



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Daniela Maria Campos Rodrigues

**Influence of the Calculation Formula in the
Renal Function at Pharmacotherapy in the
Elderly**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada,
orientada pela Professora Doutora Isabel Vitória e Doutora Ana
Cabral e apresentada à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra.

Julho de 2019

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

INFLUÊNCIA DA FÓRMULA DE CÁLCULO DA FUNÇÃO RENAL NA FARMACOTERAPIA DO IDOSO

Daniela Maria Campos Rodrigues

Tese no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada orientada pelas Professoras Doutoradas Ana Cristina Gaspar Cabral e Isabel Vitória Neves de Figueiredo Santos Pereira e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Agradecimentos

A realização desta tese de Mestrado contou com importantes apoios e incentivos sem os quais não se teria tornado uma realidade e aos quais estarei eternamente grata.

À Professora Doutora Isabel Vitória e à Doutora Ana Cabral pela sua orientação, total apoio, disponibilidade, pelas opiniões e críticas e colaboração no solucionar de dúvidas e problemas. À Professora Doutora Margarida Castel-Branco e à Marta Lavrador pelo apoio fantástico que foram e pelo valioso auxílio e contributo que deram. Foi uma honra para mim poder ter realizado esta tese no âmbito do vosso grupo de trabalho.

À minha família que me apoiou em tudo o que pôde mesmo não entendendo nada do tema. À minha cara metade pela paciência que teve comigo e por todo o carinho e atenção que me dedicou.

À Lydia Gomes e a Soraia Santos pela ajuda que foram apesar da distância.

Aos que ainda deviam cá estar mas partiram mais cedo.

Resumo

A avaliação da função renal é basilar na prática clínica diária, não só com o objetivo de diagnóstico e acompanhamento da doença renal, mas também numa perspetiva de adequação de prescrições ao quadro clínico individual, via ajustes posológicos. Neste contexto, a taxa de filtração glomerular (TFG) impõe-se como medida mais fiável para a determinação da função renal, refletindo o volume e concentração da água filtrada na cápsula de Bowman por unidade de tempo. Na tentativa de estimar a função renal com a maior exatidão possível, múltiplas equações têm sido desenvolvidas, como a *Cockcroft-Gault* (CG), *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), *Berlin Initiative Study* (BIS), *Full-Age Spectrum* (FAS) e a *Lund-Malmö Revised* (LMR). Muito embora todas elas tenham o mesmo objetivo comum, diferem nas variáveis que incluem, podendo assim originar resultados diferentes. Isto torna-se ainda mais pertinente quando se verifica que algumas estas fórmulas não se encontram validadas para populações mais idosas. Por outro lado, o cálculo da TFG tem um impacto direto no ajuste farmacológico que alguns doentes possam necessitar. Por forma a facilitar a avaliação farmacoterapêutica de idosos, foram desenvolvidos vários instrumentos (Critérios de Beers, STOPP/STAR e GhOP3S⁻) que permitem uma rápida análise da medicação prescrita. Assim, foi realizado um estudo no qual foram recolhidos dados de indivíduos com idade superior a 65 anos, internados no Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC). Após a recolha de dados antropométricos, raça, idade, bem como dos valores de creatininemia e perfil farmacoterapêutico, foi calculada a TFG usando cada uma das fórmulas. A terapêutica instituída foi então analisada utilizando instrumentos de avaliação de medicação inapropriada. Da análise estatística realizada com recurso ao software SPSS[®] conclui-se que estas fórmulas apresentam diferenças significativas entre si. Esta análise permitiu ainda perceber que, dependendo da equação usada, a classificação da DRC poderá ser diferente. Por outro lado, através da aplicação dos instrumentos de avaliação de medicação potencialmente inapropriada, concluiu-se que uma parte da medicação analisada não se encontrava ajustada à função renal dos doentes.

PALAVRAS-CHAVE: função renal, taxa de filtração glomerular, ajuste posológico, Instrumentos de Avaliação de Medicação Potencialmente Inapropriada.

Abstract

The evaluation of renal function is part of daily clinical practice, not only for the purpose of diagnosis and evaluation of the evolution of renal disease, but also to adjust prescriptions and make dosage adjustments. Glomerular filtration rate (GFR) is the most reliable measure of renal function, reflecting the volume and concentration of filtered water in Bowman's capsule per unit of time. In the attempt to estimate renal function more accurately, multiple formulas have been developed, most commonly used: Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), Berlin Initiative Study (BIS), Full-Age Spectrum (FAS) e a Lund-Malmö Revised (LMR).

Although all formulas have the same common purpose, they differ in the variables they include, and may lead to different results. This becomes even more pertinent when it is noticed that some of these formulas are not validated for older populations. On the other hand, the calculation of GFR has a direct impact on the pharmacological adjustment that some patients may need. In order to subserve the pharmacotherapeutic evaluation of the elderly, several instruments were developed (Criteria of Beers, STOPP / STAR and GhOP^{3S}-) that allow an easy analysis of prescribed medication. Thus, we carry out an observational study, in which we included individuals aged 65 or over who are admitted to the Internal Medicine Department of the University Hospital Center of Coimbra (CHUC). Anthropometric data was collected such as race, age, as well as creatinine values and pharmacotherapeutic profile. The GFR was calculated using each of the formulas above mentioned. The therapy instituted was then analyzed using instruments of evaluation of inappropriate medication. From the statistical analysis performed using the SPSS® software, we conclude that these formulas present significant differences between them. This analysis also allowed us to understand that, on one hand, depending on the equation used, that the classification of CKD may be different. On the other hand, through the application of potentially inappropriate medication evaluation instruments, it was concluded that a portion of the medication analyzed was not adjusted for the renal function of the patients.

KEYWORDS: renal function, glomerular filtration rate, posology adjustment, instruments of evaluation of potentially inappropriate medication.

Índice

Agradecimentos.....	2
Resumo	3
Abstract	4
Índice.....	5
Índice de Ilustrações	8
Índice de Tabelas	10
Lista de Abreviaturas	11
Capítulo I - Introdução.....	13
1.1 O Sistema Renal – Anatomia e Fisiologia Renais	14
1.2 <i>Clearance</i> renal – impacto na função renal	17
1.2.1 Filtração glomerular.....	14
1.2.2 Secreção e reabsorção tubular.....	14
1.2.3 Regulação do fluxo renal – <i>Feedback</i> tubuloglomerular	19
1.3 Determinação a Taxa de Filtração Glomerular	17
1.3.1 Fórmulas convencionadas para a determinação da TFG	21
1.3.2 Influência da equação na determinação da TFG em idosos	25
1.4 Doença Renal Crónica e Impacto no Ajuste Terapêutico	26
1.4.1 Etiologia e classificação da DRC	26
1.4.2 Implicações da DRC no ajuste posológico.....	28
1.5 Instrumentos de Avaliação de Medicação Potencialmente Inapropriada	29
1.5.1 <i>American Geriatrics Society (AGS) 2019 Update AGS Beers Criteria</i> ®	30
1.5.2 Screening Tool of Older People’s Prescription (STOPP)/ Screening Tool to Alert to Right Treatment.....	33
1.5.3 Ghent Older People’s Prescription Community Pharmacy Screening	34
1.6 Objetivos	39
Capítulo II - Materiais e Métodos	41
2.1.1 Cálculo da TFG.....	41
2.1.2 Análise estatística	44

2.1.2.1 Teste de Kolmogorov-Smirnov	44
2.1.2.2 Teste de Friedman	44
2.1.2.3 Teste de Wilcoxon.....	45
Capítulo III - Resultados	47
3.1.1 Análise estatística das equações para o cálculo da TFG (ml/min/1,73m ²) .	47
3.1.1.1 Teste da Normalidade	47
3.1.1.2 Teste de Friedman	48
3.1.2 Análise estatística das equações para o cálculo da TFG (ml/min)	51
3.1.2.1 Teste da Normalidade	51
3.1.2.2 Teste de Wilcoxon.....	52
3.1.3 Comparação entre as fórmulas para cálculo da TFG	53
3.1.4 Aplicação dos Instrumentos de avaliação de medicação potencialmente inapropriada	54
3.1.4.1 Critérios de Beers	54
3.1.4.2 STOPP/ START	56
3.1.4.3 GheOP ³ S-	58
Capítulo IV - Discussão	63
4.1.1 Análise estatística	63
4.1.1.1 Equação de Cockcroft-Gault	64
4.1.1.2 Equação MDRD	65
4.1.1.3 Equação CKD-EPI	65
4.1.1.4 Equação BIS	66
4.1.1.5 Equação FAS	66
4.1.1.6 Equação LMR.....	67
4.1.2 Equações para cálculo da TFG e ajuste à área de superfície corporal	67
4.1.3 Avaliação de medicação potencialmente inadequada	69
4.1.3.1 Critérios de Beers	69
4.1.3.2 STOPP/ START	70
4.1.3.3 GheOP ³ S-	70

4.2 Conclusão	73
Capítulo V - Bibliografia.....	75
Capítulo VI - Anexos	82

Índice de Ilustrações

Figuras

Figura 1 – Esquema ilustrativo de um corte transversal abdominal nível lombar	14
Figura 2 – Esquema ilustrativo de um corte longitudinal do rim direito	15
Figura 3 – Ilustração representativa da morfologia do nefrônio	15
Figura 4 – Ilustração esquemática do nefrônio com repetitivo glomérulo	16
Figura 5 – Sequência de etapas para a formação de urina.....	17
Figura 6 – Prognóstico da DRC de acordo com a categoria de TFG e de albuminúria	27
Figura 7 – Teste de Friedman para a TFG expressa em ml/min/1,73m ²	48

Gráficos

Gráfico 1 – Número de classificados em estádios de DRC por equação de TFG	51
Gráfico 2 – Número de fármacos identificados de acordo com os Critérios de Beers.....	55
Gráfico 3 – Fármacos com necessidade de ajuste posológico de acordo com os Critérios de Beers.....	55
Gráfico 4 – Outros fármacos com necessidade de ajuste posológico de acordo com os Critérios de Beers.....	56
Gráfico 5 – Número de fármacos identificados de acordo com os critérios de STOPP/ START	57
Gráfico 6 – Fármacos com necessidade de ajuste posológico de acordo com STOPP/ START	57
Gráfico 7 – Outros fármacos com necessidade de ajuste posológico de acordo com os STOPP/ START.....	58
Gráfico 8 – Apixabano, digoxina, metformina e edoxabano com necessidade de ajuste posológico de acordo com os STOPP/ START	58
Gráfico 9 – Número de fármacos identificados de acordo com os critérios de GheOP ³ S-	59

Gráfico 10 – Gráfico 1/3 que ilustra os fármacos com necessidade de ajuste posológico de acordo com GheOP ³ S-.....	60
Gráfico 11 – Gráfico 2/3 que ilustra os fármacos com necessidade de ajuste posológico de acordo com GheOP ³ S-.....	60
Gráfico 12 – Gráfico 3/3 que ilustra os fármacos com necessidade de ajuste posológico de acordo com GheOP ³ S-.....	61
Gráfico 13 – Necessidade de ajuste posológico da furosemida de acordo com a equação utilizada para o cálculo da TFG	61

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Equações para o cálculo da TFG	25
Tabela 2 – Variáveis necessárias para o cálculo da TFG com as diferentes fórmulas	25
Tabela 3 – Tabela adaptada dos Critérios de Beers com identificação dos fármacos implicados na doença renal.....	31
Tabela 4 – Tabela adaptada dos critérios de STOPP/ START com identificação dos fármacos implicados na doença renal.....	34
Tabela 5 – Tabela adaptada dos critérios de GheoP ³ S- com identificação dos fármacos implicados na doença renal.....	35
Tabela 6 – Fórmulas usadas para o cálculo da TFG em ml/min/1,73m ²	42
Tabela 7 – Fórmulas usadas para o cálculo da TFG em ml/min	43
Tabela 8 – Caracterização da população em estudo	47
Tabela 9 – Teste de Kolmogorov-Smirnov para TFG em ml/min/1,73m ²	47
Tabela 10 – Teste de Friedman para TFG em ml/min/1,73m ²	48
Tabela 11 – Correlação entre valor de TFG e estadios de DRC.....	49
Tabela 12 – Teste de Friedman para estadios de DRC em ml/min/1,73m ²	49
Tabela 13 – Resumo com as diferenças entre análise quantitativa e qualitativa	50
Tabela 14 – Teste de Friedman para TFG em ml/min/1,73m ² e em ml/min.....	52
Tabela 15 – Teste de Wilcoxon entre TFG em ml/min/1,73m ² e em TFG em ml/min.....	52
Tabela 16 – Teste de Wilcoxon para estadios de DRC	53
Tabela 17 – Resumo com as diferenças entre análise quantitativa e qualitativa	53
Tabela 18 – Caracterização das equações em ml/min/1,73m ² em estudo	53
Tabela 19 – Caracterização das equações em ml/min em estudo	54

Lista de Abreviaturas

AGS – *American Geriatrics Society*

AINE – Anti-Inflamatório Não-Esteróide

ARA – Antagonista do Recetor da Angiotensina

ASC – Área de Superfície Corporal

BIS – *Berlin Initiative Study*

CHUC – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

CKD-EPI – *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*

Cl_{cr} – *Clearance* de Creatinina

CG – *Cockcroft-Gault*

⁵¹Cr-EDTA – Crómio-51-Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético

DM – *Diabetes Mellitus*

DRC – Doença Renal Crónica

FAS – *Full Age Spectrum*

HTA – Hipertensão Arterial

IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

KDIGO – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LM – *Lund-Malmö*

LMR – *Lund-Malmö Revised*

MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*

NaCl – Cloreto de Sódio

NKF K/DOQI – *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Index*

PIM – *Potentially Inappropriate Medication*

PPI – Prescrição Potencialmente Inapropriada

RCM – Resumo das Características do Medicamento

INFLUÊNCIA DA FÓRMULA DE CÁLCULO DA FUNÇÃO RENAL NA FARMACOTERAPIA DO IDOSO

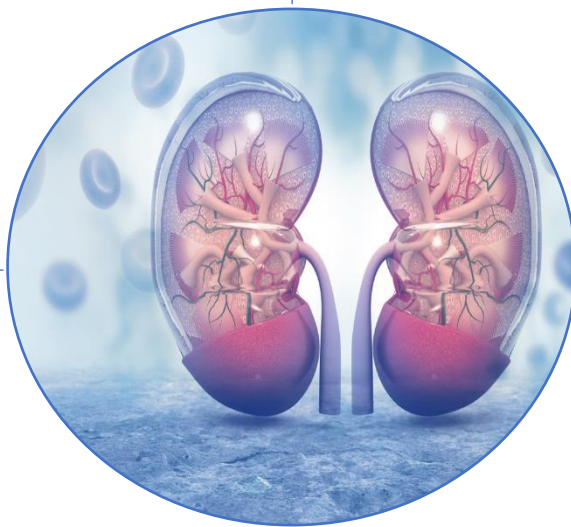
STOPP/START– *Screening Tool of Older People's Prescriptions/ Screening Tool to Alert to Right Treatment*

TCD – Túbulo Contornado Distal

TCP – Túbulo Contornado Proximal

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO



Este capítulo pretende dotar o leitor sobre as noções gerais do sistema renal e suas implicações no ajuste posológico terapêutico

1.1 | O Sistema Renal – Anatomia e Fisiologia Renais

O sistema urinário, composto pela bexiga, rins e vias urinárias, possui como principal função o controle do volume e composição dos fluídos corporais, desempenhando um papel essencial na homeostase corporal, através da regulação de diversos processos fisiológicos: filtração do plasma, excreção de resíduos metabólicos/ produtos exógenos (ex: ureia ou creatinina), regulação dos balanços hídricos e eletrolíticos, regulação das concentrações de eletrólitos e de osmolalidade, regulação da pressão arterial e regulação do equilíbrio ácido-base, sendo ainda responsáveis pela secreção, metabolismo e libertação de hormonas e gliconeogénese. Em suma, o processo de formação de urina permite a manutenção da normal composição, volume e pH do organismo [1, 2].

Os rins são um par de órgãos em forma de feijão que ladeiam a coluna vertebral e se encontram alojados no interior do espaço retroperitoneal, o que significa que se situam entre a coluna dorsal e o peritoneu (membrana que circunda a cavidade abdominal) (Figura 1) [2].

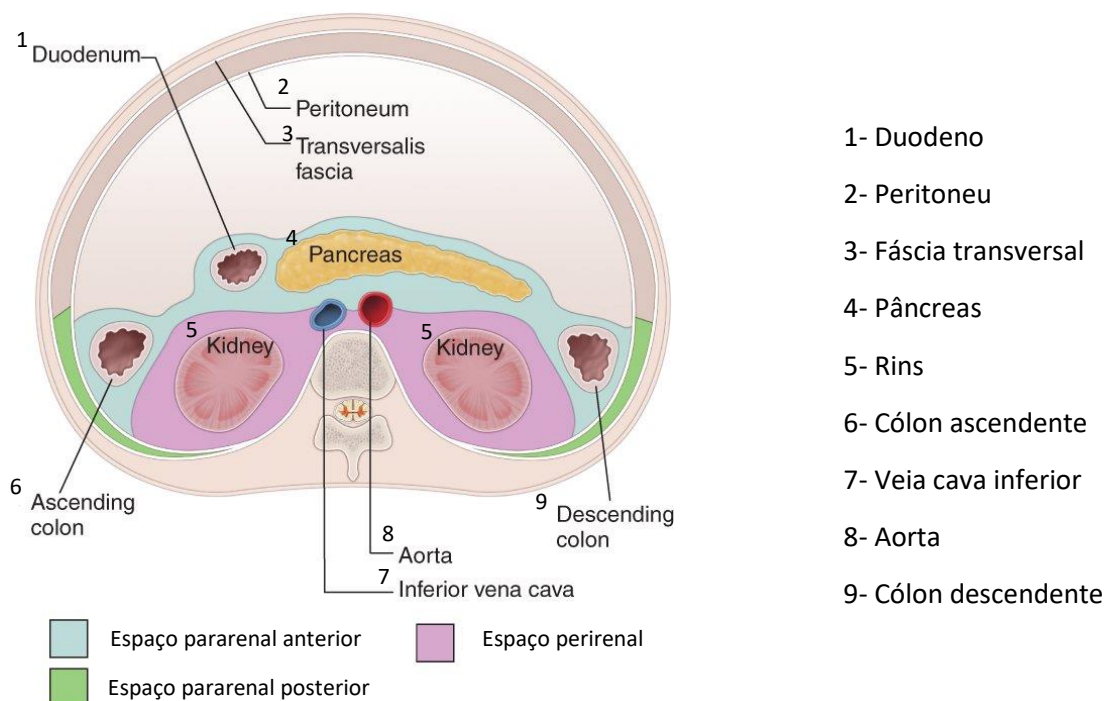


Figura 1 - Esquema ilustrativo de um corte transversal abdominal a nível lombar

Cada rim apresenta três camadas distintas, sendo o córtex externo a primeira. Em seguida encontra-se a medula, formada por um conjunto de massas em forma de cone e cuja função é a secagem da urina em minúsculos túbulos semelhantes a sacos. A terceira e última camada mais interna é a pelve renal, o tubo em forma de cone, cercado por um músculo que usa a peristalse para excretar a urina (Figura 2) [2].

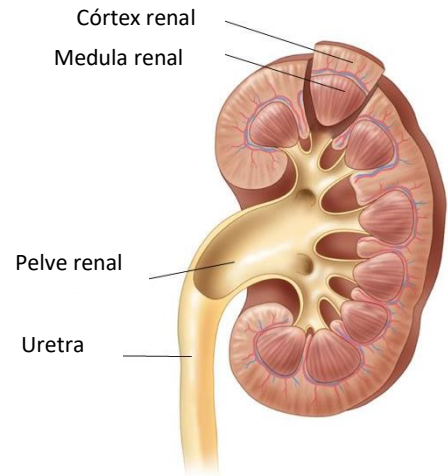


Figura 2 - Esquema ilustrativo de um corte longitudinal do rim direito

No seu interior, o rim é composto por um milhão de unidades microscópicas dobradas, sendo cada unidade designada por nefrônios. Estruturalmente cada nefrônio consiste num corpúsculo circular localizado no córtex, seguido de um longo túbulo renal sinuoso que contorna o córtex e a medula. A parte externa do corpúsculo designada por cápsula de Bowman aloja no seu interior um aglomerado de capilares que constituem o glomérulo. O endotélio desses capilares é muito poroso sendo que o calibre desses poros permite a passagem de muitos fluídos do sangue para o interior da cápsula de Bowman (Figura 3) [3].

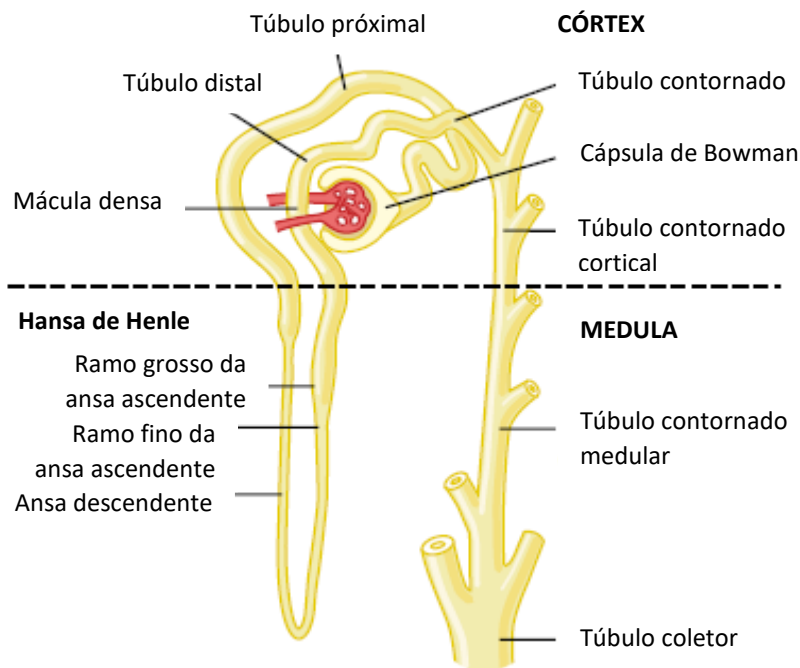


Figura 3 - Ilustração representativa da morfologia do nefrônio

Funcionalmente, os nefrônios permitem o processamento de sangue em três etapas: filtração, reabsorção e secreção. Todos os compostos que são filtrados do sangue para o glomérulo designam-se por filtrado renal, que irá percorrer toda a extensão do túbulo renal até ser excretado na forma de urina [4].

O túbulo renal divide-se em três partes principais anatomicamente distintas. A primeira parte designada por túbulo contornado proximal (TCP) fornece mais tempo e espaço para a reabsorção de material devido à sua forma. À medida que o túbulo prossegue ele forma uma curva designada por ansa de Henle que termina no túbulo contornado distal (TCD) e que se liga ao ducto coletor. As paredes do TCP são constituídas por células cobertas com microvilosidades que aumentam a área de superfície e ajudam a reabsorver para o sangue parte do filtrado existente no glomérulo. O remanescente do filtrado passa do TCP para a ansa de Henle que se inicia no córtex e mergulha na medula antes de regressar ao córtex (Figura 4) [5].

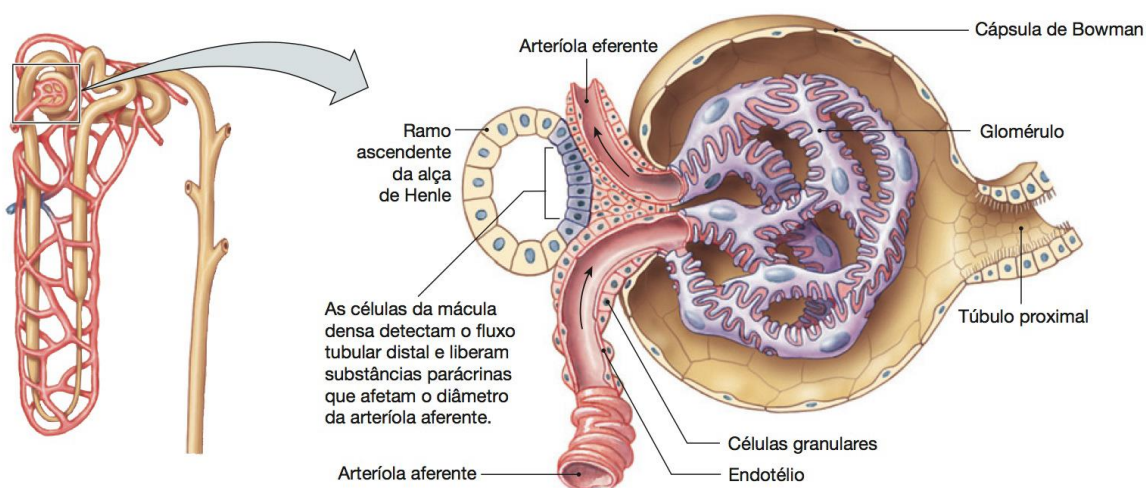


Figura 4 - Ilustração esquemática do nefrônio com respectivo glomérulo

No interior do ramo ascendente da ansa de Henle existe a mácula densa, composta por aproximadamente 20 células sensoriais que permitem a detecção de alterações na composição química do líquido do túbulo distal. A proximidade da mácula densa com o aparelho justaglomerular (constituída pelo segmento terminal da arteríola aferente, a rede capilar glomerular e a arteríola eferente) permite a fácil e rápida sinalização para esta alteração. Através desta sinalização é despoletado o mecanismo de *feedback* tubuloglomerular que desempenha um papel importante na regulação da taxa de filtração glomerular (TFG) e do fluxo sanguíneo [3].

1.2 | Clearance renal – impacto na função renal

Os rins são órgãos vitais para a manutenção da vida uma vez que interagem com o sistema cardiovascular possibilitando a manutenção da estabilidade hemodinâmica. O fluxo sanguíneo renal que corresponde a cerca de 20% a 25% da totalidade do débito cardíaco, associado à filtração glomerular, são dois aspectos essenciais na manutenção das funções orgânica. Existe, portanto, um estrito e delicado equilíbrio entre o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular uma vez que a mudança de um pode afetar o outro. Até que ocorra a formação de urina o plasma sanguíneo passa por uma série de etapas como ilustra a figura 5. É com recurso a este processo que os rins são responsáveis pela filtração de resíduos metabólicos e de fármacos, bem como pela regulação do equilíbrio de fluídos e eletrólitos [6].



Figura 5 - Sequência de etapas para a formação de urina

Através da quantificação urinária dos três principais produtos de excreção metabólica, (nomeadamente ureia, creatinina e ácido úrico) é possível inferir-se sobre o estado da função renal. Qualquer alteração destes parâmetros para valores superiores ou inferiores aos dos limites laboratoriais poderá ser indicativo de dano renal [2].

17

1.2.1 | Filtração glomerular

A filtração glomerular é um mecanismo de depuração que afeta 20% do fluxo sanguíneo renal. Este processo inicia-se com a entrada do sangue pela arteríola aferente com posterior passagem para os capilares glomerulares. A elevada porosidade destes capilares permite a passagem de água e de outras substâncias para o espaço de Bowman. Neste momento é formado filtrado renal que não só contém água filtrada do plasma, como também proteínas pequenas e substâncias nela dissolvidas [5].

Define-se então taxa de filtração glomerular como sendo a quantidade de filtrado renal formado num minuto, cujo valor pode variar entre 100 a 125 ml por minuto [2].

Devido ao seu mecanismo de ação, a filtração glomerular é influenciada por vários fatores como alterações na pressão sanguínea renal; alterações na pressão hidrostática dos capilares glomerulares; alterações na pressão sanguínea sistêmica; constrição arteriolar aferente ou eferente; alterações da pressão hidrostática na cápsula de Bowman; obstrução ureterial; edema renal na cápsula; alterações na concentração de proteínas plasmáticas (tais como desidratação ou hipoproteïnemia); alterações na permeabilidade capilar glomerular, ou ainda alterações na área de superfície de filtração [7].

Embora a filtração glomerular seja um processo que afete todos os compostos em circulação sanguínea, existem proteínas séricas (como o caso da albumina e da glicoproteína ácida α_1) que se ligam reversivelmente a fármacos, impedido que estes sejam filtrados no glomérulo. Desta forma, apenas os fármacos que circulam livremente no plasma sanguíneo são excretados via filtração glomerular. Existe ainda a possibilidade de os fármacos competirem pelo mesmo local ativo de um sistema de transportadores, o que conduz a alterações na depuração renal e a possíveis interações medicamentosas indesejadas [8].

1.2.2 | Secreção e reabsorção tubular

Uma alternativa à filtração glomerular para a depuração de fármacos é a secreção tubular. A secreção tubular ativa constitui um mecanismo eficiente para remoção de substâncias indesejadas e de metabolitos que tenham sido reabsorvidos a nível tubular ou que não tenham sido filtrados como é o caso de fármacos, creatinina, ureia e ácido úrico. Este tipo de eliminação permite, inclusivamente, retirar fármacos ligados a proteínas plasmáticas, tal é o seu elevado grau de afinidade para os transportadores [8]. Após se formar no glomérulo, o fluído segue pelo nefrônio para o túbulo contornado proximal, local onde ocorre 70% da reabsorção de substâncias de volta para o sangue. É apenas na parte final no túbulo contornado proximal que são então secretadas substâncias como fármacos e toxinas [9].

A reabsorção tubular apresenta-se como o terceiro mecanismo que influencia a excreção renal de fármacos e seus metabolitos, para cuja maioria a reabsorção tubular ocorre por difusão passiva [10].

A excreção renal de fármacos depende assim da filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção renal. A eliminação glomerular de fármacos depende

igualmente do tamanho molecular e das ligações proteicas que ela estabelece. Embora a ligação às proteínas diminua a filtração dos fármacos por outro lado, pode aumentar a quantidade secretada pelos túbulos renais. Já em situações em que a filtração glomerular se encontra comprometida devido à doença renal crónica, a excreção de fármacos que são eliminados maioritariamente por este mecanismo será diminuída e a meia-vida plasmática prolongada. A secreção de fármacos eliminados por sistemas de transporte ativo no túbulo renal também se encontra afetada em doentes com doença renal. Assim, quando a taxa de *clearance* da creatinina diminui, os fármacos dependentes da secreção tubular renal para eliminação serão excretados mais lentamente, à semelhança do que acontece com o uso concomitante de múltiplos fármacos eliminados através do mesmo sistema de transporte que pode ficar saturado [11].

1.2.3 | Regulação do fluxo renal - *Feedback* tubuloglomerular

O sistema de *feedback* tubuloglomerular controla o fluxo sanguíneo renal através da regulação da resistência das arteríolas aferentes. Este *feedback* tem início nas células da mácula densa e traduz-se numa cascata de sinais químicos que visam a regulação da resistência arterial através da sua alta sensibilidade à concentração de cloreto de sódio (NaCl). Uma vez que a quantidade de cloreto de sódio filtrada aumenta linearmente conforme o aumento da TFG, a concentração do NaCl na mácula densa diminuirá. Perante este cenário, as células da mácula densa enviam sinais às arteríolas aferentes o que provoca a sua vasoconstrição e leva a que haja uma redução da taxa de filtração glomerular e, simultaneamente, a um aumento da concentração de NaCl. Por outro lado, a diminuição da concentração de NaCl e concomitantemente da TFG, induz as células do aparelho justaglomerular a libertarem renina, uma enzima que desempenha um papel na vasoconstrição sistémica e, portanto, no aumento da pressão arterial [2]. A esta forma de regulação dá-se o nome de *feedback* tubuloglomerular e é graças a este mecanismo que é possível manter constante a pressão sanguínea a nível do túbulo distal, originando assim uma TFG igualmente estável [7].

1.3 | Determinação da Taxa de Filtração Glomerular

O método mais preciso para a avaliação da função renal seria a determinação direta da função tubular. Contudo, uma vez que ainda não existe uma técnica que possibilite esta medição direta, na prática clínica recorre-se ao cálculo indireto da taxa de filtração glomerular. Este cálculo pode ser realizado de duas formas: através da medição direta de biomarcadores ou com recurso a fórmulas que permitam a estimativa da TFG [12].

A primeira técnica refere-se à medição direta de uma substância que seja filtrada no glomérulo e que não seja nem secretada nem reabsorvida a nível dos túbulos renais. Além disso, a substância usada para medir a taxa de filtração glomerular não deverá nem ser tóxica, nem ser metabolizada pelo organismo. Exemplos de substâncias que cumprem estes critérios são o ^{125}I -iotalamato, ^{53}Cr -etilenodiaminotetracético, ácido $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dietilenotriaminapentacético, ioexol e a inulina. Estes marcadores podem ser administrados por via intravenosa e são excretados na urina sem sofrerem metabolização corporal. Desta forma, é possível determinar a taxa de filtração glomerular através da comparação da quantidade inicialmente administrada com a quantidade excretada na urina [7,12]. Contudo o seu uso encontra-se limitado, uma vez que esta determinação é muito exigente, envolvendo inclusivamente radioatividade nalguns casos, e apresenta custos elevados. A medição da TFG com recurso a substâncias isotópicas encontra-se por esse motivo restrita a situações em que uma maior precisão é necessária, quando a função renal é pobre ou quando a massa muscular está significativamente fora do intervalo normal [12].

A alternativa à medição direta de biomarcadores consiste no cálculo da *clearance* da creatinina (Cl_{cr}), subproduto da creatina no metabolismo muscular e excretado por via urinária. Como existe uma produção contínua de creatinina e, conseqüente, uma excreção contínua na urina, o conteúdo corporal total de creatinina é razoavelmente constante, tornando este o método mais conveniente já que apresenta apenas a necessidade de uma colheita sanguínea [13]. A concentração sérica de creatinina pode, no entanto, ser influenciada por fatores como a idade, sexo, e massa muscular, o que originou o desenvolvimento de uma série de fórmulas que tentam minimizar o impacto destes fatores [12].

Foi com o objetivo de se colmatar esta necessidade de cálculo da *clearance* de creatinina que, na década de 1970, foram desenvolvidas as equações de *Jelliffe* e de *Cockcroft et Gault* (CG). Apenas mais recentemente, nos últimos 15 anos, foram criadas equações para estimar a TFG, incluindo a Modificação da Dieta na Doença Renal (*Modification of Diet in Renal Disease Study Equation* - MDRD) e a Colaboração Epidemiológica da Doença Renal Crônica (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* - CKD-EPI) [14].

1.3.1 | Fórmulas convencionadas para a determinação da TFG

A *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NFK K/DOQI) publicou em 2002 *guidelines* para orientar a avaliação, classificação e estratificação da DRC, apontando a fórmula de CG e as equações de MDRD como as mais indicadas para o cálculo da TFG, uma vez que as restantes equações apresentam desvios significativos comparativamente aos valores obtidos com o padrão $^{51}\text{Cr-EDTA}$ para a TFG [15]. Contudo, em 2012, a *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), nas suas *guidelines*, recomenda a determinação da TFG em adultos preferencialmente com a equação CKD-EPI [16]. Não existe contudo um consenso quanto à preferência do uso das equações de Cockcroft-Gault, MDRD e CKD-EPI, uma vez que a primeira é atualmente mais usada para estimar a TFG em estudos farmacocinéticos e ajustes posológicos na prática clínica, mas um estudo recente indica que as equações de MDRD e CKD-EPI são mais exatas e devem ser usadas preferencialmente no lugar da CG [17].

Visando minimizar o impacto das variações na taxa de produção e secreção tubular de creatinina para a determinação da TFG, foi proposto o uso da cistatina C como marcador de filtração alternativo. Este marcador bioquímico é produzido a uma taxa constante, sendo que a sua concentração sérica não é afetada pela dieta, estado nutricional, doenças inflamatórias, massa muscular, género ou idade, dependendo essencialmente/fundamentalmente da TFG já que 99% da cistatina C filtrada é reabsorvida. O uso desta proteína permite, assim, a avaliação da função renal sem a necessidade de fatores de correção para a idade, nem dados antropométricos [17].

Exemplo de uma destas discrepâncias encontra-se nos valores obtidos com a equação de *Cockcroft-Gault* e a CKD-EPI. Do ponto de vista nefrológico, a superioridade da equação CKD-EPI sobre a equação CG para estimar a TFG é fácil

de demonstrar na população geral [18]. De facto, esta equação permite estimar efetivamente a TFG, enquanto a equação CG apenas estima a depuração da creatinina, que por si só, não permite boas conclusões acerca do estado da TFG. De facto, a CG subestima a TFG já que não tem em conta a contribuição da secreção de creatinina tubular. Por outro lado, a equação de CG foi usada para o cálculo de ajustes posológicos da maioria dos fármacos. A equação de CG consegue ainda melhor predizer o risco de eventos adversos para terapias cardiovasculares uma vez que ela tem em conta a massa corporal, contrariamente à fórmula de CKD-EPI. Apesar deste exemplo, todas as equações que tomem por base valores de creatinina têm as suas próprias limitações e falham em determinar com precisão o valor da TFG [14, 19].

As equações de *Lund-Malmö* (LM) foram desenvolvidas com vista a estimar a TFG apenas com base na creatinina sérica, idade e sexo. A precisão das equações de LM mostrou-se superior comparativamente aos resultados obtidos com a MDRD e CKD-EPI. Estas equações foram desenvolvidas por forma a não sobrestimarem a função renal em doentes com TGF inferior a 30 ml/min/1,73m² contudo, as equações de LM apresentam a desvantagem de subestimarem valores de TFG iguais ou superiores a 90 ml/min/1,73m². Estas razões levaram a que as LM fossem revistas originando as equações de *Lund-Malmö* revistas (LMR) que pretendem, de uma forma generalizada, melhorar os resultados iniciais das equações LM quando comparadas com a MDRD ou a CKD-EPI [20].

No mesmo ano de 2016, em Espanha, desenvolveu-se a equação HUGE que permite a deteção da presença de DRC sem tem em conta o valor da TFG do doente. O estudo conduzido que levou à criação desta equação revelou que ela tem uma maior precisão de as equações MDRD, CKD-EPI e BIS 1 para a diferenciação da TFG para valores inferiores a 60 ml/min/1,73m² [21].

No seguimento da recomendação da KDIGO em 2012 para o uso da CKD-EPI em adultos, foi desenvolvido o *Berlin Initiative Study* que culminou na formulação das equações BIS 1 e BIS 2. Este estudo visava a criação de uma equação que permitisse um cálculo de TFG mais preciso na população idosa, o que levou a que os dados recolhidos pertencessem unicamente a pessoas acima dos 70 anos. Embora a equação BIS tenha já sido validada numa coorte chinesa, ela carece de validações grandes coortes, incluindo doentes com DRC. A comparação direta entre a equação BIS e a CKD-EPI revelou uma variação acentuada do viés e precisão da

mediana da TFG, o que colocou em causa a validade desta equação numa população de doentes com vários níveis de TFG [22].

Mais recentemente, em 2016, foi desenvolvida uma equação que permite o cálculo da TFG para todo o espectro etário. Esta nova equação designada por *Full Age Spectrum* (FAS) permite um ajuste ao valor da creatinina sérica, o que possibilita a sua normalização e, conseqüentemente, a possibilidade de estender a sua aplicação a todas as faixas etárias [23].

A tabela 1 compila as várias equações para cálculo da TFG.

Tabela 1 - Equações para cálculo da TFG. Legenda - S_{cr} – Concentração da creatinina sérica; S_u – Concentração da creatinina na urina; Alb – concentração da albumina sérica; U – ureia sérica

Nome	Condicionantes	Fórmula
Cockroft-Gault [23]	Sexo feminino	$\frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso kg} \times 0,85}{72 \times S_{cr} \text{ mg/dl}}$
	Sexo masculino	$\frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso kg}}{72 \times S_{cr} \text{ mg/dl}}$
MDRD 6 [12]	Sexo feminino	$170 \times S_{cr}^{-0,999} \text{ mg/dl} \times \text{idade}^{-0,176} \times 0,762 \times S_u^{-0,170} \text{ mg/dl} \times \text{alb}^{0,318} \text{ mg}$
	Sexo masculino	$170 \times S_{cr}^{-0,999} \text{ mg/dl} \times \text{idade}^{-0,176} \times S_u^{-0,170} \text{ mg/dl} \times \text{alb}^{0,318} \text{ mg}$
	Raça negra	$170 \times S_{cr}^{-0,999} \text{ mg/dl} \times \text{idade}^{-0,176} \times 1,180 \times 0,762 \text{ (se mulher)} \times S_u^{-0,170} \text{ mg/dl} \times \text{alb}^{0,318} \text{ mg}$
MDRD 4 [17]	Sexo feminino	$186 \times S_{cr}^{-1,154} \text{ mg/dl} \times \text{idade}^{-0,203} \times 0,742$
	Sexo masculino	$186 \times S_{cr}^{-1,154} \text{ mg/dl} \times \text{idade}^{-0,203}$
	Raça negra	$186 \times S_{cr}^{-1,154} \text{ mg/dl} \times \text{idade}^{-0,203} \times 1,212 \times 0,742 \text{ (se mulher)}$
BIS 1 [17]	Sexo feminino	$3736 \times S_{cr}^{-0,97} \text{ mg/dl} \times \text{idade}^{-0,95} \times 0,82$
	Sexo masculino	$3736 \times S_{cr}^{-0,97} \text{ mg/dl} \times \text{idade}^{-0,95}$
BIS 2 [17]	Sexo feminino	$767 \times \text{cistatina c} \times S_{cr}^{-0,61} \text{ mg/dl} \times \text{idade}^{-0,57} \times 0,87$
	Sexo masculino	$767 \times \text{cistatina c} \times S_{cr}^{-0,61} \text{ mg/dl} \times \text{idade}^{-0,57}$
FAS [23]	Sexo feminino	$\left(\frac{107,3}{(S_{cr} \text{ mg/dl} / 0,7)} \right) \times 0,988^{\text{idade} - 40}$

	Sexo masculino	$(107,3 / (S_{cr} \text{ mg/dl} / 0,9)) \times 0,988^{\text{idade}-40}$
CKD-EPI [24]	Se sexo feminino e $S_{cr} \leq 0,7 \text{ mg/dl}$, $(S_{cr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{idade}} \times (166 \text{ se raça negra, } 144 \text{ se outra raça})$	
	Se sexo feminino e $S_{cr} > 0,7 \text{ mg/dl}$, $(S_{cr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times (166 \text{ se raça negra, } 144 \text{ se outra raça})$	
	Se sexo masculino e $S_{cr} \leq 0,9 \text{ mg/dl}$, $(S_{cr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{idade}} \times (166 \text{ se raça negra, } 144 \text{ se outra raça})$	
	Se sexo masculino e $S_{cr} > 0,9 \text{ mg/dl}$, $(S_{cr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{idade}} \times (163 \text{ se raça negra, } 141 \text{ se outra raça})$	
HUGE [21]	Sexo feminino	$2,505458 - (0,264418 \times \text{hematócrito}) + (0,118100 \times U \text{ mg/dl})$
	Sexo masculino	$2,505458 - (0,264418 \times \text{hematócrito}) + (0,118100 \times U \text{ mg/dl}) + 1,3838960$
LMR [20]	e^x	
	Se sexo feminino e $S_{cr} < 150 \mu\text{mol/L}$, $x = (3,43 + 0,0121 \times (150 - S_{cr}) - 0,00700 \times \text{idade} + 0,00694 \times ((0,438 \times \ln(\text{idade}) - 0,0088 \times \text{idade} - 0,93) / 0,00694))$	
	Se sexo feminino e $S_{cr} \geq 150 \mu\text{mol/L}$, $x = (3,43 - 0,926 \times \ln(S_{cr}/150) - 0,00700 \times \text{idade} + 0,00694 \times ((0,438 \times \ln(\text{idade}) - 0,0088 \times \text{idade} - 0,93) / 0,00694))$	
	Se sexo masculino e $S_{cr} < 180 \mu\text{mol/L}$, $x = (3,37 + 0,00968 \times (180 - S_{cr}) - 0,00700 \times \text{idade} + 0,00694 \times ((0,438 \times \ln(\text{idade}) - 0,0088 \times \text{idade} - 0,81) / 0,00694))$	
	Se sexo masculino e $S_{cr} \geq 180 \mu\text{mol/L}$, $x = (3,37 - 0,926 \times \ln(S_{cr}/180) - 0,00700 \times \text{idade} + 0,00694 \times ((0,438 \times \ln(\text{idade}) - 0,0088 \times \text{idade} - 0,93) / 0,00694))$	

Podemos verificar que as fórmulas diferem nos parâmetros a serem considerados para a sua aplicação (Tabela 2).

Tabela 2 - Variáveis necessárias para o cálculo da TFG com as diferentes fórmulas

Fórmula para cálculo da TFG	Variáveis necessárias
CG	Sexo, idade, peso, creatinina sérica
MDRD 6	Sexo, etnia, idade, creatinina sérica, creatinúria, albumina sérica
MDRD 4	Sexo, etnia, idade, creatinina sérica
BIS 1	Sexo, etnia, idade, creatinina sérica
BIS 2	Sexo, idade, creatinina sérica, cistatina c
FAS	Sexo, etnia, idade, creatinina sérica
CKD-EPI	Sexo, etnia, idade, creatinina sérica
HUGE	Sexo, hematócrito, ureia sérica
LMR	Sexo, idade, creatinina sérica

1.3.2 | Influência da equação na determinação da TFG em idosos

A estimativa da função renal é fundamental em doentes idosos hospitalizados não só para diagnóstico e tratamento da Doença Renal Crónica (DRC), como também, para ajustes posológicos de fármacos eliminados via renal [25]. Com o aumento da idade ocorrem alterações a nível da fisiologia renal e da massa muscular que afetam o cálculo da TFG. Isto significa que este cálculo pode ser menos exato em doentes idosos, influenciando a sua avaliação clínica [24]. Verificou-se que a equação de CG fornece valores de *clearance* de creatinina sistematicamente inferiores aos obtidos com a CKD-EPI e MDRD, particularmente na população mais idosa [26]. Exemplo disto são os limiares da equação CG de 30 a 60 ml/min, que equivalem ao intervalo de 63 a 80 ml/min/1,73m² da equação MDRD. Como consequência, há uma maior classificação de doentes em estadios iniciais de DRC, classificação essa que não ocorreria caso fosse usada a equação CG. Embora estes dados indiquem que as equações não são intercambiáveis em doentes idosos, as equações de MDRD ou CKD-EPI não se encontram validadas nesta população [18].

Mais recentemente, em 2012, o grupo de pesquisa do *Berlin Initiative Study* (BIS) desenvolveu novas equações para estimar a TFG em pessoas com 70 anos ou mais [25]. As novas equações desenvolvidas (BIS 1 e BIS 2) demonstraram mais precisão e exatidão na medição da TFG quando em comparação com as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI. Esta diferença é notória especialmente com valores inferiores a 30 ml/min/1,73m². A adição do parâmetro da cistatina C à equação revelou reduzir os efeitos do sexo e idade, o que suporta a sua possibilidade de uso em doentes com massa muscular diminuída [27].

1.4 | Doença Renal Crónica e Impacto no Ajuste Terapêutico

De acordo com o *Institute for Health Metrics and Evaluation*, em 1990, a DRC, conjuntamente com a Diabetes *Mellitus* (DM), ocupava o 18º lugar no ranking português das doenças com maior prevalência, tendo aumentado desde então. Em 2017, ocupava já o 11º lugar, traduzindo-se num aumento de incidência de 33.91%. Em 2017, a DRC ocupava o 9º lugar na lista das mais comuns causas de mortalidade, o que representa uma subida de 1 lugar (9%) comparativamente a 2007 [28]. Os dados mais recentemente publicados em Portugal reportam a 2008 e revelam que a DRC apresenta uma incidência de 6.1% na população, a maior da Europa [29].

A incidência da DRC está diretamente relacionada com o aumento da idade e está na génese do aumento da morbimortalidade. Nesses doentes, patologias relacionadas com idade, como DM, hipertensão arterial ou doenças urológicas obstrutivas, são as principais determinantes do comprometimento renal [30].

1.4.1 | Etiologia e classificação da DRC

Embora a definição e classificação da DRC tenham sofrido algumas alterações ao longo do tempo, a definição mais recente descreve um quadro de DRC quando existem anomalias na estrutura renal ou na sua função, e que estas estejam presentes durante mais de três meses, com implicações na saúde do doente [16]. Esta diminuição da TFG apresenta como consequência o aumento da excreção urinária de albumina, dando origem a quadros de albuminúria [31].

A DM e a Hipertensão Arterial (HTA) encontram-se entre os principais fatores desencadeantes de DRC em países desenvolvidos ao passo que em países subdesenvolvidos, glomerulonefrites constituem a principal causa subjacente. Podem ainda serem apontadas outras potenciais causas, como é o caso de poluição ambiental, exposição a pesticidas, abuso de analgésicos, uso de medicamentos fitoterapêuticos e consumo de aditivos alimentares não regulados. As complicações da DRC incluem progressão da doença renal, lesão renal aguda, declínio cognitivo, anemia, desequilíbrio eletrolítico e aumento da mortalidade cardiovascular [32].

No início da DRC, a permeabilidade dos capilares intersticiais aumenta progressivamente, o que se traduz na passagem de muitas proteínas plasmáticas para o interstício renal, causando uma resposta inflamatória. O declínio progressivo na área superficial dos capilares intersticiais origina hipoxia no rim, afetando a função celular envolvida na degradação do colagénio sintetizado. Desta forma, colagénio fibrilar I e II são depositados cronicamente no rim danificado, levando ao surgimento de um interstício fibrótico. Valores de TFG abaixo de 15 ml/min/1,73m² indiciam um estadio terminal, em que os rins não conseguem sustentar a vida a longo prazo [33]. A tabela 2 resume os vários estadios da doença renal crónica. Salienta-se que a *guideline* mais recente sobre a definição do estadio da DRC recomende que esta seja determinado tendo por base a causa da DRC. A figura 6 ilustra a forma como o prognóstico da DRC deverá ser feito de acordo com a categoria de TFG e de albuminúria [16].

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 6 - Prognóstico da DRC de acordo com a categoria de TFG e de albuminúria

I.4.2 | Implicações da DRC no ajuste posológico

Uma das principais causas de eventos adversos graves em pessoas com doença renal são as doses inadequadas de medicamentos. Os idosos constituem o grupo vulnerável uma vez que apresentam um declínio natural na função renal, sendo ainda frequentemente polimedicados. Assim, o uso inadequado de fármacos que requerem ajuste de dose encontra-se associado a um aumento de 40% no risco de mortalidade em idosos com insuficiência renal, uma vez que estes ajustes não são realizados de forma consistente na prática clínica [34].

Desta forma, um dos principais problemas terapêuticos relacionados com a DRC prende-se com os erros de dose de medicamentos, uma vez que neste quadro clínico a função renal encontra-se diminuída e um adequado ajuste posológico permitiria a maximização da efetividade terapêutica e a minimização da toxicidade. Os esforços para reduzir este tipo de erros diminuem a taxa de eventos adversos associados aos cuidados de saúde, melhorando assim a assistência prestada. Embora a maioria dos fármacos não exija ajuste posológico para valores de Cl_{cr} acima de 50 ml/min, os aminoglicosídeos, vancomicina, 5-flucitoquina, procainamida e digoxina são algumas exceções [8].

Um fator importante para a perpetuação destes erros poderá estar relacionada com as diferentes unidades de TFG expressas no Resumo de Características do Medicamento (RCM). Enquanto que alguns RCMs fazem recomendações de ajustes de dose para TFG expressas em ml/min/1,73m², outros alertam para a necessidade de reduções de dose para TFG expressas em ml/min [35,36]. Existe ainda um terceiro grupo de RCMs que expressam as suas recomendações não por valor absoluto de TFG mas sim de acordo com a classificação da DRC, muitas vezes identificada apenas por “ligeira”, “moderada” ou “grave”, sem no entanto indicar o nível do estadio [37].

1.5 | Instrumentos de Avaliação de Medicação Potencialmente Inapropriada

À medida que o corpo humano envelhece as suas funções vitais começam a ser afetadas. Devido à inerente perda de massa renal, à diminuição da quantidade e tamanho dos nefrónios, à maior prevalência de doenças crónicas como HTA e DM, ou ainda, à maior exposição por dano induzido por fármacos, estima-se que a cada década de vida após os 40 anos, existe um declínio de 8 ml/min³ da TFG. Este declínio tem uma especial importância quando verificamos que a percentagem de população envelhecida tem aumentado a nível mundial.

A diminuição da função renal aliada ao facto de os idosos serem uma população frequentemente polimedicada (definido como sendo o uso crónico de cinco ou mais medicamentos) pode levar à prescrição potencialmente inadequada (PPI). Em particular, existe o caso de PPI vocacionados especificamente para fármacos excretados ativamente por via renal na insuficiência renal. Estes tipos de prescrições inadequadas espelham a falha em adaptar o uso dos fármacos excretados ativamente por via renal à idade e função renal do paciente. Incluem-se nesta categoria os fármacos que devem ser evitados, ou que necessitam de um ajuste de dose, num quadro de diminuição da função renal, como por exemplo a metformina, o alopurinol, os diuréticos tiazídicos e os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, todos eles amplamente utilizados na população idosa [38].

Por estes motivos as reações adversas a medicamentos em idosos representam atualmente um grave e crescente problema de saúde pública. A polimedicação e a prescrição inadequada são reconhecidos fatores de risco para estas reações adversas que frequentemente originam graves desfechos clínicos em idosos [39].

Daqui nasceu a necessidade de se desenvolverem instrumentos de avaliação de medicação potencialmente inadequada que permitissem um escrutínio rápido e eficiente da medicação dos doentes. Desta forma seria possível a identificação de potenciais interações medicamentosas e de Medicação Potencialmente Inadequada (*Potentially Inappropriate Medication* - PIMs). Foi com esse objetivo que foram criados os Critérios de Beers, os critérios de STOPP/START, ou ainda, o GheoP³S- que permite a identificação de PIM para fármacos excretados ativamente por via renal.

1.5.1 | *American Geriatrics Society (AGS) 2019 Update AGS Beers Criteria*[®]

Os critérios de Beers foram o primeiro instrumento criado para a avaliação de PIMs em idosos. Primeiramente publicados em 1991, por um geriatra americano Mark Beers, foram tendo sucessivas atualizações com vista à incorporação de novos fármacos e critérios que se adaptassem à melhor evidência científica disponível. Tornaram-se os critérios de avaliação de PIM mais extensivamente utilizados pela comunidade científica internacional e, a partir de 2012, contaram com o apoio da *American Geriatric Society* que ficou responsável pela atualização deste instrumento.

A última versão dos critérios de Beers foi publicada em 2019 [40]. Esta atualização envolve cinco tabelas principais: lista de medicamentos potencialmente inapropriados nos idosos, medicamentos que devem ser evitados em idosos dependendo da condição clínica, medicamentos a usar com precaução, potenciais interações fármaco-fármaco e ajuste da dose de fármacos tendo por base a função renal. Para esta revisão, os autores incorporaram tanto novas evidências sobre PIMs incluídas em 2015 nos Critérios de Beers como evidências sobre novos critérios ou modificações de critérios existentes.

Os critérios Beers visam a aplicação em adultos com idade igual ou superior a 65 anos que se encontrem internados, ou que sejam seguidos em contexto de ambulatório. A exceção é feita para casos em que os doentes se encontrem em cuidados paliativos. Com a elaboração e estabelecimento destes critérios pretendeu-se melhorar a adequação da prescrição de medicamentos, sensibilizar médicos e doentes, reduzir eventos adversos a medicamentos e, por outro lado, servir como uma ferramenta para avaliar a qualidade do atendimento, custo e padrões de uso de fármacos em idosos.

Debruçando-nos concretamente nos critérios que abordam os fármacos que devem evitados ou cuja dose deve ser ajustada consoante a função renal dos idosos, a tabela 3 indica quais os fármacos que devem ser evitados ou, ter a sua dose adaptada com base no estado da função renal do idoso [40].

Tabela 3 - Tabela adaptada dos Critérios de Beers com identificação dos fármacos implicadas na doença renal

	Cl_{cr} (ml/min)	Racional	Recomendação
Amilorida	<30	Aumento de potássio e diminuição de sódio	Evitar
Apixabano	<25	Falta de evidência de eficácia e segurança em doentes com Cl _{cr} <25 ml/min	Evitar
Cimetidina	<50	Alterações do estado mental	Redução da dose
Ciprofloxacina	<30	Aumento do risco de efeitos a nível do SNC e rutura do tendão	Doses usadas para tratamento de infeções típicas por norma carecem de ajuste quando Cl _{cr} <30 ml/min.
Colquicina	<30	Alterações gastrointestinais, neuromuscular e toxicidade na medula óssea	Redução da dose. Monitorização de efeitos adversos
Dabigatrano	<30	Falta de evidência de eficácia e segurança em doentes com Cl _{cr} <30 ml/min. Dose para doentes com Cl _{cr} 15-30 ml/min baseada em valores de farmacocinética	Evitar. Aconselhado ajuste de dose quando Cl _{cr} >30 ml/min na presença de interações farmacológicas.
Duloxetina	<30	Aumento de eventos adversos gastrointestinais	Evitar.
Edoxabano	15-50 <15 ou >95	Falta de evidência de eficácia ou segurança em doentes com Cl _{cr} <30 ml/min	Redução de dose caso Cl _{cr} 15-50 ml/min. Evitar se Cl _{cr} <15 ou >95 ml/min.
Enoxaparina	<30	Risco de hemorragia aumentado	Redução de dose.

Espironolactona	<30	Hipercalémia	Evitar.
Famotidina	<50	Alterações do estado mental	Redução da dose
Fondaparinux sódico	<30	Risco de hemorragia aumentado	Evitar.
Gabapentina	<60	Efeitos adversos no sistema nervoso central	Reduzir dose
Levetiracetam	≤80	Efeitos adversos no sistema nervoso central	Reduzir dose
Nizatidina	<50	Alterações do estado mental	Redução da dose
Nitrofurantóina	<30	Toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade e neuropatia periférica, associada ao uso prolongado	Evitada em indivíduos com Cl_{cr} <30 ml/min ou em tratamentos prolongados.
Pregabalina	<60	Efeitos adversos no sistema nervoso central	Reduzir dose
Probenecid	<30	Perda de efetividade	Evitar
Ranitidina	<50	Alterações do estado mental	Redução da dose
Rivaroxabano	<50	Falta de evidência de eficácia ou segurança em doentes com Cl_{cr} <30 ml/min	Fibrilhação auricular não-valvular: redução de dose se Cl_{cr} 15-50 ml/min; evitar se Cl_{cr} <15 ml/min. Tratamento de tromboembolismo venoso e sua profilaxia na substituição da anca e joelho: <30 ml/min.
Tramadol	<30	Efeitos adversos no sistema nervoso central	Libertação imediata: redução de dose Libertação prolongada: evitar
Trimetoprim-sulfametoxazol	<30	Aumento do risco de função renal e hipercalémia	Redução de dose se Cl_{cr} entre 15-39 ml/min. Evitar se Cl_{cr} <15 ml/min.

Além dos fármacos mencionados na tabela 3, faz-se ainda a ressalva para os seguintes casos:

- Digoxina para tratamento de primeira linha de fibrilação atrial ou de insuficiência cardíaca – a diminuição da depuração renal da digoxina pode levar a um aumento do risco de efeitos tóxicos. Pode ser necessária a redução de dose para doentes com estadio 4 ou 5 de doença renal crónica.
- Doença renal crónica estadio 4 ou $Cl_{cr} < 30$ ml/min – Anti-Inflamatórios Não-Esteróides (AINE) (inibidores seletivos e não seletivos da ciclooxigenase, por via oral ou parenteral, salicilatos não-acetilados), podem aumentar o risco de insuficiência renal aguda. Estes fármacos devem ser evitados.
- A combinação trimetoprim-sulfametoxazol deve ser usada com cautela por doentes com função renal reduzida e com uso concomitante de um inibidor da enzima de conversão de angiotensina (IECA) e/ou antagonista do recetor de angiotensina (ARA) devido ao aumento do risco de hipercalcemia.
- Inibidores do Sistema-Renina-Angiotensina (IECAS, ARAs, aliscereno) ou diuréticos poupadores do potássio (amilorida, triamtereno) – possuem potencial de interações com outros Inibidores do Sistema-Renina-Angiotensina levando a um aumento do risco de hipercalcemia. O seu uso rotineiro em doentes com doença renal crónica de estadio igual ou superior a 3 deve ser evitado.

Desta forma é esperado que a aplicação destes critérios permita melhorar o cuidado prestado aos idosos, reduzindo a sua exposição a PIMs [40].

1.5.2 | *Screening Tool of Older People's Prescriptions (STOPP)/ Screening Tool to Alert to Right Treatment (START)*

Os critérios STOPP/ START são instrumentos europeus para a identificação de PIMs. Foram publicados pela primeira vez em 2008, mas a mais recente versão data de 2014 (versão 2). Foram criados com o objetivo de assinalar potenciais prescrições inapropriadas em pessoas idosas e caracterizam-se por apresentar simultaneamente, para o mesmo sistema fisiológico, fármacos potencialmente inapropriados (critérios STOPP) e fármacos recomendados para determinadas condições clínicas (critérios START), englobando assim possíveis omissões de prescrição.

Das principais vantagens deste instrumento, destaca-se o facto de ser fácil de relacionar com os diagnósticos ativos, dando especial ênfase às interações fármaco-doença. Além disso, os critérios STOPP caracterizam-se também por justificar, de uma forma breve, a razão da sua não adequação, fazendo referência a aspetos da dose, frequência e duração do tratamento.

Os critérios STOPP apresentam uma secção específica respeitante ao Sistema Renal. Nela estão incluídos os fármacos que são considerados potencialmente inapropriados nos idosos, com doença renal e com função renal abaixo de níveis específicos de TFG (Tabela 4) [41]

Tabela 4 - Tabela adaptada dos critérios de STOPP/ START com identificação dos fármacos implicados na doença renal

	TFG ml/min/1,73m ²	Risco
AINEs	<50	Risco de detioração da função renal
Colchicina	<10	Risco de toxicidade
Digoxina	<30	Risco de toxicidade
Inibidores diretos da trombina – dabigatrano	<30	Risco de hemorragia
Inibidores do fator Xa – rivaroxabano, apixabano	<15	Risco de hemorragia
Metformina	<30	Risco de acidose láctea

1.5.3 | Ghent Older People's Prescription Community Pharmacy Screening

Embora já tenha sido desenvolvido um elevado número de ferramentas de avaliação da deteção do uso inapropriado de fármacos em idosos, a maioria não inclui uma secção elaborada que permita a análise de PPI de fármacos excretados ativamente por via renal em doentes com DRC, e também não fornecem alternativas terapêuticas. Além disto, estes instrumentos são desenhados para serem aplicados por profissionais de saúde que trabalhem em hospitais ou lares de idosos.

Por forma a colmatar estas falhas, em 2015 foi desenvolvida um instrumento de rastreio em farmácia, a *Ghent Older People's Pharmacy* (GheOP³S-) [42]. Esta ferramenta permite uma triagem explícita e eficaz da deteção de PPIs em idosos polimedicados e foi desenvolvida especificamente para a aplicação em farmácia comunitária. A divulgação deste instrumento fácil de usar, eficiente, baseado em

evidência, de baixo custo e intercambiável entre países, permite que os farmacêuticos comunitários consigam exercer melhor a sua atividade de farmacovigilância conseguindo detetar PPIs de forma mais eficiente em idosos. O ideal seria que, após a identificação do PPI, o farmacêutico pudesse discutir alternativas com os prescritores por forma a otimizar a farmacoterapia em termos de segurança para o doente.

A principal lacuna da primeira versão GheOP³S- reside no facto de os itens relacionados com PPI em fármacos excretados ativamente por via renal em quadros de insuficiência renal terem sido omitidos durante o seu desenvolvimento, uma vez que esta ferramenta foi desenvolvida unicamente na Bélgica, que não apresenta políticas governamentais que permitam a indicação de dados de função renal às farmácias comunitárias belgas.

Por este motivo foi realizada uma adenda ao GheOP³S- contendo informação relativamente a PPIs em fármacos excretados ativamente na insuficiência renal. A tabela 5 foi elaborada tendo por base os fármacos excretados ativamente a nível renal listados no GheOP³S- [42].

Tabela 5 - Tabela adaptada dos critérios de GheOP³S- com identificação dos fármacos implicadas na doença renal

Alopurinol	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose máxima de 200 mg/dia. Monitorizar a função renal e os níveis de urato
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose máxima de 100 mg/dia. Monitorizar a função renal e os níveis de urato
≤10ml/min/1,73m ²	Não recomendado
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose como na função renal normal
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose conforme o padrão indicado
≤10 ml/min/1,73m ²	Via oral de 500/125 mg por dia. Hemodiálise: 500/125 mg por dia, com dose adicional de 500/125 mg durante a diálise e, no final da diálise
Candesartan	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose 2-32 mg/ dia. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose 2-32 mg/ dia. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
≤10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado
Ciprofloxacina	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose como na função renal normal
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose de 250-500 mg/24 h após diálise
≤10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado

Clorotalidona	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose como na função renal normal
[11-30] ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
≤10 ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
Dabigatran	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose máxima de 150 mg/dia. Monitorizar a função renal
[11-30] ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
≤10 ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
Digoxina	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 62,5 lg com aumento gradual de acordo com a resposta até um máximo de 125 lg. Vigiar os eletrólitos séricos e função renal
[11-30] ml/min/1,73m ²	Não recomendado
≤10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado
Enalapril	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 5 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 2,5 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
≤10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado
Eprosartan	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 300-600 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 300-600 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
≤10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado
Espironolactona	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 12,5 mg/ dia com aumento gradual de acordo com a resposta até um máximo de 100 mg. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 12,5 mg/ dia com aumento gradual de acordo com a resposta até um máximo de 50 mg. Vigiar os níveis de potássio
≤10 ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
Furosemida	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Usar com cuidado
[11-30] ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
≤10 ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
Fosinopril	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 10 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 10 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias

≤ 10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado
Hidroclorotiazida	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose como na função renal normal
[11-30] ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
≤ 10 ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
Indapamida	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose como na função renal normal. Monitorizar os níveis de potássio e creatinina
[11-30] ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
≤ 10 ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
Irbesartan	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 75-300 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 75-300 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
≤ 10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado
Lisinopril	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 5 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 2,55 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
≤ 10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado
Losartan	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 25-100 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 25-100 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
≤ 10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado
Metformina	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Para TFG inferior a 60 ml/min/1,73m ² , a dose inicial é de 1000 mg/dia até um máximo de 2000 mg/dia Para TFG inferior a 45 ml/min/1,73m ² , a dose inicial é de 500 mg/dia até um máximo de 1000 mg/dia Monitorizar a função renal e o ácido láctico do plasma regularmente
[11-30] ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
≤ 10 ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
Nitrofurantoína	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose como na função renal normal
[11-30] ml/min/1,73m ²	Contra-indicado
≤ 10 ml/min/1,73m ²	Contra-indicado

Olmesartan	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose 10-40 mg/ dia. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 10 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta até um máximo de 20mg/ dia. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
≤10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado
Perindopril	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose inicial e máxima de 2 mg/dia. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose máxima de 2 mg em dias alternados. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
≤10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado
Ramipril	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 1,25 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 1,25 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
≤10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado
Telmisartan	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose 20-80 mg/ dia. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose 20-80 mg/ dia. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
≤10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado
Valsartan	
[31-60] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 40-320 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
[11-30] ml/min/1,73m ²	Dose inicial de 40-320 mg/dia com aumento gradual de acordo com a resposta. Verificar TFG e nível potássio sérico após 7 dias
≤10 ml/min/1,73m ²	Não recomendado

1.6 | Objetivos

Tendo em conta o exposto nos capítulos anteriores, são objetivos deste trabalho:

1. Aprofundar o conhecimento sobre a forma como se relacionam diferentes equações utilizadas no cálculo da TFG (CG, MDRD, CKD-EPI, BIS, FAS e LMR);
2. Determinar a existência de discrepâncias entre os resultados das diferentes equações existentes para o cálculo da TFG numa população de doentes idosos;
3. Avaliar o impacto causado pelo ajuste da área de superfície corporal ao resultado destas equações;
4. Analisar as consequências do ajuste da área de superfície corporal na estratificação dos doentes nos estadios de DRC;
5. Avaliar a adequação da medicação da população idosa do estudo utilizando instrumentos de avaliação de medicação potencialmente inapropriada (Critérios de Beers, STOPP/START e GheOP³S-);
6. Avaliar de que forma a escolha da equação de avaliação da TFG pode influenciar o ajuste da terapêutica do doente.

CAPÍTULO II - MATERIAIS E MÉTODOS



Capítulo dedicado ao caminho que se seguiu para se atingir os objetivos propostos e testar as hipóteses experimentais

2.1 | Materiais e métodos

Foi realizada uma análise observacional retrospectiva à medicação de doentes internados no Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) no momento da admissão. Foram incluídos no estudo todos os doentes com idade superior a 65 anos admitidos no Serviço no período compreendido entre maio de 2018 e abril de 2019. Recolheram-se dados antropométricos (idade, altura e peso), raça, valores de creatinémia e perfil farmacoterapêutico (fármaco, dose, via de administração, posologia e esquema posológico) a todos os doentes.

Este estudo teve a aprovação da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitários de Coimbra de acordo com a referência CHUC-008-18 e conforme o estabelecido na Lei nº 21/2014, de 16 de abril que aprova a lei de investigação clínica, capítulo IV, artigo 16º.

A medicação de cada doente foi analisada de acordo com os Critérios de Beers, STOPP/ START e GheOP³S-, conforme os fármacos indicados nas tabelas 3, 4 e 5 respetivamente.

2.1.1 | Cálculo da TFG

A TFG em ml/min/1,73m² foi calculada através da aplicação das diferentes fórmulas de cálculo da função renal com recurso ao Microsoft Excel® (CG, normalizada para 1,73m² com recurso ao fator de correção para a área de superfície corporal de Du-Bois-Du Bois), MDRD, CKD-EPI, BIS, FAS e LMR), de acordo com as fórmulas matemáticas descritas na tabela 6.

Tabela 6 - Fórmulas usadas para o cálculo da TFG em ml/min/1,73m²

Nome	Condicionantes	Fórmula
CG normalizada	Sexo feminino	$((140 - \text{idade}) \times \text{peso}) / (72 \times S_{cr}) \times 0,85 \times (1,73 / (0,007184 \times \text{peso}^{0,425} \times \text{altura}^{0,725}))$
	Sexo masculino	$((140 - \text{idade}) \times \text{peso}) / (72 \times S_{cr}) \times (1,73 / (0,007184 \times \text{peso}^{0,425} \times \text{altura}^{0,725}))$
MDRD	Sexo feminino	$186 \times S_{cr}^{-1,154} \text{mg/dl} \times \text{idade}^{-0,203} \times 0,742$
	Sexo masculino	$186 \times S_{cr}^{-1,154} \text{mg/dl} \times \text{idade}^{-0,203}$
BIS 1	Sexo feminino	$3736 \times S_{cr}^{-0,97} \text{mg/dl} \times \text{idade}^{-0,95} \times 0,82$
	Sexo masculino	$3736 \times S_{cr}^{-0,97} \text{mg/dl} \times \text{idade}^{-0,95}$
FAS	Sexo feminino	$(107,3 / (S_{cr} \text{ mg/dl} / 0,7)) \times 0,988^{\text{idade}-40}$
	Sexo masculino	$(107,3 / (S_{cr} \text{ mg/dl} / 0,9)) \times 0,988^{\text{idade}-40}$
CKD-EPI	Se sexo feminino e $S_{cr} \leq 0,7 \text{ mg/dl}$, $(S_{cr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{idade}} \times (166 \text{ se raça negra, } 144 \text{ se outra raça})$	
	Se sexo feminino e $S_{cr} > 0,7 \text{ mg/dl}$, $(S_{cr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times (166 \text{ se raça negra, } 144 \text{ se outra raça})$	
	Se sexo masculino e $S_{cr} \leq 0,9 \text{ mg/dl}$, $(S_{cr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{idade}} \times (166 \text{ se raça negra, } 144 \text{ se outra raça})$	
	Se sexo masculino e $S_{cr} > 0,9 \text{ mg/dl}$, $(S_{cr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{idade}} \times (163 \text{ se raça negra, } 141 \text{ se outra raça})$	
LMR	e^x	
	Se sexo feminino e $S_{cr} < 150 \mu\text{mol/L}$, $x = (3,43 + 0,0121 \times (150 - S_{cr}) - 0,00700 \times \text{idade} + 0,00694 \times ((0,438 \times \ln(\text{idade}) - 0,0088 \times \text{idade} - 0,93) / 0,00694))$	
	Se sexo feminino e $S_{cr} \geq 150 \mu\text{mol/L}$, $x = (3,43 - 0,926 \times \ln(S_{cr}/150) - 0,00700 \times \text{idade} + 0,00694 \times ((0,438 \times \ln(\text{idade}) - 0,0088 \times \text{idade} - 0,93) / 0,00694))$	
	Se sexo masculino e $S_{cr} < 180 \mu\text{mol/L}$, $x = (3,37 + 0,00968 \times (180 - S_{cr}) - 0,00700 \times \text{idade} + 0,00694 \times ((0,438 \times \ln(\text{idade}) - 0,0088 \times \text{idade} - 0,81) / 0,00694))$	
	Se sexo masculino e $S_{cr} \geq 180 \mu\text{mol/L}$, $x = (3,37 - 0,926 \times \ln(S_{cr}/180) - 0,00700 \times \text{idade} + 0,00694 \times ((0,438 \times \ln(\text{idade}) - 0,0088 \times \text{idade} - 0,93) / 0,00694))$	

Nota: CG (ml/min/1,73m²) - idade em anos; peso em kg; S_{cr} em mg/dl; altura em cm; MDRD (ml/min/1,73m²) - S_{cr} em mg/dl; idade em anos; BIS (ml/min/1,73m²) - S_{cr} em mg/dl; FAS (ml/min/1,73m²) - S_{cr} em mg/dl; CKD-EPI (ml/min/1,73m²) - S_{cr} em mg/dl; LMR (ml/min/1,73m²) - S_{cr} em μmol/l, para converter S_{cr} em μmol/l em mg/dl o valor foi multiplicado pelo fator de correção 88,4; idade em anos.

Foram igualmente calculados os valores para a TFG com o uso das fórmulas de CG, MDRD e CKD-EPI ajustadas à área de superfície corporal. Estas duas últimas foram ajustadas para que pudessem exprimir os resultados ml/min. As tabelas 6 e 7 indicam, respetivamente, quais as equações para o cálculo da TFG em $\text{ml}/1,73\text{m}^2$ e, em ml/min .

Tabela 7 - Fórmulas utilizadas para o cálculo da TFG em ml/min

Nome	Condicionantes	Fórmula
CG	Sexo feminino	$((140-\text{idade}) \times \text{peso}) / (72 \times S_{\text{cr}}) \times 0,85$
	Sexo masculino	$((140-\text{idade}) \times \text{peso}) / (72 \times S_{\text{cr}})$
MDRD	Sexo feminino	$186 \times S_{\text{cr}}^{-1,154} \text{mg/dl} \times \text{idade}^{-0,203} \times 0,742 \times \text{BSA}$
	Sexo masculino	$186 \times S_{\text{cr}}^{-1,154} \text{mg/dl} \times \text{idade}^{-0,203} \times \text{BSA}$
CKD-EPI	Se sexo feminino e $S_{\text{cr}} \leq 0,7 \text{ mg/dl}$,	
	$(S_{\text{cr}}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{idade}} \times (166 \text{ se raça negra, } 144 \text{ se outra raça}) \times \text{BSA}$	
	Se sexo feminino e $S_{\text{cr}} > 0,7 \text{ mg/dl}$,	
	$(S_{\text{cr}}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times (166 \text{ se raça negra, } 144 \text{ se outra raça}) \times \text{BSA}$	
CKD-EPI	Se sexo masculino e $S_{\text{cr}} \leq 0,9 \text{ mg/dl}$,	
	$(S_{\text{cr}}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{idade}} \times (166 \text{ se raça negra, } 144 \text{ se outra raça}) \times \text{BSA}$	
CKD-EPI	Se sexo masculino e $S_{\text{cr}} > 0,9 \text{ mg/dl}$,	
	$(S_{\text{cr}}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{idade}} \times (163 \text{ se raça negra, } 141 \text{ se outra raça}) \times \text{BSA}$	

Nota: O fator de correção para a área de superfície corporal (m^2) = $\frac{1,73}{0,007184 \times \text{peso}^{0,425} \times \text{altura}^{0,725}}$ foi usado de acordo com Du Bois-Du Bois.

Foi ainda realizada a classificação do estadio da doença renal crónica para cada doente com base no resultado de cada equação e segundo a classificação estabelecida pela KDIGO [16].

2.1.2 | Análise estatística

A análise estatística incidiu na determinação de diferenças significativas entre os resultados da TFG expressos em ml/min/1,73m², em ml/min e, entre os respetivos estadios de doença renal crónica, segundo a classificação estabelecida pela KDIGO 2012 [51]. Para este efeito foi utilizado o *Software IBM® SPSS® v22.0*.

2.1.2.1 | Teste de Kolmogorov-Smirnov

Para a avaliação da normalidade dos dados obtidos usou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov (também conhecido por teste K-S). Este teste estipula que para que se possa afirmar que o conjunto de dados segue uma distribuição normal, então o valor obtido através do teste K-S deverá ter relevância estatística. O mesmo significa que o valor de K-S deve então ser superior ao valor de significância escolhido. Neste caso foi escolhido um intervalo de confiança de 95% o que equivale a um grau de confiança de 0,05. Assim sendo, e considerando o anteriormente descrito, o valor de KS deverá ser superior a 0,05 para se poder dizer que os dados não seguem uma distribuição normal ou, em alternativa, inferior a 0,05 para se considerar que seguem uma distribuição normal.

2.1.2.2 | Teste de Friedman

Uma vez que avaliação da diferença entre os resultados das diferentes equações implicava a análise de mais de 2 conjuntos de dados, foi usado o teste de Friedman. Aqui são avaliadas as diferenças significativas entre mais que dois conjuntos de dados emparelhados, de cariz quantitativo, motivo pelo qual foram estabelecidas duas hipóteses:

- H0 (hipótese nula) – não existem diferenças significativas entre os valores obtidos usando as diferentes fórmulas para cálculo da função renal.
- H1 (hipótese alternativa) – existem diferenças significativas entre os valores obtidos usando as diferentes fórmulas para cálculo da função renal.

2.1.2.3 | Teste de Wilcoxon

Para a avaliação das diferenças significativas entre dados de duas equações (2 amostras emparelhadas) usou-se o teste de Wilcoxon. As hipóteses a aplicar neste teste são as mesmas que para o teste de Friedman pelo que, temos então as seguintes duas hipóteses:

- H0 (hipótese nula) – não existem diferenças significativas entre os valores obtidos usando as diferentes fórmulas para cálculo da função renal.
- H1 (hipótese alternativa) – existem diferenças significativas entre os valores obtidos usando as diferentes fórmulas para cálculo da função renal.

CAPÍTULO III – RESULTADOS



*Este capítulo é destinado à
apresentação dos resultados obtidos e
preparar o leitor para a sua discussão*

3.1 | Resultados

3.1.1 | Análise estatística das equações para o cálculo da TFG (ml/min/1.73m²)

Foram incluídos no estudo 250 doentes internados no Serviço de Medicina Interna do CHUC, com idade superior a 65 anos e de raça caucasiana. A tabela 8 ilustra as características da população avaliada nesta análise.

Tabela 8 - Características da população em estudo

Caracterização da população em estudo	
Mulheres (n [%])	125 (50%)
Idade (anos, média ± desvio-padrão)	81,67 ± 7,78
Peso (kg, média ± desvio-padrão)	72,11 ± 13,70
Altura (cm, média ± desvio-padrão)	164,06 ± 8,91
IMC (kg/m ² , média ± desvio-padrão)	26,79 ± 4,69
Superfície corporal (m ² , média ± desvio-padrão)	1,78 ± 0,18
SCr (mg/dl, média ± desvio-padrão)	1,52 ± 1,26

3.1.1.1 | Teste da Normalidade

Inicialmente procedeu-se à determinação da normalidade dos dados através do teste não paramétrico de Kolmogorov-Smirnov (também conhecido por teste K-S), tendo sido obtidos os resultados compilados na tabela 9:

Tabela 9 - Teste de Kolmogorov-Smirnov para TFG em ml/min/1,73m²

	Kolmogorov-Smirnov		
	Teste estatístico	df	p
CG	0,061	250	0,026
MDRD	0,117	250	<0,001
CKD-EPI	0,069	250	0,006
BIS	0,057	250	0,048
FAS	0,080	250	0,001
LMR	0,066	250	0,010

Como nenhum dos valores se encontra acima de 0,05, o nosso conjunto de dados não segue uma distribuição normal, logo serão aplicados testes não paramétricos para a análise estatística.

3.1.1.2 | Teste de Friedman

Conhecidos os resultados do teste K-S passou-se à aplicação do teste de Friedman. A figura 7 representa os resultados obtidos para as várias fórmulas de cálculo de TFG bem como o resultado obtido.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of CG ajustada (ml/min/1,73m ²), MDRD (ml/min/1,73m ²), CKD-EPI (ml/min/1,73m ²), BIS (ml/min/1,73m ²), FAS (ml/min/1,73m ²) and LMR (ml/min/1,73m ²) are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	,000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Figura 7 - Teste de Friedman para a TFG expressa em ml/min/1,73m²

Numa primeira análise, uma vez que $p < 0,001$, existem diferenças estatisticamente significativas entre pelo menos 2 das fórmulas testadas. Assim fomos avaliar individualmente essas diferenças, obtendo os resultados apresentados na tabela 10.

Tabela 10 - Teste de Friedman para TFG em ml/min/1,73m²

<i>Equação 1/ Equação 2</i>	<i>Teste estatístico</i>	<i>Erro standard</i>	<i>Std. Test Statistic</i>	<i>p</i>	<i>Adj. Sig.</i>
<i>CG/ MDRD</i>	-2,532	0,167	-15,132	<0,001	<0,001
<i>CG/ CKP-EPI</i>	-1,188	0,167	-7,100	<0,001	<0,001
<i>CG/ BIS</i>	0,672	0,167	1,016	<0,001	0,001
<i>CG/ FAS</i>	0,212	0,167	1,267	<0,001	1,000
<i>CG/ LMR</i>	0,556	0,167	3,323	0,001	0,013
<i>MDRD/ CKD-EPI</i>	1,344	0,167	8,032	<0,001	<0,001
<i>MDRD/ BIS</i>	3,204	0,167	19,148	<0,001	<0,001
<i>MDRD/ FAS</i>	2,744	0,167	16,399	<0,001	<0,001
<i>MDRD/ LMR</i>	3,088	0,167	18,454	<0,001	<0,001
<i>CKD-EPI/ BIS</i>	1,860	0,167	11,116	<0,001	<0,001
<i>CKD-EPI/ FAS</i>	1,400	0,167	8,367	<0,001	<0,001
<i>CKD-EPI/ LMR</i>	1,744	0,167	10,422	<0,001	<0,001
<i>BIS/ FAS</i>	-0,460	0,167	-2,749	0,006	0,090
<i>BIS/ LMR</i>	-0,116	0,167	-0,693	0,488	1,000
<i>FAS/ LMR</i>	0,344	0,167	2,056	0,040	0,597

Cada uma das linhas apresenta o resultado do teste da hipótese nula para um grau de significância de 0,05. Assim sendo e analisando os dados obtidos verificamos que esta hipótese apenas é aceite para a análise entre as equações:

- CG/ FAS;
- BIS/ FAS;
- BIS/ LMR;
- FAS/ LMR.

Para as demais análises é possível afirmar que existem diferenças significativas entre os resultados. Testou-se ainda uma organização alternativa dos valores. Em vez de uma análise dos valores quantitativos, fez-se uma análise dos valores na sua correspondência qualitativa, sendo neste caso a classificação do estadio da DRC. A tabela 11 ilustra a correlação efetuada entre as duas variáveis:

Tabela 11 - Correlação entre valor de TFG e estadio de DRC

Doente nº#	CG	MDRD	CKD-EPI	BIS	FAS	LMR
TFG	17,59	9,97	8,78	13,40	10,69	9,80
Estadio	DRC4	DRC5	DRC5	DRC5	DRC5	DRC5

Assim, quando se analisam os valores usando os estadios de DRC e não os valores quantitativos, obtemos os seguintes resultados da tabela 12.

Tabela 12 - Teste de Friedman para estadios de DRC em ml/min/1,73m²

Estadio equação 1/ Estadio equação 2	Teste estatístico	Erro standard	Std. Test Statistic	p	Adj. Sig.
CG/ MDRD	1,046	0,167	6,251	<0,001	<0,001
CG/ CKP-EPI	0,502	0,167	3,000	0,003	0,040
CG/ BIS	-0,284	0,167	-1,697	0,090	1,000
CG/ FAS	0,022	0,167	0,131	0,895	1,000
CG/ LMR	-0,134	0,167	-0,801	0,423	1,000
MDRD/ CKD-EPI	-0,544	0,167	-3,251	0,001	0,017
MDRD/ BIS	-1,330	0,167	-7,948	<0,001	<0,001
MDRD/ FAS	-1,024	0,167	-6,120	<0,001	<0,001
MDRD/ LMR	-1,180	0,167	-7,052	<0,001	<0,001
CKD-EPI/ BIS	-0,786	0,167	-4,697	<0,001	<0,001
CKD-EPI/ FAS	-0,480	0,167	-2,869	0,004	0,062
CKD-EPI/ LMR	-0,636	0,167	-3,801	<0,001	0,002
BIS/ FAS	0,306	1,67	1,829	0,067	1,000
BIS/ LMR	0,150	0,167	0,896	0,370	1,000
FAS/ LMR	-0,156	0,167	-0,932	0,351	1,000

Podemos então verificar que existe uma diferença nas equações cuja análise prévia tinha revelado uma diferença significativa. A tabela seguinte (tabela 13) resume as diferenças encontradas entre as duas análises.

Tabela 13 - Resumo com as diferenças entre análise quantitativa e qualitativa

<i>Equação 1/ Equação 2</i>	<i>Análise quantitativa</i>	<i>Análise qualitativa</i>
	Apresentam diferenças significativas?	
<i>CG/ MDRD</i>	Sim	Sim
<i>CG/ CKP-EPI</i>	Sim	Sim
<i>CG/ BIS</i>	Sim	Não
<i>CG/ FAS</i>	Não	Não
<i>CG/ LMR</i>	Sim	Não
<i>MDRD/ CKD-EPI</i>	Sim	Sim
<i>MDRD/ BIS</i>	Sim	Sim
<i>MDRD/ FAS</i>	Sim	Sim
<i>MDRD/ LMR</i>	Sim	Sim
<i>CKD-EPI/ BIS</i>	Sim	Sim
<i>CKD-EPI/ FAS</i>	Sim	Não
<i>CKD-EPI/ LMR</i>	Sim	Sim
<i>BIS/ FAS</i>	Não	Não
<i>BIS/ LMR</i>	Não	Não
<i>FAS/ LMR</i>	Não	Não

O gráfico 1 ilustra a distribuição das classificações de estadios de DRC consoante a equação a ser utilizada. Podemos verificar que todas as equações apresentam a mesma curva de distribuição, sendo a DRC no estadio 3 a classificação mais frequente nas seis equações estudadas. Contudo, o número de doentes em cada um dos estadios é muito díspar.



Gráfico 1 - Número de classificações em estadio de DRC por equação de TFG

3.1.2 | Análise estatística das equações para o cálculo da TFG (ml/min)

Para a análise estatística entre as equações para TFG convertida para ml/min (Anexos I, II e III) foram usados os mesmos dados clínicos da mesma população que usados no ponto 3.1.1.

3.1.2.1 Teste da Normalidade

À semelhança do descrito no ponto 3.1.1.1., o primeiro passo para a análise estatística consistiu na determinação da normalidade dos dados. A tabela 14 resume os valores obtidos para o teste K-S.

Tabela 14 - Teste de Friedman para TFG em ml/min/1,73m² e em ml/min

	Kolmogorov-Smirnov		
	Teste estatístico	df	p
CG (ml/min)	0,073	250	0,003
CG (ml/min/1,73m ²)	0,061	250	0,026
MDRD (ml/min)	0,084	250	<0,001
MDRD (ml/min/1,73m ²)	0,117	250	<0,001
CKD-EPI (ml/min)	0,066	250	0,010
CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	0,069	250	0,006

Desta forma, como nenhum dos valores se encontra acima do valor crítico de 0,05, concluímos que estamos perante um conjunto de dados que não segue uma distribuição normal.

3.1.2.2 | Teste de Wilcoxon

Foram então analisados valores do cálculo da TFG comparando as fórmulas ajustas à área de superfície corporal com as que não o eram. Os resultados obtidos através do teste de Wilcoxon encontram-se agrupados na tabela 15.

Tabela 15 - Teste de Wilcoxon entre TFG em ml/min/1,73m² e TFG em ml/min

<i>ml/min / ml/min/1,73m²</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
<i>CG/ CG</i>	-3,931	<0,001
<i>MDRD/ MDRD</i>	-2,903	0,004
<i>CKD-EPI/ CKD-EPI</i>	-2,861	0,004

Verifica-se que todas as comparações apresentam diferenças significativas entre elas, uma vez que em nenhum dos casos existe uma significância acima de 0,05.

À semelhança da análise prévia do ponto 3.1.1.2, realizou-se igualmente uma análise dos valores na sua correspondência qualitativa, equivalendo à classificação do estadio da DRC. Assim, quando se analisam os valores usando os estadios de DRC e não os valores quantitativos, obtemos os seguintes resultados da tabela 16.

Tabela 16 - Teste de Wilcoxon para estádios de DRC

<i>Estádio ml/min / Estádio ml/min/1,73m²</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
CG/ CG	-2,655	0,008
MDRD/ MDRD	-0,152	0,879
CKD-EPI/ CKD-EPI	-0,507	0,612

De acordo com o teste de Wilcoxon para estas variáveis, apenas a comparação entre a equação de CG em ml/min e a em ml/min/1,73m² apresenta uma diferença significativa. A tabela seguinte (Tabela 17) resume as diferenças encontradas entre as duas análises.

Tabela 17 - Resumo com as diferenças entre análise quantitativa e qualitativa

<i>Equação 1/ Equação 2</i>	<i>Análise quantitativa</i>	<i>Análise qualitativa</i>
	Apresentam diferenças significativas?	
CG/ CG	Sim	Sim
MDRD/ MDRD	Sim	Não
CKD-EPI/ CKD-EPI	Sim	Não

3.1.3 | Comparação entre as fórmulas para cálculo da TFG

As tabelas 18 e 19 comparam a média e respetivo quartil para cada uma das equações utilizadas para o cálculo da TFG, expressa em ml/min/1,73m² e em ml/min respetivamente.

Tabela 18 - Caracterização das equações em ml/min/1,73m² em estudo

<i>Fórmula para o cálculo da TFG</i>	<i>TFG (mediana ± quartil)</i>
CG	44,05 ± 44,05
MDRD	52,92 ± 52,93
CKD-EPI	48,49 ± 48,49
BIS	41,04 ± 41,04
FAS	42,00 ± 42,00
LMR	44,22 ± 44,23

Tabela 19 - Caracterização das equações em ml/min em estudo

Fórmula para o cálculo da TFG	TFG (mediana ± quartil)
CG	41,34 ± 41,34
MDRD	57,17 ± 52,07
CKD-EPI	48,20 ± 47,93

3.1.4 | Aplicação dos Instrumentos de avaliação de medicação potencialmente inapropriada

Foram analisados um total de 2576 fármacos. A medicação de cada um dos doentes foi analisada aplicando os instrumentos de avaliação de medicação potencialmente inapropriada (Critérios de Beers, STOPP/ START e GheOP³S-), e a necessidade de ajuste terapêutico foi comparada com base no uso das diferentes equações para o cálculo da TFG.

3.1.4.1 | Critérios de Beers

O gráfico 2 ilustra os fármacos que se encontram contemplados nos Critérios de Beers e que foram identificados como fazendo parte da medicação dos doentes internados no momento da admissão. Dos 250 doentes analisados, 131 deles faziam um ou mais fármacos dos grupos terapêuticos mencionados nestes critérios. Dos 131 doentes identificados como fazendo medicação inapropriada segundo os Critérios de Beers, 94 apresentaram discrepâncias na classificação do estadio da sua DRC resultante da equação utilizada para o cálculo da TFG. Para esta avaliação apenas foram consideradas as equações CG, MDRD e CKD-EPI para o cálculo da TFG ml/min uma vez que as recomendações se encontram expressas para estas unidades.

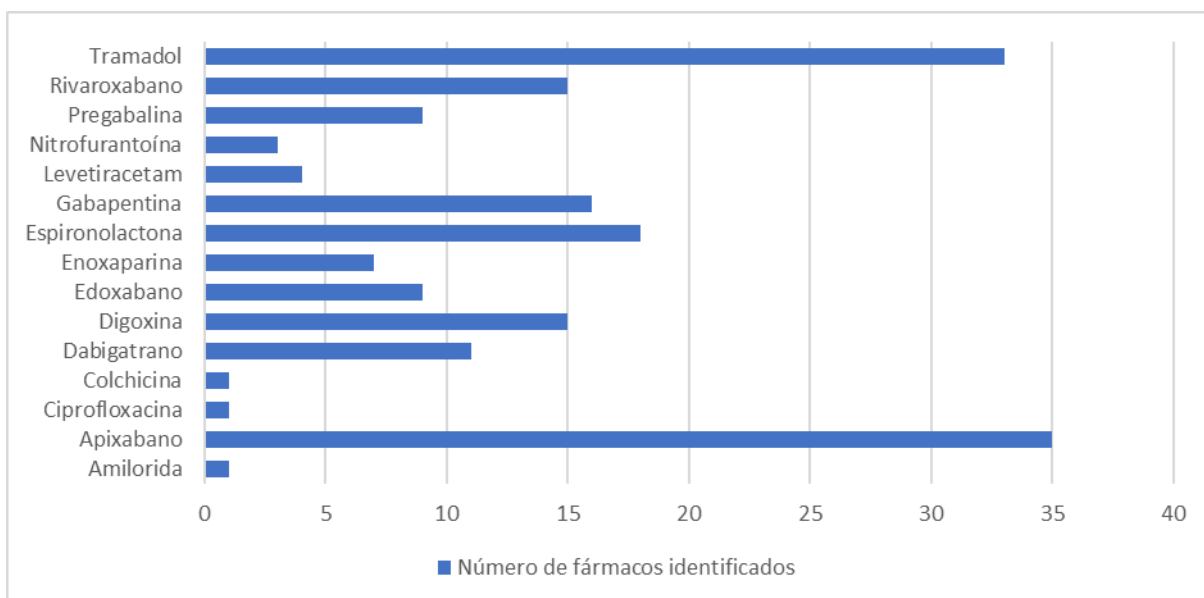


Gráfico 2 - Número de fármacos identificados de acordo com os Critérios Beers

O gráfico 3 ilustra as discrepâncias encontradas com base nestas três equações. Para cada um dos fármacos analisados encontra-se indicado o número de doentes para os quais os Critérios de Beers recomendam ajustes de dose ou mesmo suspensão da medicação.

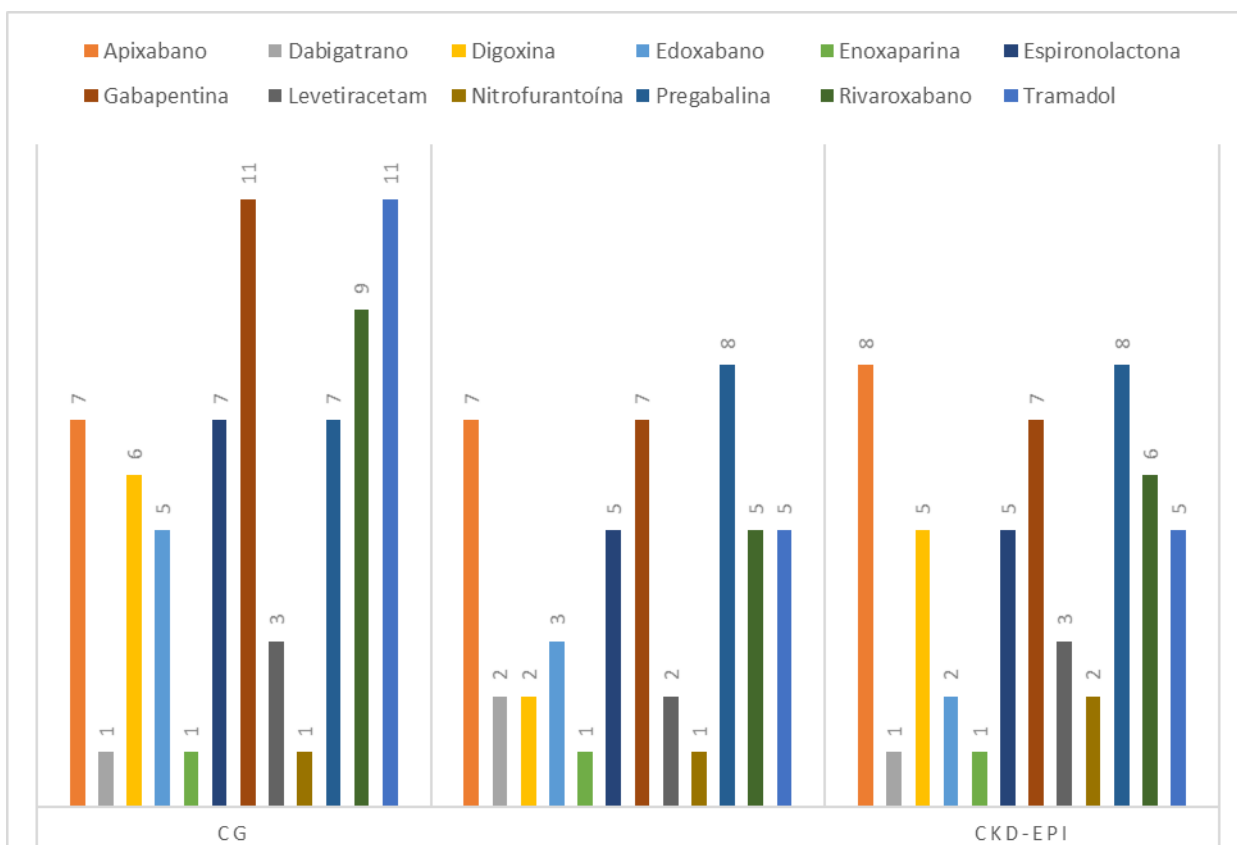


Gráfico 3 - Número de fármacos identificados de acordo com os Critérios de Beers

Os fármacos aceclofenac, ácido acetilsalicílico e paracetamol foram analisados de forma independente dos restantes fármacos devido ao seu elevado número. O gráfico 6 foi elaborado à semelhança do anterior e sumaria as discrepâncias assinadas em relação a este grupo de fármacos, que corresponde a 110 doentes.

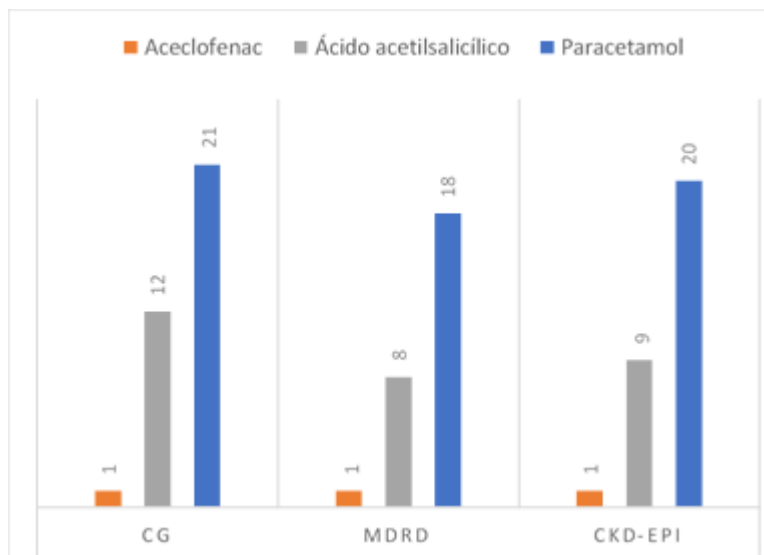


Gráfico – Outros fármacos com necessidade de ajuste posológico de acordo com os Critérios de Beers

De ressaltar que apesar de para um mesmo fármaco existir um igual número de doentes com recomendação de retificação de dose para as três equações, não se encontra implícito que as equações sejam concordantes e remetam para o mesmo doente. Na realidade apenas em 33 doentes (27%) dos casos é que as três equações apresentam concordância no valor absoluto da TFG e, apenas nestes casos é que a ação a tomar em relação à medicação não depende da equação selecionada.

3.4.1.2 STOPP/ START

O gráfico 5 que ilustra os fármacos classificados como inapropriados nos critérios de STOPP /START que foram identificados nos doentes internados. Dos 250 doentes analisados, 174 deles faziam um ou mais fármacos dos grupos terapêuticos mencionados nestes critérios.

Destes 174 doentes que fazem medicação analisada nos critérios de STOPP/ START, 107 apresentaram discrepâncias na classificação do estadio da sua DRC resultante da equação utilizada para o cálculo da TFG.

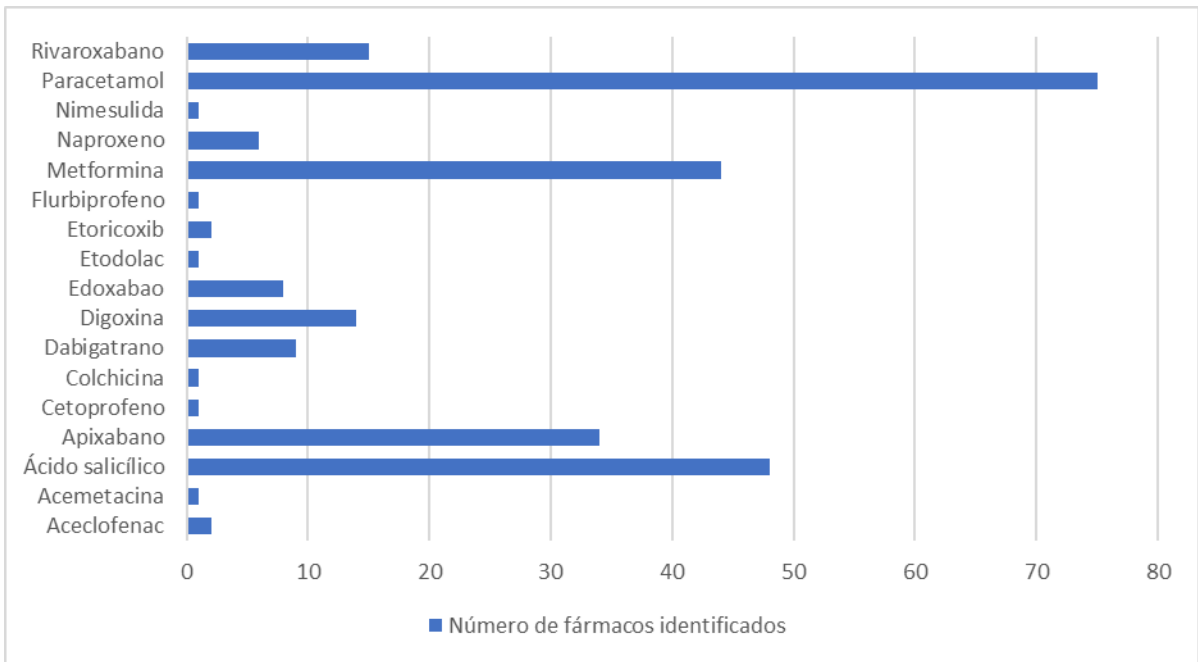


Gráfico - Número de fármacos identificados de acordo com os critérios STOPP/START

Contrariamente à análise farmacológica ao abrigo dos Critérios Beers, para a aplicação dos critérios STOPP/ START puderam ser consideradas as seis equações referenciada: CG, MDRD, CKD-EPI, BIS, FAS e LMR. Esta análise mais extensa é possível uma vez que os critérios STOPP/ START levam em conta a TFG expressa em ml/min/1,73m². O gráfico 6 ilustra as discrepâncias encontradas entre as seis equações estudadas. Para cada um dos fármacos analisados encontra-se indicado o número de doentes para os quais os critérios STOPP/START recomendam ajustes de dose ou suspensão da medicação.

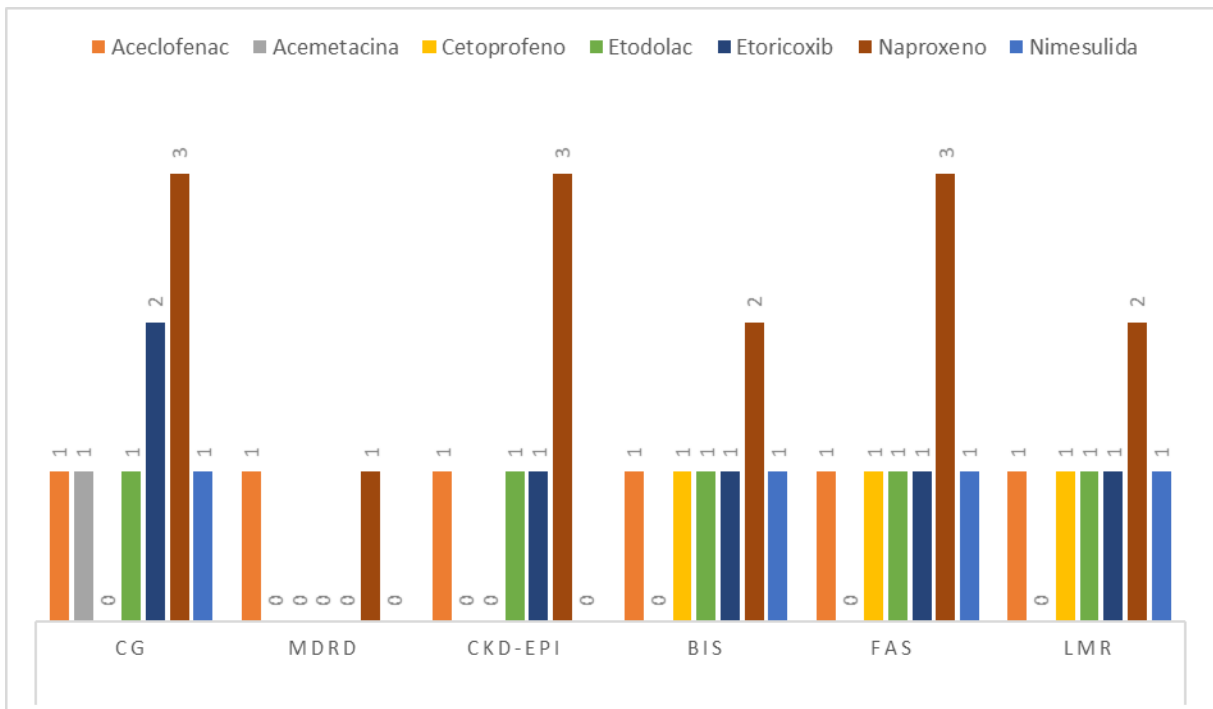


Gráfico - Fármacos com necessidade de ajuste posológico de acordo com STOPP/START

Foram ainda analisados o paracetamol e o ácido acetilsalicílico (Gráfico 7) bem como os dados relativos aos doentes que tinham apixabano, digoxina, metformina e edoxabano prescritos (Gráfico 8). À semelhança do gráfico 4, estes fármacos foram analisados de uma forma independente dos fármacos reportados no gráfico 6 devido à elevada disparidade de valores, que impossibilitaria a sua análise. Os gráficos 7 e 8 foram elaborados à semelhança do anterior e sumaria as discrepâncias assinadas nestes grupos farmacológicos.

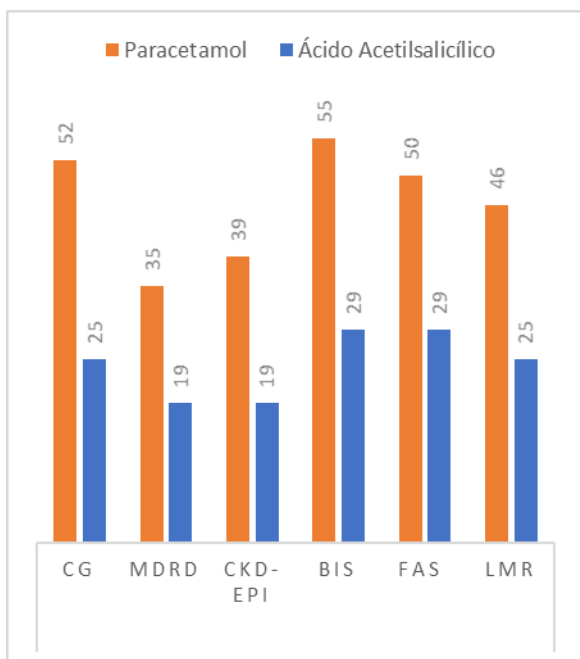


Gráfico 7 - AINEs com necessidade de ajuste posológico de acordo com STOPP/START

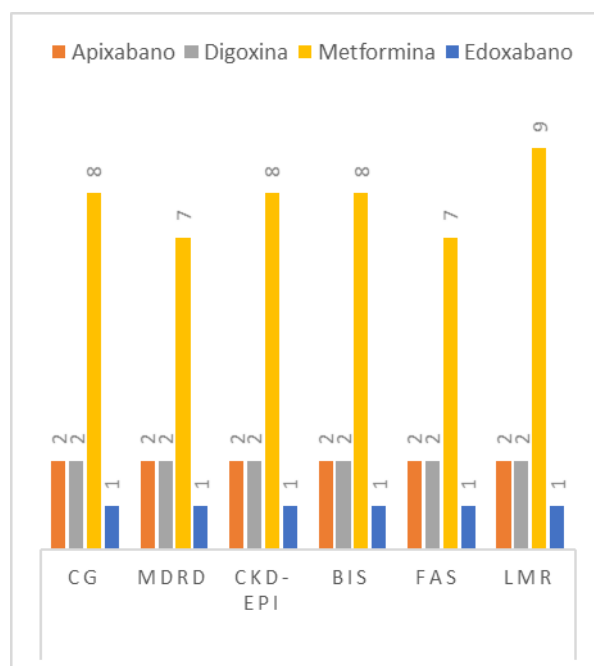


Gráfico 8 - Apixabano, digoxina, metformina e edoxabano com necessidade de ajuste posológico de acordo com STOPP/START

3.4.1.3 GheOP³S-

Tal como as análises previamente realizadas para os instrumentos dos Critérios de Beers e STOPP/START, os fármacos prescritos para os doentes internados no Serviço de Medicina Interna do CHUC foram analisados utilizando o GheOP³S-. Dos 250 doentes analisados, 220 deles faziam um ou mais fármacos dos grupos terapêuticos mencionados nestes critérios (Gráfico 9).

Dos 220 doentes identificados que fazem medicação indicada no instrumento GheOP³S-, 88 apresentaram discrepâncias na classificação do estadio da sua DRC resultante da equação utilizada para o cálculo da TFG. À semelhança do instrumento STOPP/START e, contrariamente à análise efetuada ao abrigo dos Critérios de Beers, para a aplicação dos critérios GheOP³S- foi possível considerar-

se as seis equações já previamente referidas: CG, MDRD, CKD-EPI, BIS, FAS e LMR. Tal como os critérios STOPP/START, esta análise mais extensa é possível uma vez que os critérios GheOP³S- também representam a TFG expressa em ml/min/1,73m². Os gráficos 10, 11, 12 e 13 ilustram as discrepâncias encontradas entre as seis equações estudadas. Para cada um dos fármacos identificados encontra-se indicado o número de doentes para os quais o instrumento GheOP³S- recomenda ajustes de dose ou suspensão da medicação.

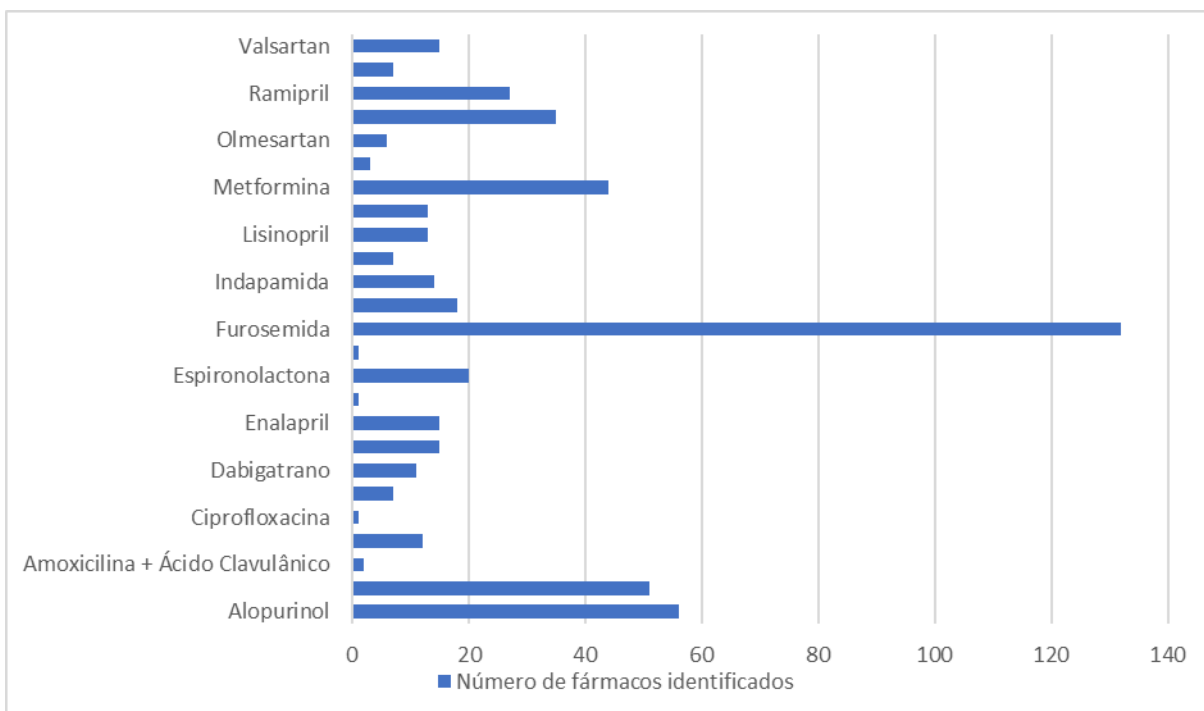


Gráfico 9 - Número de fármacos identificados de acordo com os critérios GheOP³S-

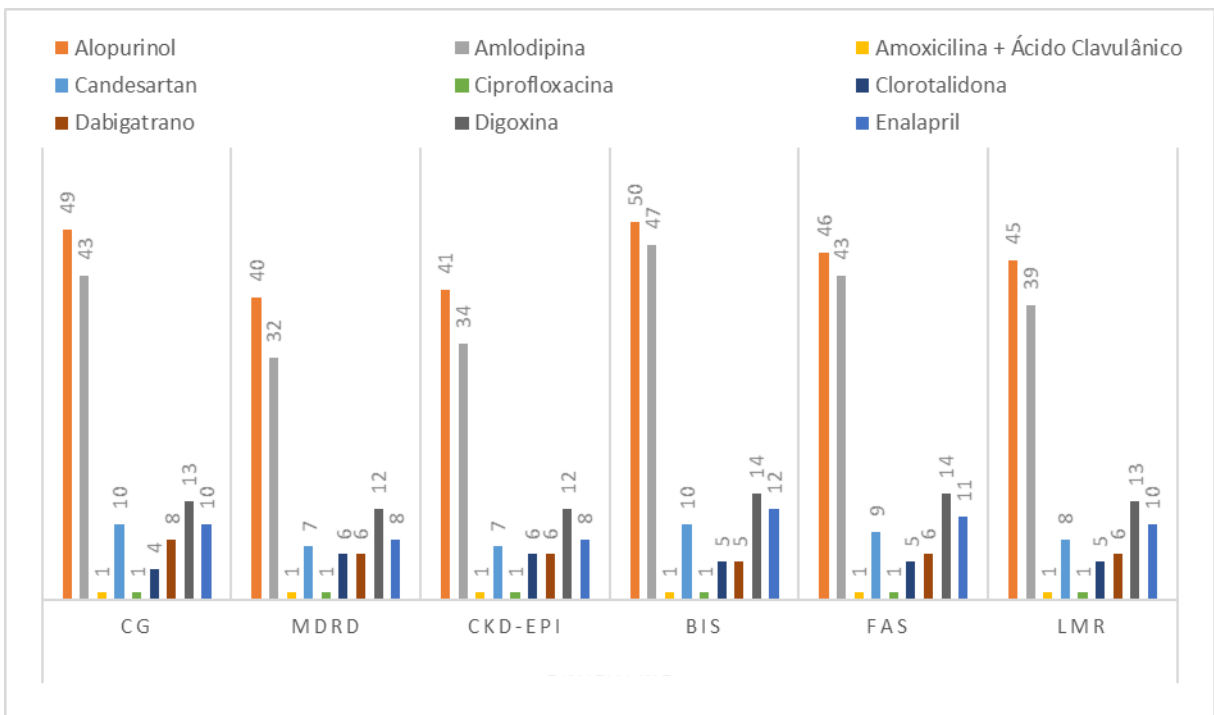


Gráfico 10 - Gráfico 1/3 que ilustra os fármacos com necessidade de ajuste posológico de acordo com GheOP3S-

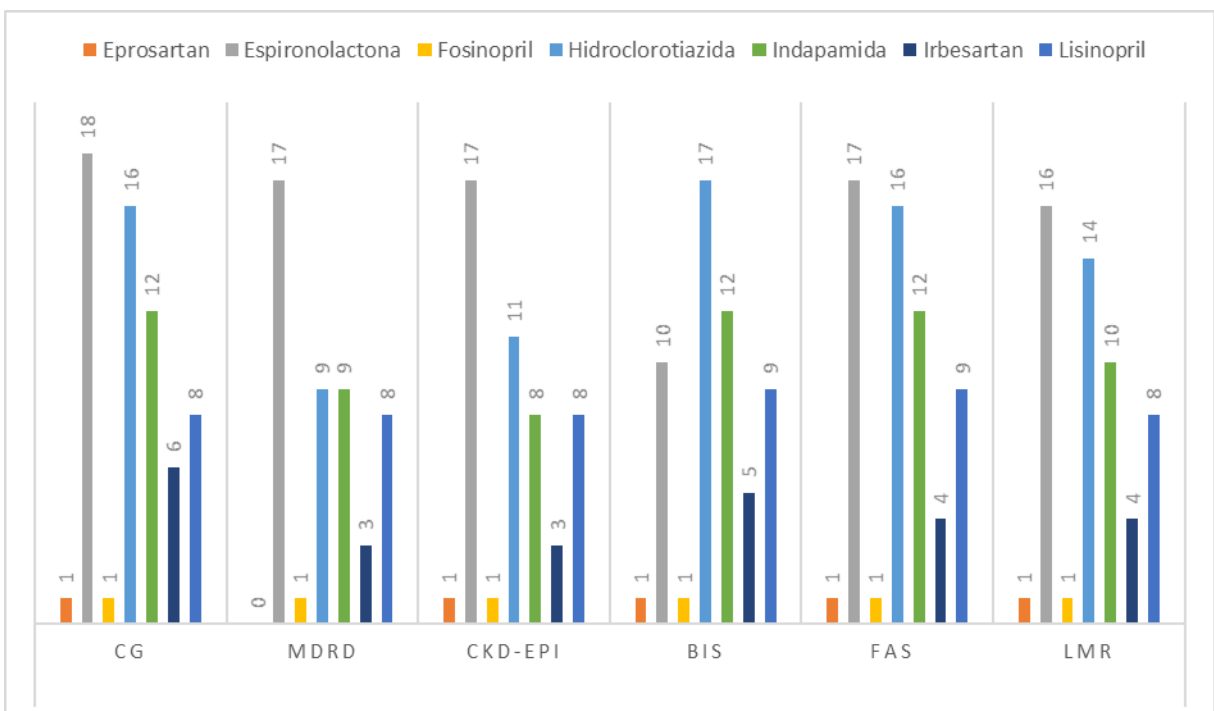


Gráfico 11 - Gráfico 2/3 que ilustra os fármacos com necessidade de ajuste posológico de acordo com GheOP3S-

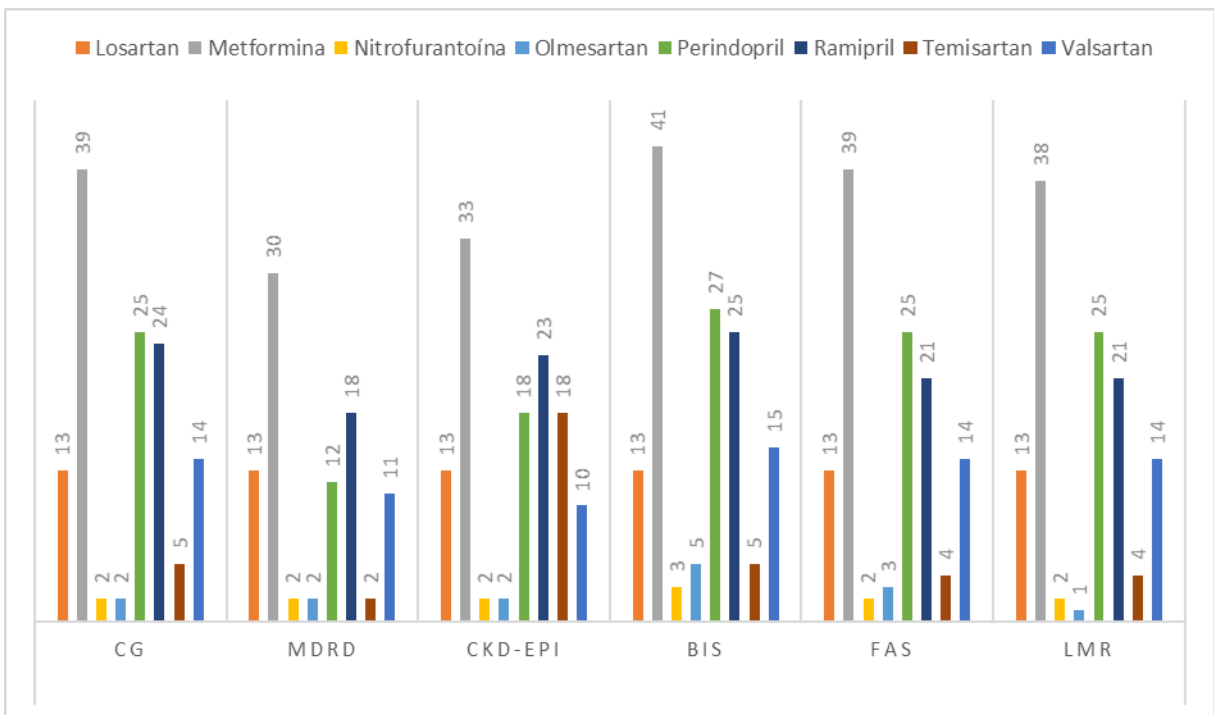


Gráfico 12 - Gráfico 3/3 que ilustra os fármacos com necessidade de ajuste posológico de acordo com GheOP3S-

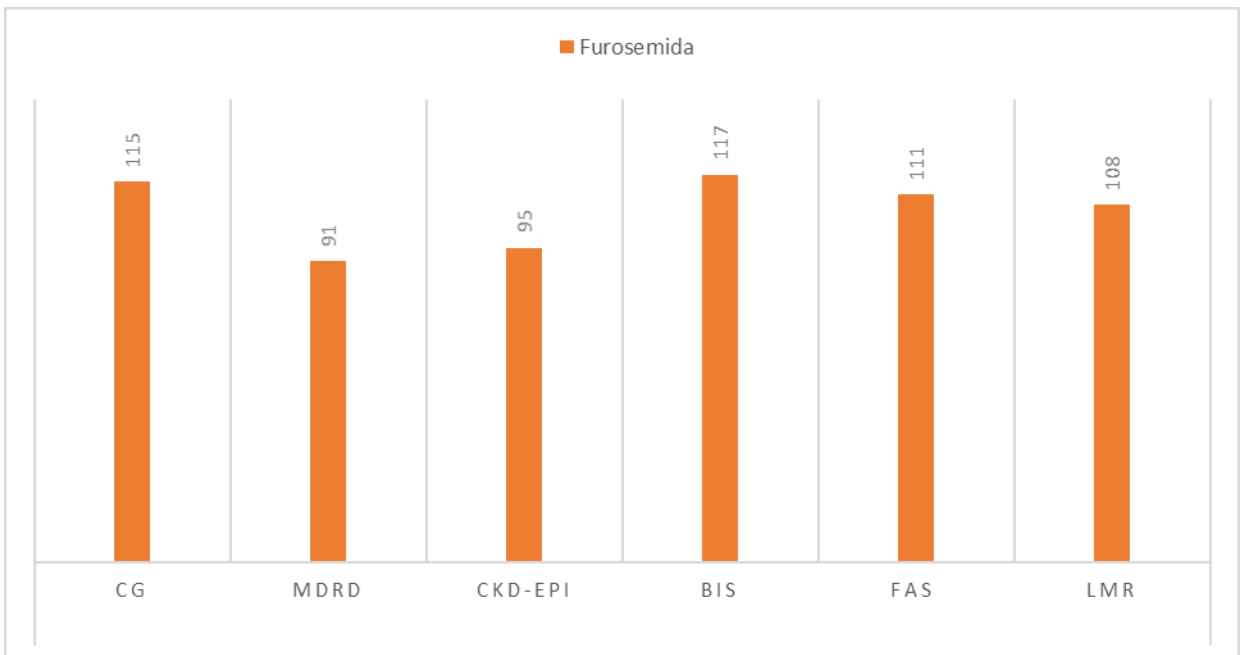


Gráfico 13 - Necessidade de ajuste posológico da furosemida de acordo com a equação utilizada para o cálculo da TFG

CAPÍTULO IV – DISCUSSÃO



Capítulo dedicado à análise e crítica dos resultados obtidos no âmbito do estudo das equações para estimativa da função renal

4.1 | Discussão

4.1.1 | Análise Estatística

As *guidelines* NKF K/DOQI aconselham a que a TFG em adultos seja calculada com recurso à equação CG ou MDRD, desincentivando a determinação isolada da creatinina sérica como procedimento de estratificação da DRC [15]. Por outro lado e conforme o já mencionado, as *guidelines* KDIGO de 2012 recomendam o uso preferencial da CKD-EPI [16]. Os resultados representados na tabela 13 revelam a existência de diferenças significativas entre estas duas equações, quer a nível do cálculo da TFG bem como da estratificação da DRC. Estas diferenças podem ter impacto nos cuidados a ter com os doentes renais uma vez que o valor calculado para a TFG se encontra dependente da equação usada. Este cenário é verificável quando se analisam os vários resultados obtidos para o mesmo doente, sendo a única variável a equação TFG. Esta discrepância de valores pode originar uma classificação em patamares de DRC diferente, que por sua vez afetará os cuidados a ter (Gráfico 1).

Os nossos dados vão ao encontro dos publicados no estudo de Garg *et al.* (2004) [26] onde os autores referem existir uma diferença substancial entre as equações CG e MDRD, embora com a limitação de que são comparados resultados de equações com unidades diferentes. Um outro estudo de Levey *et al.* (1999) [43] revela, ainda que de uma forma mais lata, que as equações que têm como base a estimativa da *clearance* da creatinina, apresentam valores mais elevados de TFG. Podemos ainda afirmar de uma forma mais generalizada, que as equações BIS, LMR e FAS apresentam melhores resultados na população idosa quando comparadas com as equações de CG, MDRD e CKD-EPI [44].

Da análise do gráfico 1 verifica-se uma maior prevalência de doentes com DRC estadio 3. Considerando a média de idade da população estudada (aproximadamente 87 anos), este resultado não é surpreendente uma vez que nesta faixa etária o estadio 3 é o mais frequente [45].

Verifica-se ainda que as primeiras equações a serem desenvolvidas, nomeadamente a CG, a MDRD e a CKD-EPI, apresentam uma maior predisposição a estimarem melhores estados da função renal, apresentando assim um maior número de doentes com estadios iniciais de Doença Renal Crónica (DRC1 e DRC2). No lado

oposto, encontram-se as equações mais recentes (BIS, FAS e LMR) que apresentam um maior número de casos em estadios mais avançados de DRC.

4.1.1.1 Equação de Cockcroft-Gault

A equação de CG, a par com a de MDRD e CKD-EPI, é frequentemente usada para cálculo da *clearance* renal. Contudo, e contrariamente ao que seria esperado, não é estatisticamente indiferente qual das equações é utilizada. Quer isto dizer que da análise realizada os resultados entre a equação CG, MDRD e CKD-EPI apresentaram diferenças significativas. No que toca à análise entre as restantes equações, constatou-se que entre a BIS e a LMR não existiam diferenças significativas a nível da estratificação da DRC e, apenas com a FAS é que as duas avaliações revelaram ter resultados semelhantes.

Uma das justificações para este resultado pode passar pelo facto da equação CG ter sido desenvolvida em 1973 num estudo que contou exclusivamente com participantes do sexo masculino. Devido às características da população que apresenta uma elevada secreção tubular de creatinina, a equação CG aparenta ser menos precisa que a MDRD em doentes idosos com massa muscular reduzida ou pessoas obesas uma vez que a CG frequentemente sobrestima a TFG [31, 46]. Isto leva a que as taxas de prevalência para TFG inferiores a 60 ml/min/1,73m² calculadas pela equação de CG sejam muito superiores às estimadas pela equação do estudo MDRD [46]. Um outro fator importante a ter em conta é o de que a equação CG estima uma diminuição linear da TFG com a idade, ao passo que as equações do MDRD e da CKD-EPI preveem um impacto mais subtil, concluindo-se que a equação CG se encontra desatualizada e as que equações de MDRD ou CKD-EPI devem ser preferidas, mesmo em doentes idosos e muito idosos [47].

Infelizmente a literatura não apresenta ainda resultados sobre a comparação entre a equação CG e as FAS, BIS e LMR pelo que é necessária a condução de estudos por forma a ser possível analisar estas correlações.

4.1.1.2 | Equação MDRD

Da análise efetuada entre a equação MDRD e as demais equações, verificou-se existirem diferenças significativas entre todas.

No que toca às diferenças encontradas entre MDRD e CKD-EPI, estudos anteriores referem que a fórmula da equação MDRD leva a uma superestimação da TFG para os estadios 1 e 2 da DRC comparativamente com a equação BIS. De facto, a população utilizada para o desenvolvimento da equação MDRD não incluiu participantes com idade superior a 70 anos, implicando que esta não tenha sido desenvolvida especificamente para pessoas idosas. Salienta-se ainda que as validações publicadas da MDRD ou CKD-EPI em doentes mais velhos originaram resultados díspares uma vez que as populações dos testes diferiam quer em tamanho quer em características demográficas [43, 48].

A equação CKD-EPI é um melhor preditor de risco comparativamente à MDRD no que toca à estratificação da DRC, uma vez que os resultados não variam consoante com a idade. A equação CKD-EPI permite ainda uma categorização de risco mais precisa do que a equação MDRD, mesmo após consideração do valor de albuminúria [49].

4.1.1.3 | Equação CKD-EPI

A equação CKD-EPI relevou diferenças significativas quando comparada com as equações BIS e LMR. No entanto, não revelou diferenças na estratificação dos doentes por nível de DRC quando comparada com a FAS.

À semelhança da equação MDRD, podemos encontrar descrito na literatura uma superestimação da TFG por parte da CKD-EPI comparativamente com a BIS, especialmente em estadios mais precoces da DRC (estadios 1 e 2), incluindo em populações idosas. Uma explicação possível para esta desigualdade pode passar pelo facto de a equação CKD-EPI não só apresentar condições de desenvolvimento mais heterogéneas, bem como ter incluído um reduzido número de pessoas com idade superior 70 anos. Além do já referido, a equação CKD-EPI foi desenvolvida recorrendo a uma população com melhor função renal o que levou à inclusão de indivíduos saudáveis [48].

4.1.1.4 | Equação BIS

Da análise estatística da equação BIS com as restantes equações, verificamos que ela apresenta diferenças significativas com a equação MDRD, CKD-EPI e com a de CG apenas a nível quantitativo. Para as restantes equações, nomeadamente com a FAS, a LMR e a estratificação obtida através da CG, estas diferenças não são apresentadas.

A equação BIS foi especificamente desenvolvida para uma melhor estimativa da TFG em pessoas idosas sendo ela mais exata e precisa que a equação MDRD ou CKD-EPI, especialmente para TFG acima dos 30 ml/min/1,73m² [48]. De facto, quando comparada com as equações atuais baseadas em creatinina e cistatina C, a equação BIS revelou uma maior precisão e concordância com a TFG [46]. Desta forma podemos concluir que os resultados obtidos para a equação BIS vão de encontro ao que era esperado.

4.1.1.5 | Equação FAS

A equação FAS não apresenta diferenças significativas quando comparada com as equações CG e LMR. Apresenta, contudo, quando comparada com a MDRD e com a classificação de DRC obtida através da CKD-EP.

As diferenças entre a equação de FAS e MDRD são semelhantes às reportadas em estudos anteriores, como é o caso do estudo BASE-II que aponta diferenças entre os valores obtidos com as duas equações [44]. Por outro lado, a equação FAS demonstrou também um melhor desempenho que a equação CKD-EPI, sendo aproximadamente equivalente a classificação geral em categorias de TFG com base na FAS e na CKD-EPI [50].

Embora esta equação apresente a vantagem de permitir a determinação da TFG em todas as faixas etárias e de apresentar uma forma muito simples de cálculo, especialmente para adultos e idosos, é de salientar que existe uma maior prevalência de DRC quando se usa a equação FAS para o cálculo da TFG quando comparada com os resultados das equações MDRD e CKD-EPI.

4.1.1.6 | Equação LMR

Quando analisamos os dados relativos à equação de LMR (tabela 10) constatamos que ela não apresenta diferenças significativas quando comparada com as equações FAS, BIS, ou com a de CG no que toca à classificação do grau da DRC. Nas demais equações verifica-se que o valor devolvido pelo teste de Friedman não apresenta significância estatística suficiente por forma a que se aceite a hipótese nula.

Um estudo realizado em 2019 por Luciano *et al.* [51] testou as fórmulas LMR, BIS, FAS e CKD-EPI e revelou de uma forma generalista que estas quatro equações não apresentaram diferenças significativas entre si. No caso mais específico relativamente à equação CKD-EPI, os resultados obtidos indicam que existem diferenças significativas quando comparada com a de LMR. Contudo, a literatura não é clara acerca desta comparação, uma vez que podem ser encontrados estudos a descreverem que as equações CKD-EPI e LMR revelam uma capacidade semelhante para estimar globalmente a TFG [20], assim como é possível encontrar artigos que revelam o oposto [44].

É ainda importante referir que a equação LMR foi apenas validada na população sueca, o que pode levantar a questão sobre a sua aplicação noutros tipos de população.

4.1.2 | **Equações para cálculo da TFG e ajuste à área de superfície corporal**

No decorrer da elaboração da presente tese constatou-se que os RCMs associados aos medicamentos possuíam unidades diferentes relativamente ao valor da Taxa de Filtração Glomerular. Enquanto que uns fazem recomendações de ajustes de dose para TFG expressas em ml/min/1,73m², outros alertam para a necessidade de reduções de dose para TFG expressas em ml/min. Existe ainda um terceiro grupo de RCMs que expressam as suas recomendações não por valor absoluto de TFG mas sim de acordo com a classificação da DRC, muitas vezes identificada apenas por “ligeira”, “moderada” ou “grave”, sem no entanto indicar o nível do estadio.

A tabela 16 ilustra as diferenças encontradas entre cada uma das equações, com ou sem ajuste à área de superfície corporal. Da análise desta tabela podemos constatar que todas elas apresentam diferenças significativas entre si mas, no que refere à

classificação do estadio de DRC, a equação MDRD e CKD-EPI não revelam essas diferenças. Apenas a equação CG apresenta diferenças no que toca aos resultados expressos em ml/min/1,73m² ou expressos em ml/min.

Desta forma e atendendo à diversificação de unidades empregues nos RCMs para aconselhamentos de ajustes de dose posológicos devido à função renal, conclui-se que a escolha da equação a empregar para cálculo da TFG apresenta relevância clínica pelo que deve ser escolhida a equação que melhor se encaixa nas características do doente. Assim espera-se que sejam mitigados eventuais erros de ajustes de dose e de avaliações de estadios de DRC ou de avaliação da função renal.

No que toca ao ajuste da área de superfície corporal, já se encontra demonstrado que a equação de *Du Bois* tende a sobrestimar a ASC em indivíduos obesos. Neste sentido, quaisquer erros nas fórmulas de altura e peso serão exagerados em indivíduos obesos o que apresenta futuras implicações importantes uma vez que a prevalência da obesidade continua a aumentar. É então fácil transpor esta falha de cálculo da ASC para possíveis erros na determinação da TFG com recurso a fórmulas associadas a esta correção. No entanto, a indexação para ASC demonstra ter pouca influência na prática clínica uma vez que, para a maioria dos doentes, a determinação da TFG é realizada para detetar alterações na função renal. A magnitude destas mudanças será a mesma independentemente que a TFG seja expressa como um valor absoluto ou indexada para ASC. A correção para a ASC torna-se pertinente em situações onde uma única medida da TFG é usada para orientar decisões clínicas (como a aceitação de um dador de rim vivo) [52].

Considerando o exposto e aliando ao facto de a população usada neste estudo possuir uma média de peso de 72 kg, os resultados obtidos com as equações de MDRD e CKD-EPI vêm comprovar este pressuposto. Nestas duas equações não se pode considerar que o fator de correção para a ASC tenha desempenhado um papel preponderante na determinação da TFG uma vez que a análise estatística não revelou diferenças significativas. Exceção feita para a análise da equação de CG que diferenças significativas.

4.1.3 | Análise da Farmacoterapia

Atualmente os erros de prescrição representam 70% de erros relacionados com medicação que podem originar eventos adversos graves ou até mesmo fatais, e a população idosa carece de especial atenção para estes erros uma vez que a sua probabilidade de serem polimedicados é elevada e este cenário encontra-se frequentemente associado a PPIs [53].

Os PPIs associados a em fármacos excretados ativamente representam até dois terços dos doentes idosos com compromisso renal e com polimedicação. Exemplos de fármacos amplamente utilizados e que podem potenciar estas situações incluem metformina, alopurinol, diuréticos tiazídicos e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona [48].

Os dados relativos aos tratamentos farmacológicos revelam que, de acordo com os três instrumentos previamente selecionados, 34,0% dos doentes internados no Serviço de Medicina Interna do CHUC têm prescrita medicação desajustada para o seu estado renal. Que isto dizer que estes doentes realizam uma terapêutica que não deveria ser administrada dado o seu estadió de DRC, como é o caso de metformina, diuréticos tiazídicos e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, conforme o referido anteriormente. Estes dados tornam-se mais pertinentes quando consideramos que a TFG é rotineiramente determinada através de fórmulas com base nas características individuais, como a idade, raça e/ou valor de creatinina sérica. Estes motivos tornam extremamente importante que o cálculo da TFG seja o mais correto possível, evitando-se assim PPIs cujas consequências poderão ser indesejáveis para o bem-estar e saúde dos doentes.

Uma análise mais detalhada envolvendo os instrumentos Critérios de Beers, STOPP/ START e GheOP³S- permitiu avaliar a adequação dos fármacos prescritos no Serviço de Medicina Interna do CHUC.

4.1.3.1 | Critérios de Beers

O instrumento desenvolvido pela *American Geriatrics Society* conta com a descrição de 24 fármacos e dois grupos terapêuticos (AINES e Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina) implicados na necessidade de ajuste terapêutico de acordo com a função renal, dos quais foram identificados 15 fármacos prescritos nos doentes

internados (o equivalente a 62,5% dos fármacos identificados neste instrumento). Foram ainda identificados 10 AINEs, não tendo sido identificadas interações entre fármacos do mesmo grupo de Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina.

4.1.3.2 STOPP/ START

Desenvolvidos em 2014, os critérios de STOPP/START referem apenas três fármacos isolados (colchicina, digoxina e metformina) e, três grupos terapêuticos (AINEs, Inibidores diretos da trombina e Inibidores do fator Xa). Foram identificados 17 fármacos prescritos no grupo de doentes analisados. Considerando o número de fármacos incluídos no grupo dos AINEs (26) e nos Inibidores diretos da trombina (dabigatran) e Inibidores do factor Xa (rivaroxabano, apixabano e edoxabano), verificamos então que os 17 fármacos identificados representam 56,7% dos fármacos descritos neste instrumento.

4.1.3.3 GheOP³S-

O último dos três instrumentos, o GheOP³S- é o mais extenso e mais completo no que diz respeito a fármacos com necessidade de ajuste terapêutico de acordo com a função renal. Este documento enumera 61 substâncias pertencentes a 8 grupos farmacológicos diferentes. Destes 61 fármacos/associações foi possível identificar a existência de 18 fármacos prescritos aos doentes internados, o que representa apenas 29,5% da totalidade de fármacos identificados no instrumento supracitado.

Através dos dados obtidos verificamos que o instrumento que mais fármacos identifica como desadequados são os Critérios de Beers, uma vez que estes indicam que mais de metade da medicação prescrita (62%) poderá originar futuros problemas a nível de potenciais interações medicamentosas e/ou, em última instância, no bem-estar do doente caso ocorram. A maior prevalência de fármacos identificados com os Critérios de Beers em oposição com os de STOPP/START ou com o instrumento GheOP³S- apresenta uma lacuna, já que os Critérios de Beers expressam a TFG em ml/min, enquanto que os de STOPP/START e o GheOP³S- são expressos em ml/min/1,73m². Esta discrepância limitou igualmente o número de equações para o cálculo da TFG que puderam ser aplicadas já que, o facto de a TFG se encontrar expressa em ml/min nos Critérios de Beers implica que estes

critérios sejam mais restritivos e, apenas se possa usar as equações CG, MDRD e CKD-EPI.

Pode ser realizada uma análise semelhante no que concerne ao número de doentes visados em cada um dos instrumentos. De acordo com os Critérios de Beers dos 250 doentes internado no Serviço de Medicina Interna do CHUC, 52% foram identificados como tendo prescrita medicação potencialmente inapropriada, e destes, 71% não apresentavam a sua função renal concordante entre as equações usadas para o cálculo. À semelhança desta análise é possível verificar igualmente que com a aplicação dos critérios STOPP/START a percentagem de doentes identificados sobe para os 70% e, de igual modo, a percentagem de discrepância no estadio da função renal sobe para o 63%. O último instrumento aplicado, o GheOP³S-, foi o que apresentou a percentagem mais elevada de doentes identificados uma vez que 88% da população em análise encontrava-se a fazer medicação visada pelo GheOP³S-. Dos 88% de doentes identificados com o GheOP³S- apenas 40% apresentava a discrepância no estadio renal.

Uma vez que é possível estabelecer uma análise direta entre os resultados da aplicação das seis equações aos três instrumentos devido às diferentes unidades usadas entre eles para o cálculo da TFG, é necessário fazer uma análise individual para cada instrumento. Desta forma, relativamente aos Critérios de Beers, podemos verificar através dos gráficos obtidos que a equação CG é a que implica mais ajustes de medicação, com 73% da medicação identificada a necessitar de ajuste posológico de acordo com a função renal calculada. Contudo, o mesmo já não se aplica quando estendemos a mesma análise aos critérios STOPP/START e ao GheOP³S-. Embora a diferença seja apenas por alguns pontos percentuais, nos critérios STOPP/START a equação que implica mais ajustes de dose é a BIS (39% dos casos) e, no GheOP³S- é a FAS (83% dos casos).

Devido à grande flutuação dos resultados não é possível traçar uma relação concreta entre o instrumento de análise escolhido e a equação para o cálculo para a TGF. Contudo é possível ilustrar qual a abordagem plausível de ser adotada num cenário mais conservador para a saúde e bem-estar do doente. Considerando os resultados obtidos conclui-se que o instrumento GheOP³S- permite não só identificar fármacos citados nos instrumentos dos Critérios de Beers e STOPP/START como ainda aumenta a sua abrangência. Torna-se por esse motivo um instrumento mais conservador no que toca à identificação de fármacos que necessitem de ajuste

posológico devido ao estadio da sua função renal. Quando esta última é calculada através da equação FAS é possível que exista uma maior propensão para que se evite a ocorrência de PIMs.

5 | Conclusão

De uma forma generalizada considera-se que este trabalho conseguiu responder às questões que se propôs.

Da análise estatística efetuada conclui-se que existe uma diferença significativa nos resultados obtidos para as diferentes equações para o cálculo da TFG, o que poderá implicar diferentes classificações para estadios de DRC.

Por outro lado, a avaliação do impacto causado pelo ajuste da área de superfície corporal não revelou diferenças significativas. Por este motivo este ajuste apenas se torna pertinente caso as unidades mencionadas no RCM do medicamento assim o indiquem.

Conclui-se ainda que os doentes internados apresentavam uma taxa elevada de medicamentos prescritos que não se encontram aconselhados de acordo com os instrumentos de avaliação de medicação potencialmente inapropriada, e, com uma dosagem desajustada em função da TFG calculada.

BIBLIOGRAFIA



6 | Bibliografia

- [1] HALL, John E - **Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology**. 12ª edição. Filadélfia: Elsevier, 2016. ISBN 978-1-4160-4574-8.
- [2] SCANLON, Valerie C.; SANDERS, Tina – **Essentials of Anatomy and Physiology**. 5ª edição. Filadélfia: F. A. Davis Company, 2007. ISBN 0-8036-1546-9.
- [3] BELL, P. D., LAPOINTE, J. Y., PETI-PETERDI, J., (2003) - Macula Densa Cell Signaling. “Annu. Rev. Physiol.”. 65 (2003) 481-500.
- [4] – 2003 – Renal function and disorders
- [5] – WIDMAIER, Eric P. et al. – **Vander’s Human Physiology: The Mechanisms of Body Function**. 23ª edição. Boston: Mc-Graw Hill Medical, 2010. ISBN 978-0-07-160568-7
- [6] DALAL R., SEHDEY J. S., (2018) – Physiology, Renal, Blood Flow and Filtration. “StatPearls Publishing” (2018) – Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482248/>
- [7] BARRET, Kim et al. – **Ganong’s Review of Medical Physiology**. 23ª edição. Nova Iorque: Mc-Graw Hill Medical, 2010. ISBN 978-0-07-160568-7.
- [8] HASSAN, Y., AL-RAMAHI R., ABD AZIZ, N., GHAZALI, R., (2009) - Drug Use and Dosing in Chronic Kidney Disease. “Ann Acad Med Singapore”. 38 (2009) 12. 1095-1103.
- [9] ARANALDE, G., et al. – **Fisiología Renal**. 1ª edição. Cidade Autónoma de Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos, 2005. ISBN 978-987-1860-28-9.
- [10] FEHER, J., - **Quantitative Human Physiology**. 2ª Edição. Xxx: Academic Press, 2017, páginas 719-729. ISBN: 9780128011546
- [11] – BENNET, W. M., ARONOFF, G. R., MORRINSON, G., GOLPER, T. A., PULLIAM, J., WOLFSON, M., SINGER, I., (1983) - Drug prescribing in renal failure – dosing guidelines for adults and children. “Am J Kidney Dis” 3(3) (1983) 155-193
- [12] VERBEECK, R.K., MUSUAMBA, F. T., (2009) - Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. “Eur J Clin Pharmacol”. 65 (2009) 757-773.

- [13] CARTER-FARNIER, E., GOUTELLE-AUDIBERT, L., MAIRE, P., GASTINE, B., GOUTELLE, S., (2017) – Implications of using the MDRD or CKD-EPI equation instead of the Cockcroft-Gault equation for estimating renal function and drug dosage adjustment in elderly patients. “Fundam Clin Pharmacol”. 31(1) (2017) 110-119
- [14] SCHAEFFNER, E. K., GIET, M., GAEDEKE, J., TÖLLE, M., EBERT, N., KUHLMANN, M. K., MARTUS, P., (2010) – The Berlin initiative study: the methodology of exploring kidney function in the elderly by combining a longitudinal and cross-sectional approach. “Eur J Epidemiol” 25 (2010) 203-210.
- [15] NATIONAL KIDNEY FOUNDATION – Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification (2002). ISBN 1-931472-10-6
- [16] KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES – Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of chronic Kidney Disease (2012).
- [17] FILLER, G., BÖKENKAMP, A., HOFMANN, W., BRICON, T., MARTÍNEZ-BRÚ, C., GRUBB, A. (2005) - Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research. “Clinical Biochemistry”. 38 (2005) 1-8.
- [18] FROISSART, M., ROSSERT, J., JACQUOT, C., PAILLARD, M., HOUILLIER, P., (2005) - Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. “J Am Soc Nephrol”. 16 (2005) 763-773
- [19] ARONSON, J. K., (2007) - Drug therapy in kidney disease. “British Journal of Clinical Pharmacology”. 63:5 (2007) 509-511
- [20] BJÖRK, J., GRUBB, A., STERNER, G., NYMAN, U. (2011) - Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö Study cohort. “Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation” 71(3) (2011) 232–239.
- [21] MUSSO, C. G., RIOS, E., VILAS, M., TERRASA, S., BRATTI, G., VARELA, F., DIEZ, G. R., JAUREGUI, J., LUNA, D., (2017) - The HUGE formula (hematocrit, urea, gender) for screening for chronic kidney disease in elderly patients a study of diagnostic accuracy. “Int Urol Nephrol” 49(4) (2017) 677-680.

- [22] HERAS, M., FERNÁNDEZ-REYS, M., (2016) - New tools for the management of renal function in the elderly: Berlin Initiative Study equation and hematocrit, urea and gender formulae. "Medicina Clinica". 140(10) (2016) 450-454.
- [23] HOULIND, M. B., PETERSEN, K. K., PALM, H., JØRGENSEN, L. M., AAKJÆR, M., CHRISTRUP, L., L., PETERSEN, J., ANDERSEN, O., TRELDAL, C., (2018) - Creatinine-Based Renal Function Estimates and Dosage Postoperative Pain Management for Elderly Acute Hip Fracture Patients. "Pharmaceuticals" 11(3) (2018) E88.
- [24] MICHAELS, W. M., GROOTENDORST D. C., VERDUIJN, M., ELLIOTT, E. G., DEKKER, F. W., KREDIET, R. T., (2010) - Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. "Clin J Am Soc Nephrol" 5(6) (2010) 1003-1009.
- [25] DELANAYE, P., GUERBER, F., SCHEEN, A, ELLAM, T., BOUGUEGNEAU, A., GUERGOUR, D., MARIAT, C., POTTEL, H., (2017) - Discrepancies between the Cockcroft–Gault and Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) Equations Implications for Refining Drug Dosage Adjustment Strategies. "Clin Pharmacokinet" 52(2) (2017) 193-205
- [26] GARG, A. X., PAPAIOANNOU, A., FERKO, N., CAMPBELL, G., CLARKE, J. A., RAY, J. G., (2004) - Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. "Kidney Int" 65(2) (2004) 649-653.
- [27] UNGAR, A., LACOMELLI, I., GIORDANO, A., ROBERTS, A. T., RAFANELLI, M., MARCHIONNI, N., (2015) – Evaluation of renal function in the elderly, not as easy as it seems: a review. "Aging Clin Exp Res". 27(4) (2015) 397-401.
- [28] <http://www.healthdata.org/portugal>. Consultado a 06-Mar-2019
- [29] VINHAS, J., GARDETE-CORREIA, L., BOAVIDA, J. M., RAPOSO, J. F., MESQUITA, A., FONA, M. C., CARVALHO, R., MASSANO-CARDOSO, S., (2011) - Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors, and Risk of End-Stage Renal Disease: Data from the PREVADIAB Study. "Nephron Clin Pract". 119 (2011) c35-c40.
- [30] GUDBJARTSSON, D. F., et al., (2010) – Association of Variants at UMOD with Chronic Kidney Disease and Kidney Stones – Role of Age and Comorbid Disease. "PLoS Genetics". 6(7) (2010) e1001039

[31] VERHAVE, J. C., GANSEVOORT, R. T., HILLEGE, H. L., BAKKER, S. J. L., ZEEUW, D., JONG, P. E. (2004) – “An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population”. “Kidney International”. 66(92) (2004) S18-S21.

[32] JHA, V., GARCIA-GARCIA, G., ISEKI, K., LI, Z., NAICKER, S., PLATTNER, B., SARAN, R., WANG, A. Y. M., YANG, C. W., (2013) - Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. “Lancet”. 382 (2013) 260-272

[33] WEBSTER, A. C., NAGLER, E. V., MORTON, R. L., MASSON, P., (2017) - Chronic kidney disease. “Lancet”. 389 (2017) 1238-1252.

[34] DESMEDT, S., SPINEWINE, A., JADOUL, M., HENRARD, S., WOUTERS, D., DALLEUR, O., (2018) - Impact of a clinical decision support system for drug dosage in patients with renal failure. “International Journal of Clinical Pharmacy”. 40(5) (2018) 1225-1233.

[35] RCM Ramipril Alter, Aprovado em 16-11-2016, Infarmed

[36] RCM Ben-u-Ron, 1g, Aprovado em 16-12-2014, Infarmed

[37] RCM Bisoprolol Anova, 10mg, Aprovado em 10-08-2016, Infarmed

[38] O’CONNOR M.N., GALLAGHER P., O’MAHONY D., (2012) – Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. “Drugs Aging” (2012) 29 437-452.

[39] ONDER, G., VAN DER CAMMEN, T.J., PETROVIC, M., SOMERS, A., RAJKUMAR, C., (2013) – Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. “Age and Aging” (2013) 42 284-291.

[40] AMERICAN GERIATRICS SOCIETY., (2019) – American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. “The American Geriatrics Society” (2019) 67 674-694.

[41] O’MAHONY, et al, (2015) – STOPP/ START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. “Age and Aging” (2015) 44(2) 213-218.

[42] WAZZAN, A., et al., (2018) – 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(4) 343-364.

[43] LEVEY, A., BOSCH, J., LEWIS, J., GREENE, T., ROGERS, N., ROTH, D., (1999) – A More Accurate Method to Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Predicting Equation. “Annals of Internal Medicine” 130(6) (1999) 461–470.

[44] KÖNIG, M., GOLLASCH, M., DEMUTH, I., STEINHAGEN-THIESSEN, E., (2017) – Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). “Gerontology” 63(3) (2017) 201-209.

[45] O'HARE, AM., et al., (2007) – Age Affects Outcomes in Chronic Kidney Disease. “J Am Soc Nephrol” 18(10) (2007) 2758-2765.

[46] SCHAEFFNER, E. K., et al., (2012) – Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Old. “Ann Intern Med”. 157 (2012) 471-481.

[47] FLAMANT, M., et al., (2012) - GFR Estimation Using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI Equations in the Elderly. “Am J Kidney Dis.” 60(5) (2012) 847-849.

[48] KOPPE, L., KLICH, A., DUBOURG, L., ECOCHARD, R., HADJ-AISSA, A., (2013) – Performance of creatinine-based equations compared in older patients. “J Nephrol” 26(4) (2013) 716-723.

[49] MATSUSHITA K., et al., (2012) – Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. “JAMA” 307(18) (2012) 1941-1951.

[50] POTTEL, H., et al., (2016) - An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. “Nephrol Dial Transplant” 31 (2016) 798-806.

[51] SELISTRE, L., RECH, D., SOUZA, V., IWAZ, J., LEMOINE, S., DUBOURG, L., (2019) – Diagnostic Performance of Creatinine-Based Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Adults 65 Years and Older. “JAMA Internal Medicine” (2019).

[52] GEDDES, C., WOO, Y.M., BRADY, S., (2008) – Glomerular filtration rate – what is the rationale and justification of normalizing GFR for body surface area?. “Nephrology Dialysis Transplantation” (2008) 23 4-6.

[53] VELO, G., MINUZ, P., (2009) – Medication errors: prescribing faults and prescription errors. "British Journal of Clinical Pharmacology" (2009) 67(6) (2009) 624-628.

ANEXOS



Anexo I – Resultados da equação CG com e sem normalização à ASC

COCKCROF GAULT (ml/min)	CG ajustada (ml/min/1,73m ²)	Estadio DRC (ml/min)	Estadio DRC CG (ml/min/1,73m ²)
38,81	42,52	DRC3	DRC3
39,11	46,80	DRC3	DRC3
36,89	44,15	DRC3	DRC3
32,28	37,62	DRC3	DRC3
18,72	24,04	DRC4	DRC4
44,79	49,33	DRC3	DRC3
57,34	66,12	DRC3	DRC2
52,77	59,32	DRC3	DRC3
32,67	35,00	DRC3	DRC3
70,55	73,34	DRC2	DRC2
36,19	51,80	DRC3	DRC3
30,22	40,59	DRC3	DRC3
56,82	69,37	DRC3	DRC2
11,84	15,28	DRC5	DRC4
55,74	72,82	DRC3	DRC2
47,31	55,76	DRC3	DRC3
20,55	28,10	DRC4	DRC4
38,81	44,61	DRC3	DRC3
17,52	18,78	DRC4	DRC4
29,29	29,34	DRC4	DRC4
32,16	34,09	DRC3	DRC3
66,79	83,12	DRC2	DRC2
33,08	45,26	DRC3	DRC3
72,98	81,00	DRC2	DRC2
42,05	47,65	DRC3	DRC3
71,73	76,86	DRC2	DRC2
71,68	82,82	DRC2	DRC2
48,91	50,41	DRC3	DRC3
102,00	106,51	DRC1	DRC1
15,20	18,31	DRC4	DRC4
46,11	51,00	DRC3	DRC3
68,74	90,72	DRC2	DRC1
68,13	96,79	DRC2	DRC1
19,93	17,59	DRC4	DRC4
48,45	51,92	DRC3	DRC3
59,43	63,12	DRC3	DRC2
53,79	60,55	DRC3	DRC2
19,17	21,60	DRC4	DRC4
98,28	107,94	DRC1	DRC1
38,56	43,73	DRC3	DRC3
117,84	133,44	DRC1	DRC1
44,51	57,27	DRC3	DRC3
44,25	58,35	DRC3	DRC3
31,34	32,52	DRC3	DRC3

44,20	49,36	DRC3	DRC3
50,41	58,99	DRC3	DRC3
44,64	53,12	DRC3	DRC3
67,92	82,97	DRC2	DRC2
12,77	15,89	DRC5	DRC4
35,68	52,59	DRC3	DRC3
43,03	47,98	DRC3	DRC3
86,57	96,09	DRC2	DRC1
41,13	48,77	DRC3	DRC3
87,29	91,54	DRC2	DRC1
56,90	71,24	DRC3	DRC2
61,11	75,91	DRC2	DRC2
35,08	41,05	DRC3	DRC3
9,84	13,28	DRC5	DRC5
75,37	95,80	DRC2	DRC1
44,76	58,83	DRC3	DRC3
25,99	34,20	DRC4	DRC3
32,69	43,54	DRC3	DRC3
56,08	57,63	DRC3	DRC3
47,86	44,43	DRC3	DRC3
56,20	50,12	DRC3	DRC3
9,86	10,67	DRC5	DRC5
29,06	43,13	DRC4	DRC3
58,08	61,59	DRC3	DRC2
49,55	66,29	DRC3	DRC2
19,64	25,81	DRC4	DRC4
37,18	44,90	DRC3	DRC3
73,74	65,57	DRC2	DRC2
45,89	50,10	DRC3	DRC3
11,27	10,55	DRC5	DRC5
41,88	51,24	DRC3	DRC3
51,68	54,42	DRC3	DRC3
60,74	82,37	DRC2	DRC2
96,81	100,45	DRC1	DRC1
128,43	129,05	DRC1	DRC1
54,54	48,01	DRC3	DRC3
21,68	19,90	DRC4	DRC4
30,25	33,03	DRC3	DRC3
15,86	16,35	DRC4	DRC4
15,67	18,43	DRC4	DRC4
33,24	45,50	DRC3	DRC3
31,07	35,23	DRC3	DRC3
41,79	46,02	DRC3	DRC3
46,49	61,12	DRC3	DRC2
35,68	35,23	DRC3	DRC3
57,55	67,35	DRC3	DRC2
50,75	45,88	DRC3	DRC3
22,18	22,33	DRC4	DRC4

56,25	51,13	DRC3	DRC3
21,14	19,39	DRC4	DRC4
40,34	47,87	DRC3	DRC3
16,81	19,06	DRC4	DRC4
46,07	50,63	DRC3	DRC3
66,19	80,85	DRC2	DRC2
54,11	63,33	DRC3	DRC2
26,26	27,54	DRC4	DRC4
72,60	66,02	DRC2	DRC2
15,35	20,66	DRC4	DRC4
51,79	63,35	DRC3	DRC2
29,97	35,94	DRC4	DRC3
21,33	24,13	DRC4	DRC4
97,06	97,14	DRC1	DRC1
66,15	72,22	DRC2	DRC2
29,94	28,62	DRC4	DRC4
39,78	36,57	DRC3	DRC3
12,43	11,20	DRC5	DRC5
68,75	64,94	DRC2	DRC2
19,87	17,39	DRC4	DRC4
51,16	51,99	DRC3	DRC3
19,75	22,40	DRC4	DRC4
68,30	66,72	DRC2	DRC2
23,39	33,18	DRC4	DRC3
38,34	38,59	DRC3	DRC3
20,10	17,38	DRC4	DRC4
31,69	26,44	DRC3	DRC4
73,85	68,59	DRC2	DRC2
28,40	30,23	DRC4	DRC3
29,50	27,12	DRC4	DRC4
40,95	51,20	DRC3	DRC3
36,89	38,38	DRC3	DRC3
20,86	18,99	DRC4	DRC4
97,93	92,18	DRC1	DRC1
46,81	48,63	DRC3	DRC3
56,71	51,76	DRC3	DRC3
13,32	11,79	DRC5	DRC5
68,01	65,82	DRC2	DRC2
66,56	75,67	DRC2	DRC2
15,73	15,09	DRC4	DRC4
69,15	68,36	DRC2	DRC2
55,23	52,65	DRC3	DRC3
61,44	55,62	DRC2	DRC3
16,59	16,73	DRC4	DRC4
25,26	26,70	DRC4	DRC4
27,78	23,99	DRC4	DRC4
56,41	56,75	DRC3	DRC3
15,57	15,07	DRC4	DRC4

33,32	28,66	DRC3	DRC4
62,72	53,61	DRC2	DRC3
26,00	25,54	DRC4	DRC4
43,69	37,51	DRC3	DRC3
73,74	64,74	DRC2	DRC2
27,97	27,47	DRC4	DRC4
33,96	34,93	DRC3	DRC3
44,39	36,65	DRC3	DRC3
57,80	59,05	DRC3	DRC3
78,36	72,48	DRC2	DRC2
19,75	17,39	DRC4	DRC4
56,11	48,86	DRC3	DRC3
41,56	40,73	DRC3	DRC3
108,61	90,90	DRC1	DRC1
26,96	21,33	DRC4	DRC4
22,94	19,39	DRC4	DRC4
4,39	3,59	DRC5	DRC5
18,01	21,05	DRC4	DRC4
64,55	58,03	DRC2	DRC3
34,42	34,28	DRC3	DRC3
74,89	88,54	DRC2	DRC2
29,27	25,48	DRC4	DRC4
30,19	26,40	DRC3	DRC4
19,95	18,35	DRC4	DRC4
28,80	29,82	DRC4	DRC4
11,22	13,72	DRC5	DRC5
18,89	19,97	DRC4	DRC4
53,66	53,42	DRC3	DRC3
19,05	19,70	DRC4	DRC4
39,84	38,32	DRC3	DRC3
42,53	40,32	DRC3	DRC3
11,25	10,40	DRC5	DRC5
15,11	13,23	DRC4	DRC5
79,05	78,25	DRC2	DRC2
52,54	42,62	DRC3	DRC3
44,32	40,75	DRC3	DRC3
47,06	37,75	DRC3	DRC3
39,62	32,77	DRC3	DRC3
26,99	23,30	DRC4	DRC4
24,55	22,58	DRC4	DRC4
52,64	54,73	DRC3	DRC3
23,74	32,02	DRC4	DRC3
25,36	30,29	DRC4	DRC3
28,76	26,73	DRC4	DRC4
59,84	48,81	DRC3	DRC3
20,38	17,21	DRC4	DRC4
58,82	51,60	DRC3	DRC3
26,42	26,30	DRC4	DRC4

77,63	69,70	DRC2	DRC2
36,76	37,41	DRC3	DRC3
20,53	17,43	DRC4	DRC4
80,21	68,23	DRC2	DRC2
48,35	44,39	DRC3	DRC3
42,55	43,09	DRC3	DRC3
42,95	37,39	DRC3	DRC3
40,53	34,48	DRC3	DRC3
31,27	25,69	DRC3	DRC4
29,03	23,78	DRC4	DRC4
42,40	50,51	DRC3	DRC3
90,00	109,68	DRC1	DRC1
50,45	55,89	DRC3	DRC3
26,12	34,60	DRC4	DRC3
61,90	63,57	DRC2	DRC2
72,20	61,50	DRC2	DRC2
44,13	51,54	DRC3	DRC3
67,08	75,37	DRC2	DRC2
39,58	36,45	DRC3	DRC3
76,50	65,94	DRC2	DRC2
39,06	33,44	DRC3	DRC3
51,67	52,79	DRC3	DRC3
55,38	52,94	DRC3	DRC3
26,09	23,99	DRC4	DRC4
42,72	39,73	DRC3	DRC3
42,36	47,41	DRC3	DRC3
14,09	11,20	DRC5	DRC5
10,98	9,98	DRC5	DRC5
25,17	27,74	DRC4	DRC4
96,41	76,60	DRC1	DRC2
36,69	34,99	DRC3	DRC3
61,07	51,94	DRC2	DRC3
44,75	40,20	DRC3	DRC3
45,65	57,33	DRC3	DRC3
7,00	6,51	DRC5	DRC5
89,00	82,14	DRC2	DRC2
13,82	16,11	DRC5	DRC4
19,93	26,90	DRC4	DRC4
71,66	77,34	DRC2	DRC2
31,67	34,83	DRC3	DRC3
21,33	25,47	DRC4	DRC4
57,38	66,68	DRC3	DRC2
60,93	75,78	DRC2	DRC2
51,72	50,42	DRC3	DRC3
39,35	41,80	DRC3	DRC3
44,22	51,88	DRC3	DRC3
39,13	43,95	DRC3	DRC3
47,97	47,15	DRC3	DRC3

80,81	76,10	DRC2	DRC2
71,25	59,30	DRC2	DRC3
31,39	30,57	DRC3	DRC3
17,72	16,39	DRC4	DRC4
69,05	59,03	DRC2	DRC3
31,11	39,05	DRC3	DRC3
16,38	21,83	DRC4	DRC4
23,09	28,52	DRC4	DRC4
62,23	62,28	DRC2	DRC2
20,70	17,31	DRC4	DRC4
32,01	30,46	DRC3	DRC3
27,28	24,39	DRC4	DRC4
23,33	23,11	DRC4	DRC4
28,66	26,72	DRC4	DRC4

Anexo II – Resultados da equação MDRD com e sem normalização à ASC

MDRD (ml/min)	MDRD (ml/min/1,73m ²)	Estadio DRC MDRD (ml/min)	Estadio DRC MDRD (ml/min/1,73m ²)
35,38	36,64	DRC3	DRC3
56,2	53,28	DRC3	DRC3
55,81	52,91	DRC3	DRC3
52,65	51,31	DRC3	DRC3
33,91	29,94	DRC3	DRC4
63,8	65,77	DRC2	DRC2
70,44	69,34	DRC2	DRC2
68,42	69,12	DRC2	DRC2
30,95	32,80	DRC3	DRC3
44,54	48,56	DRC3	DRC3
106,58	84,39	DRC1	DRC2
62,8	53,07	DRC2	DRC3
83,55	77,63	DRC2	DRC2
16,89	14,85	DRC4	DRC5
88,45	76,73	DRC2	DRC2
72,73	70,09	DRC2	DRC2
45,98	38,08	DRC3	DRC3
41,98	41,42	DRC3	DRC3
14,05	14,88	DRC5	DRC5
20,73	23,51	DRC4	DRC4
39,04	41,85	DRC3	DRC3
107,57	98,18	DRC1	DRC1
64,91	53,86	DRC2	DRC3
76,51	78,32	DRC2	DRC2
52,82	52,94	DRC3	DRC3
70,24	74,43	DRC2	DRC2
96,09	94,42	DRC1	DRC1
41,89	46,16	DRC3	DRC3
114,26	124,34	DRC1	DRC1
19,69	18,55	DRC4	DRC4
91,03	82,30	DRC1	DRC2
121,21	104,30	DRC1	DRC1
175,76	140,08	DRC1	DRC1
7,75	9,97	DRC5	DRC5
45,43	48,13	DRC3	DRC3
60,07	64,22	DRC2	DRC2
58,18	58,57	DRC3	DRC3
20,63	20,79	DRC4	DRC4
118,66	122,71	DRC1	DRC1
52,16	52,21	DRC3	DRC3
149,16	149,41	DRC1	DRC1
82,73	72,99	DRC2	DRC2
79,36	68,23	DRC2	DRC2
34,2	37,45	DRC3	DRC3

42,68	43,43	DRC3	DRC3
58,2	56,46	DRC3	DRC3
73,84	70,44	DRC2	DRC2
90,16	83,77	DRC1	DRC2
18,22	16,61	DRC4	DRC4
92,49	71,11	DRC1	DRC2
53,87	54,76	DRC3	DRC3
95,91	98,18	DRC1	DRC1
69,3	66,34	DRC2	DRC2
84,75	91,82	DRC2	DRC1
80,7	73,07	DRC2	DRC2
87,39	79,66	DRC2	DRC2
53,71	52,10	DRC3	DRC3
18,17	15,26	DRC4	DRC4
140,01	124,93	DRC1	DRC1
65,49	56,47	DRC2	DRC3
56,55	48,75	DRC3	DRC3
74,78	63,77	DRC2	DRC2
48,17	53,15	DRC3	DRC3
62,89	67,75	DRC2	DRC2
56,53	63,38	DRC3	DRC2
16,95	15,66	DRC4	DRC4
81,93	62,60	DRC2	DRC2
46,17	49,44	DRC3	DRC3
87,12	73,87	DRC2	DRC2
28,87	24,89	DRC4	DRC4
43,4	40,70	DRC3	DRC3
82,61	92,91	DRC2	DRC1
51,44	53,53	DRC3	DRC3
14,4	15,38	DRC5	DRC4
51	47,26	DRC3	DRC3
48,9	52,75	DRC3	DRC3
107,25	89,66	DRC1	DRC2
88,95	97,39	DRC2	DRC1
89,81	101,44	DRC2	DRC1
48,38	54,96	DRC3	DRC3
33,31	36,28	DRC3	DRC3
42,3	44,00	DRC3	DRC3
24,69	23,95	DRC4	DRC4
15,36	14,79	DRC4	DRC5
65,85	54,53	DRC2	DRC3
39,79	39,84	DRC3	DRC3
42,41	43,72	DRC3	DRC3
83,44	71,95	DRC2	DRC2
29,18	33,56	DRC4	DRC3
79,63	77,25	DRC2	DRC2
69,19	76,55	DRC2	DRC2
37,88	37,62	DRC3	DRC3

82,57	90,84	DRC2	DRC1
28,62	31,20	DRC4	DRC3
45,28	43,25	DRC3	DRC3
16,25	16,27	DRC4	DRC4
36,67	37,83	DRC3	DRC3
107,16	99,56	DRC1	DRC1
76,91	74,60	DRC2	DRC2
22,69	24,58	DRC4	DRC4
85,64	94,18	DRC2	DRC1
31,52	26,54	DRC3	DRC4
81,15	75,34	DRC2	DRC2
44,6	42,21	DRC3	DRC3
23,7	23,79	DRC4	DRC4
118,69	134,84	DRC1	DRC1
64,86	67,46	DRC2	DRC2
34,63	36,22	DRC3	DRC3
57,77	62,82	DRC3	DRC2
13,82	15,32	DRC5	DRC4
111,27	117,79	DRC1	DRC1
18,78	21,45	DRC4	DRC4
111,29	109,50	DRC1	DRC1
19,58	19,60	DRC4	DRC4
50,25	58,49	DRC3	DRC3
66,72	53,29	DRC2	DRC3
59,85	59,46	DRC3	DRC3
18,7	21,62	DRC4	DRC4
25,16	30,16	DRC4	DRC3
123,43	132,90	DRC1	DRC1
59,08	55,50	DRC3	DRC3
43,4	47,20	DRC3	DRC3
61,23	55,56	DRC2	DRC3
29,43	32,12	DRC4	DRC3
18,12	19,91	DRC4	DRC4
124,89	132,68	DRC1	DRC1
73,23	70,48	DRC2	DRC2
79,2	86,76	DRC2	DRC2
13,08	14,77	DRC5	DRC5
108,32	111,93	DRC1	DRC1
153,95	135,43	DRC1	DRC1
23,5	24,50	DRC4	DRC4
100,71	101,87	DRC1	DRC1
70,58	74,04	DRC2	DRC2
72,34	79,91	DRC2	DRC2
36,2	35,91	DRC3	DRC3
58,27	55,12	DRC3	DRC3
31,22	36,15	DRC3	DRC3
106,08	105,45	DRC1	DRC1
23,71	24,50	DRC4	DRC4

28,21	32,80	DRC4	DRC3
58,89	68,89	DRC3	DRC2
47,15	48,00	DRC3	DRC3
40,8	47,53	DRC3	DRC3
72,04	82,05	DRC2	DRC2
38,25	38,94	DRC3	DRC3
60,45	58,77	DRC2	DRC3
41,11	49,80	DRC3	DRC3
105,02	102,80	DRC1	DRC1
118	127,57	DRC1	DRC1
21,56	24,48	DRC4	DRC4
56,55	64,95	DRC3	DRC2
61,32	62,57	DRC2	DRC2
103,43	123,59	DRC1	DRC1
20,52	25,93	DRC4	DRC4
24,24	28,68	DRC4	DRC4
2,73	3,35	DRC5	DRC5
26,81	26,06	DRC4	DRC4
102,69	114,23	DRC1	DRC1
24,47	27,89	DRC4	DRC4
101,4	97,51	DRC1	DRC1
39,12	44,93	DRC3	DRC3
34,43	39,37	DRC3	DRC3
17,14	18,64	DRC4	DRC4
21,36	23,43	DRC4	DRC4
16,81	15,61	DRC4	DRC4
39,84	37,69	DRC3	DRC3
99,11	99,56	DRC1	DRC1
26,56	25,69	DRC4	DRC4
52,07	54,14	DRC3	DRC3
52,19	55,06	DRC3	DRC3
10,92	11,80	DRC5	DRC5
17,34	19,80	DRC4	DRC4
117,93	119,13	DRC1	DRC1
36,5	45,00	DRC3	DRC3
65,45	71,18	DRC2	DRC2
40,57	50,57	DRC3	DRC3
41,7	50,42	DRC3	DRC3
26,57	30,78	DRC4	DRC3
36,61	39,81	DRC3	DRC3
41,7	45,55	DRC3	DRC3
41,52	34,83	DRC3	DRC3
42,64	40,54	DRC3	DRC3
34,45	37,06	DRC3	DRC3
60,18	73,78	DRC2	DRC2
17,08	20,23	DRC4	DRC4
79,87	91,05	DRC2	DRC1
46,24	46,45	DRC3	DRC3

99,69	111,03	DRC1	DRC1
52,71	51,80	DRC3	DRC3
22,17	26,10	DRC4	DRC4
97,62	114,75	DRC1	DRC1
73,56	80,13	DRC2	DRC2
75,04	74,10	DRC2	DRC2
45,81	52,61	DRC3	DRC3
40,54	47,64	DRC3	DRC3
24,31	29,60	DRC4	DRC4
23,24	28,38	DRC4	DRC4
55,17	52,58	DRC3	DRC3
184,15	171,78	DRC1	DRC1
51,27	52,57	DRC3	DRC3
43,4	37,13	DRC3	DRC3
118,67	115,55	DRC1	DRC1
85,25	100,07	DRC2	DRC1
51,45	50,03	DRC3	DRC3
80,84	81,74	DRC2	DRC2
43,85	47,62	DRC3	DRC3
73,13	84,83	DRC2	DRC2
38,96	45,51	DRC3	DRC3
84,15	82,37	DRC2	DRC2
76,66	80,19	DRC2	DRC2
34,21	37,20	DRC3	DRC3
49,1	52,80	DRC3	DRC3
53,41	54,26	DRC3	DRC3
8,19	10,31	DRC5	DRC5
11,98	13,17	DRC5	DRC5
60,63	55,01	DRC2	DRC3
87,82	110,54	DRC2	DRC1
53,23	55,82	DRC3	DRC3
47,5	55,86	DRC3	DRC3
50,21	55,90	DRC3	DRC3
60,97	55,07	DRC2	DRC3
8,8	9,45	DRC5	DRC5
146,13	158,33	DRC1	DRC1
16,43	16,01	DRC4	DRC4
41,98	35,29	DRC3	DRC3
72,38	76,09	DRC2	DRC2
33,14	34,20	DRC3	DRC3
30,6	29,09	DRC3	DRC4
68,37	66,66	DRC2	DRC2
87,51	79,66	DRC2	DRC2
29,7	34,58	DRC4	DRC3
38,03	40,65	DRC3	DRC3
47,25	45,62	DRC3	DRC3
95,23	84,78	DRC1	DRC2
83,38	84,84	DRC2	DRC2

96,8	102,80	DRC1	DRC1
71,11	85,45	DRC2	DRC2
55,65	57,14	DRC3	DRC3
25,69	27,77	DRC4	DRC4
61,69	72,16	DRC2	DRC2
52,18	47,12	DRC3	DRC3
25,85	21,96	DRC4	DRC4
32,55	29,88	DRC3	DRC4
100,21	100,13	DRC1	DRC1
21,33	25,51	DRC4	DRC4
44,63	46,90	DRC3	DRC3
38,06	42,57	DRC3	DRC3
30,12	30,40	DRC3	DRC3
37,47	40,20	DRC3	DRC3

Anexo III – Resultados da equação CKD-EPI com e sem normalização à ASC

CKD-EPI (ml/min)	CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	Estadio DRC CKD-EPI (ml/min)	Estadio DRC CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)
32,6	33,75	DRC3	DRC3
51,08	48,43	DRC3	DRC3
50,02	47,42	DRC3	DRC3
46,23	45,05	DRC3	DRC3
29,44	25,99	DRC4	DRC4
55,88	57,61	DRC3	DRC3
66,9	65,85	DRC2	DRC2
62,97	63,61	DRC2	DRC2
27,74	29,40	DRC4	DRC4
43,88	47,84	DRC3	DRC3
95,08	75,28	DRC1	DRC2
57,85	48,89	DRC3	DRC3
79,43	73,80	DRC2	DRC2
14,78	12,99	DRC5	DRC5
86,59	75,13	DRC2	DRC2
66,98	64,55	DRC2	DRC2
39,61	32,81	DRC3	DRC3
38,73	38,21	DRC3	DRC3
12,34	13,08	DRC5	DRC5
18,62	21,11	DRC4	DRC4
33,63	36,05	DRC3	DRC3
97,12	88,65	DRC1	DRC2
62,49	51,85	DRC2	DRC3
75,6	77,39	DRC2	DRC2
48,44	48,55	DRC3	DRC3
66,94	70,92	DRC2	DRC2
84,84	83,37	DRC2	DRC2
38,67	42,62	DRC3	DRC3
80,79	87,92	DRC2	DRC2
17,1	16,11	DRC4	DRC4
91,51	82,73	DRC1	DRC2
110,14	94,77	DRC1	DRC1
113,4	90,38	DRC1	DRC1
6,82	8,78	DRC5	DRC5
42,22	44,73	DRC3	DRC3
55,84	59,70	DRC3	DRC3
53,37	53,72	DRC3	DRC3
18,25	18,40	DRC4	DRC4
86,87	89,84	DRC2	DRC2
46,49	46,54	DRC3	DRC3
94,86	95,02	DRC1	DRC1
78,07	68,88	DRC2	DRC2
74,98	64,46	DRC2	DRC2
29,44	32,24	DRC4	DRC3
41,34	42,06	DRC3	DRC3

56,39	54,70	DRC3	DRC3
66,77	63,70	DRC2	DRC2
90,1	83,71	DRC1	DRC2
15,59	14,21	DRC4	DRC5
87,56	67,32	DRC2	DRC2
47,23	48,00	DRC3	DRC3
86,6	88,65	DRC2	DRC2
61,9	59,25	DRC2	DRC3
77,79	84,29	DRC2	DRC2
78,17	70,77	DRC2	DRC2
82,45	75,16	DRC2	DRC2
47,64	46,22	DRC3	DRC3
15,42	12,95	DRC4	DRC5
99,92	89,16	DRC1	DRC2
64,48	55,60	DRC2	DRC3
49,77	42,91	DRC3	DRC3
68,55	58,46	DRC2	DRC3
43,58	48,09	DRC3	DRC3
59,14	63,71	DRC3	DRC2
55,69	62,45	DRC3	DRC2
14,86	13,73	DRC5	DRC5
76,08	58,12	DRC2	DRC3
44,81	47,98	DRC3	DRC3
85,84	72,79	DRC2	DRC2
26,34	22,71	DRC4	DRC4
40,01	37,52	DRC3	DRC3
77,03	86,63	DRC2	DRC2
47,2	49,11	DRC3	DRC3
12,28	13,12	DRC5	DRC5
48,99	45,40	DRC3	DRC3
45,44	49,02	DRC3	DRC3
106,59	89,11	DRC1	DRC2
79,28	86,80	DRC2	DRC2
81,72	92,30	DRC2	DRC1
47,89	54,40	DRC3	DRC3
28,38	30,92	DRC4	DRC3
35,99	37,44	DRC3	DRC3
21,7	21,05	DRC4	DRC4
13,43	12,94	DRC5	DRC5
61,29	50,75	DRC2	DRC3
35,18	35,22	DRC3	DRC3
39,23	40,44	DRC3	DRC3
78,69	67,85	DRC2	DRC2
25,47	29,29	DRC4	DRC4
75,02	72,77	DRC2	DRC2
64,3	71,13	DRC2	DRC2
33,1	32,88	DRC3	DRC3
71,72	78,90	DRC2	DRC2

25,37	27,66	DRC4	DRC4
42,41	40,52	DRC3	DRC3
14,41	14,42	DRC5	DRC5
35,14	36,26	DRC3	DRC3
90,52	84,10	DRC1	DRC2
71,69	69,54	DRC2	DRC2
20,24	21,93	DRC4	DRC4
76,8	84,46	DRC2	DRC2
26,95	22,69	DRC4	DRC4
77,04	71,52	DRC2	DRC2
39,9	37,77	DRC3	DRC3
20,92	21,00	DRC4	DRC4
82,44	93,66	DRC2	DRC1
62,85	65,37	DRC2	DRC2
33,09	34,61	DRC3	DRC3
52,7	57,31	DRC3	DRC3
11,89	13,19	DRC5	DRC5
82,26	87,08	DRC2	DRC2
16,86	19,26	DRC4	DRC4
84,65	83,29	DRC2	DRC2
17,51	17,53	DRC4	DRC4
47,96	55,82	DRC3	DRC3
57,86	46,21	DRC3	DRC3
57,38	57,01	DRC3	DRC3
16,58	19,17	DRC4	DRC4
23,55	28,23	DRC4	DRC4
83,4	89,79	DRC2	DRC2
53,34	50,10	DRC3	DRC3
38,52	41,89	DRC3	DRC3
57,79	52,44	DRC3	DRC3
27,06	29,53	DRC4	DRC4
16,9	18,57	DRC4	DRC4
92,02	97,76	DRC1	DRC1
71,07	68,41	DRC2	DRC2
72,17	79,07	DRC2	DRC2
11,23	12,69	DRC5	DRC5
85,87	88,72	DRC2	DRC2
116,74	102,69	DRC1	DRC1
19,65	20,49	DRC4	DRC4
90,11	91,15	DRC1	DRC1
66,94	70,23	DRC2	DRC2
70,92	78,34	DRC2	DRC2
30,09	29,85	DRC3	DRC4
50,89	48,15	DRC3	DRC3
27,11	31,39	DRC4	DRC3
84,74	84,24	DRC2	DRC2
20,4	21,08	DRC4	DRC4
26,51	30,82	DRC4	DRC3

57,79	67,61	DRC3	DRC2
41,3	42,04	DRC3	DRC3
38,7	45,08	DRC3	DRC3
72,13	82,16	DRC2	DRC2
35,64	36,28	DRC3	DRC3
55,97	54,41	DRC3	DRC3
37,59	45,54	DRC3	DRC3
86,34	84,51	DRC2	DRC2
84,93	91,83	DRC2	DRC1
19,15	21,74	DRC4	DRC4
54,67	62,79	DRC3	DRC2
58,45	59,63	DRC3	DRC3
79,77	95,32	DRC2	DRC1
18,27	23,09	DRC4	DRC4
20,91	24,74	DRC4	DRC4
2,24	2,74	DRC5	DRC5
22,9	22,26	DRC4	DRC4
74,6	82,99	DRC2	DRC2
21,76	24,80	DRC4	DRC4
94,32	90,70	DRC1	DRC1
33,84	38,86	DRC3	DRC3
30,16	34,49	DRC3	DRC3
15,67	17,05	DRC4	DRC4
19,43	21,32	DRC4	DRC4
14,15	13,13	DRC5	DRC5
34,5	32,64	DRC3	DRC3
82,66	83,04	DRC2	DRC2
24,96	24,14	DRC4	DRC4
49,9	51,88	DRC3	DRC3
50,68	53,46	DRC3	DRC3
9,77	10,56	DRC5	DRC5
14,83	16,94	DRC5	DRC4
92,58	93,52	DRC1	DRC1
35,1	43,27	DRC3	DRC3
60,07	65,32	DRC2	DRC2
37,63	46,90	DRC3	DRC3
37,3	45,10	DRC3	DRC3
23,64	27,39	DRC4	DRC4
31,93	34,73	DRC3	DRC3
39,5	43,13	DRC3	DRC3
36,81	30,88	DRC3	DRC3
37,02	35,20	DRC3	DRC3
31,06	33,42	DRC3	DRC3
55,57	68,13	DRC3	DRC2
15,49	18,34	DRC4	DRC4
69,7	79,45	DRC2	DRC2
41,58	41,77	DRC3	DRC3
80,9	90,10	DRC2	DRC1

50,21	49,34	DRC3	DRC3
18,95	22,31	DRC4	DRC4
74,76	87,89	DRC2	DRC2
66,65	72,60	DRC2	DRC2
68,37	67,51	DRC2	DRC2
41,81	48,03	DRC3	DRC3
36,66	43,09	DRC3	DRC3
22,08	26,87	DRC4	DRC4
21,15	25,82	DRC4	DRC4
51,94	49,49	DRC3	DRC3
118,4	110,45	DRC1	DRC1
49,09	50,34	DRC3	DRC3
39,83	34,08	DRC3	DRC3
88,28	85,96	DRC2	DRC2
69,14	81,16	DRC2	DRC2
49,35	47,99	DRC3	DRC3
77,72	78,58	DRC2	DRC2
40,72	44,22	DRC3	DRC3
74,17	86,05	DRC2	DRC2
35,63	41,63	DRC3	DRC3
81,94	80,21	DRC2	DRC2
74,24	77,67	DRC2	DRC2
30,71	33,40	DRC3	DRC3
46,42	49,92	DRC3	DRC3
49,26	50,04	DRC3	DRC3
7,23	9,10	DRC5	DRC5
10,14	11,15	DRC5	DRC5
54,71	49,64	DRC3	DRC3
68,06	85,66	DRC2	DRC2
49,38	51,78	DRC3	DRC3
46,52	54,70	DRC3	DRC3
45,96	51,17	DRC3	DRC3
59,72	53,94	DRC3	DRC3
7,2	7,74	DRC5	DRC5
86,04	93,22	DRC2	DRC1
14,23	13,87	DRC5	DRC5
37,07	31,17	DRC3	DRC3
68,14	71,63	DRC2	DRC2
29,63	30,58	DRC4	DRC3
26,77	25,45	DRC4	DRC4
63,39	61,80	DRC2	DRC2
82,56	75,16	DRC2	DRC2
28,11	32,73	DRC4	DRC3
34,43	36,81	DRC3	DRC3
44,18	42,66	DRC3	DRC3
89,72	79,87	DRC2	DRC2
75,21	76,53	DRC2	DRC2
87,66	93,09	DRC2	DRC1

65,04	78,15	DRC2	DRC2
49,62	50,95	DRC3	DRC3
22,02	23,81	DRC4	DRC4
61,86	72,36	DRC2	DRC2
46,51	41,99	DRC3	DRC3
22,93	19,49	DRC4	DRC4
28,92	26,54	DRC4	DRC4
90,12	90,05	DRC1	DRC1
18,05	21,58	DRC4	DRC4
41,42	43,53	DRC3	DRC3
33,14	37,07	DRC3	DRC3
28,31	28,58	DRC4	DRC4
33,77	36,22	DRC3	DRC3