



**Universidade do Algarve**

**Faculdade de Ciências e Tecnologias**

**Doença Renal: Avaliação do perfil bioquímico do doente  
renal crónico adulto**

**Catarina Isabel Brito Barradas**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

2023



## Declaração de Autoria

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências bibliográficas incluída neste trabalho.

---

(Catarina Isabel Brito Barradas)

*Copyright* © 2023 Catarina Isabel Brito Barradas. Todos os direitos reservados.

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*

“...parecia que tínhamos chegado ao fim da estrada e afinal era apenas uma curva a abrir para outra paisagem e novas curiosidades.”

**José Saramago**

## Agradecimentos

A entrega desta dissertação de mestrado é a realização de um sonho que por tanto ansiei. Marca o fecho de um ciclo e o início de uma nova etapa que espero que seja bonita e sorridente, para mim e para os meus.

Tenho de agradecer por isso à minha mãe, e que grande mãe esta, mãe e pai, a mulher com mais garra que conheço, dona de um enorme sentido de compreensão e sensatez. Obrigada por esta oportunidade que foi estudar, crescer e evoluir, que com muito esforço me proporcionaste. Obrigada por todo o apoio.

Obrigado a ti pai, por seres a estrelinha mais brilhante que sempre iluminou o meu caminho.

Obrigada, avó Caetana, por todo o amor, mimo e proximidade.

Obrigada ao meu irmão, o melhor parceiro e amigo que podia ter na vida.

Obrigada aos meus amigos Adriana F., Adriana S., Afonso, Bárbara, Mariana, Raquel G, Raquel P e Rúben por todo o companheirismo.

Obrigada às minhas colegas Adriana P., Ana Rita, Diana, Joana F., Joana G., Leonor, Ana Raposo e Daniela, que se cruzaram na minha vida ao longo desta jornada, e que para além de colegas se tornaram amigas e família, numa cidade que tão bem nos acolheu.

Obrigado ao laboratório de análises clínicas Dr. Joaquim Chaves Algarve e às farmácias por onde estagiei ao longo dos estágios extracurriculares, à Farmácia Aguiar e ao Hospital CUF Descobertas onde realizei o estágio curricular e a todos os farmacêuticos e profissionais de saúde que, durante estes, se cruzaram comigo, dividiram conhecimento e partilharam valiosos ensinamentos.

Obrigada à instituição e aos professores por todas as bases que me forneceram, e também ao restante pessoal não docente que faz a UAlg funcionar.

Por fim, um obrigado em particular à minha orientadora, professora doutora Isabel Júlio, por todo o apoio, paciência, prontidão e motivação ao longo da realização deste trabalho.

## Resumo

As doenças renais (DR) podem surgir de problemas a nível do sistema urinário, podendo ocorrer na sequência de uma lesão pré-renal, renal ou pós-renal, ou ainda surgir devido a uma doença sistémica. Dependendo do tempo no qual a lesão ocorre e das alterações apresentadas, a doença pode ser classificada como insuficiência renal aguda (IRA), doença renal (DRA) ou doença renal crónica (DRC).

Estas três patologias estão interligadas, uma vez que a partir de um episódio de IRA, o doente pode evoluir para DRA e, posteriormente, para DRC. Nesse sentido, o estudo dos marcadores bioquímicos é crucial para intervir atempadamente e aprofundar o conhecimento relativo ao perfil bioquímico destes doentes.

A avaliação do perfil bioquímico dos doentes renais crónicos permite obter diversas informações acerca da doença, nomeadamente a sua identificação, a determinação do seu estadio de gravidade, a identificação de algumas patologias concomitantes, informações estas importantes para a implementação da terapêutica e para o prognóstico. Dado todas estas funções, a avaliação do perfil bioquímico é fundamental durante o acompanhamento das DR.

A partir do estudo do perfil bioquímico, surgiram novos biomarcadores renais que se têm demonstrado promissores para o diagnóstico precoce das DR, para a identificação da porção do nefrónio que se encontra lesada, para o prognóstico da doença e entre muitas outras informações relativas às alterações que ocorrem nos rins.

Assim, o objetivo do trabalho consiste na avaliação e caracterização do perfil bioquímico dos doentes renais crónicos, no estudo dos biomarcadores renais e na determinação dos padrões específicos da doença. Contudo, esta é uma área em crescimento que ainda exige uma investigação considerável, com o propósito de alcançar uma compreensão mais aprofundada da DR, fundamental para melhorar a deteção da doença, avaliar os parâmetros de saúde dos pacientes com DR e, conseqüentemente, melhorar a sua qualidade de vida.

Palavras-chave: Doença renal crónica, insuficiência renal aguda, doença renal aguda, biomarcador renal, perfil bioquímico.

## Abstract

Kidney diseases (KD) can arise from issues within the urinary system, and they may occur because of pre-renal, renal, or post-renal injuries, or even emerge due to a systemic disease. Depending on the timing of the injury and the accompanying changes, the disease can be classified as acute kidney injury (AKI), acute kidney disease (KD), or chronic kidney disease (CKD).

These three pathologies are interconnected, as a patient can progress from an episode of acute kidney injury to acute kidney disease and subsequently to chronic kidney disease. In this regard, the study of biochemical markers is crucial for timely intervention and a deeper understanding of the biochemical profile of these patients.

The evaluation of the biochemical profile of chronic kidney patients provides various insights into the disease, including its identification, determination of its severity stage, identification of concurrent pathologies, which are important for implementing therapy and prognosis. Due to these criteria, the evaluation of the biochemical profile is essential during the management of kidney diseases.

From the study of the biochemical profile, new renal biomarkers have emerged that have shown promise for early diagnosis of kidney diseases, identifying the portion of the nephron that is affected, predicting the disease's course, and providing many other insights into kidney-related changes.

Therefore, the objective of this work is to assess and characterize the biochemical profile of chronic kidney patients, study renal biomarkers, and determine specific disease patterns. However, this is a growing field that still requires significant research to achieve a deeper understanding of kidney disease, which is essential for improving disease detection, assessing the health parameters of kidney disease patients, and ultimately enhancing their quality of life.

Keywords: Chronic kidney disease, acute renal failure, acute kidney disease, renal biomarker, biochemical profile.

## Índice Geral

Índice de Figuras.....	vii
Índice de Quadros.....	viii
Índice de Tabelas .....	ix
Índice de Abreviatura, Siglas e Símbolos .....	x
1. Introdução .....	1
2. Anatomofisiologia renal.....	3
3. Doença renal.....	4
4. Insuficiência Renal .....	5
5. Insuficiência Renal Aguda .....	6
5.1. Classificação da insuficiência renal aguda.....	6
5.1.1. Critério etiológico .....	6
5.1.2. Critério segundo o tempo de duração.....	8
5.2. Estádios .....	9
6. Doença Renal Aguda.....	12
6.1. Estádios .....	14
6.2. Evolução da IRA para DRA e DRC.....	16
6.3. Consequências da DRA.....	17
7. Doença Renal Crónica.....	19
7.1. Classificação Causa-Taxa de Filtração Glomerular-Albuminúria (CTA) e Estádios de gravidade da DRC .....	19
7.1.1 Grau de gravidade baseado no valor da TFG.....	20
7.1.2. Estadio de gravidade baseado no valor da Albumina .....	20
7.1.3. Causa.....	21
7.2. Prognóstico da DRC .....	22
7.3. Estádios de gravidade adaptados à idade .....	23

8.	Fatores de Risco .....	26
8.1.	Fatores de risco não modificáveis .....	26
8.1.1.	Idade .....	26
8.1.2.	Fatores genéticos .....	26
8.1.3.	Etnia .....	28
8.1.4.	História familiar .....	28
8.1.5.	História clínica.....	28
8.1.6.	Nascimento prematuro e Baixo peso à nascença.....	29
8.2.	Fatores de risco modificáveis .....	29
8.2.1.	Diabetes .....	29
8.2.2.	Hipertensão arterial.....	29
8.2.3.	Obesidade.....	30
8.2.4.	Tabagismo .....	30
8.2.5.	Apneia obstrutiva do sono.....	31
8.2.6.	Periodontite .....	31
8.2.7.	Uso abusivo de nefrotóxicos.....	31
8.2.8.	Fatores sociodemográficos .....	32
9.	Diagnóstico e Sintomatologia .....	33
10.	Tratamento da DRC.....	35
10.1.	Escolha da modalidade terapêutica na DRC avançada.....	42
10.2.	Terapia de substituição renal .....	43
10.2.1.	Terapia dialítica .....	43
10.2.1.1.	Hemodiálise .....	44
10.2.1.2.	Diálise Peritoneal.....	46
10.2.2.	Transplante renal .....	48
10.3.	Tratamento médico conservador .....	50

10.4. Importância do papel do farmacêutico na equipa multidisciplinar de tratamento da DRC .....	52
11. Avaliação do perfil bioquímico dos doentes renais.....	54
11.1. Marcadores bioquímicos .....	54
11.2. Biomarcadores renais tradicionalmente utilizados na prática clínica .....	59
11.2.1. Taxa de filtração glomerular (TFG) .....	59
11.2.2. Creatinina sérica (SCr) .....	59
11.2.3. Cistatina C .....	60
11.2.4. Albumina.....	60
11.2.5. Nitrogénio ureico (NU) .....	61
11.3. Biomarcadores renais com futuro promissor .....	62
11.3.1. <i>Kidney Injury Molecule-1</i> (KIM-1) .....	62
11.3.2. <i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i> (NGAL).....	63
11.3.3. $\beta$ -2-Microglobulina ( $\beta$ 2M).....	64
11.3.4. <i>Liver-type Fatty Acid-Binding Protein</i> (L-FABP).....	65
11.3.5. $\alpha$ -1-microglobulina ( $\alpha$ 1M).....	65
11.4. Caracterização do perfil bioquímico do doente renal .....	66
12 Conclusão.....	73
13 Referências Bibliograficas .....	75

## Índice de Figuras

Figura 4.1-Representação das diferentes classificações da doença renal ao longo do tempo. ....	5
Figura 5.1- Representação cronológica das diferentes tipologias da IRA segundo o tempo de duração .....	9
Figura 6.1- Interseção das três diferentes classificações de doenças renais.....	13
Figura 6.2- Representação cronológica dos diferentes estadios de gravidade da IRA e da DRA propostos pela KDIGO e ADQI respetivamente. ....	15
Figura 6.3- Mecanismo de recuperação e evolução da insuficiência renal aguda e da doença renal aguda para doença renal crónica.....	17
Figura 7.1- Resumo dos dados obtidos por uma meta-análise: riscos relativos de vir a desenvolver diversos eventos adversos .....	23
Figura 7.2- Prognóstico da doença renal crónica baseado no estadio de gravidade da taxa de filtração glomerular e de albuminúria.....	23
Figura 9.1- Fluxograma da abordagem diagnóstica da doença renal crónica. ....	34
Figura 10.1- Princípios básicos da diálise: representação da troca de substâncias no início da diálise e do estado de equilíbrio eletrolítico após a sua realização. ....	44
Figura 10.2- Ilustração dos processos que ocorrem durante uma sessão de hemodiálise. ....	45
Figura 10.3- Etapas da dialise peritoneal: Infusão, permanência e drenagem. ....	47
Figura 10.4- Ilustração do interior do abdómen após o transplante renal- ....	50
Figura 11.1- Variação da taxa de filtração glomerular estimada e do número de nefrónios funcionais ao longo do tempo que surge a doença renal. ....	55

## Índice de Quadros

Quadro 7.1- Comparação entre doenças sistémicas que afetam o rim e doenças renais primárias.....	22
Quadro 11.1-Biomarcadores investigados na atualidade no contexto das doenças renais que apresentam um futuro promissor .....	57
Quadro 11.2- Tabela síntese dos resultados das concentrações séricas, obtidas em mais de 50% dos pacientes, nos diferentes estudos analisados.....	70

## Índice de Tabelas

Tabela 5.1- Estádios de gravidade da insuficiência renal aguda.....	10
Tabela 6.1-Classificação da tipologia de doença renal com base em critérios funcionais e estruturais.....	12
Tabela 7.1- Grau de gravidade da DRC de acordo com o valor da taxa de filtração glomerular: G1, G2, G3a, G3b, G4 e G5.....	20
Tabela 7.2- Estádios de gravidade baseados no valor de albumina: A1, A2 e A3. ....	21
Tabela 10.1- Diferentes etiologias da doença renal crónica e respetivas indicações terapêuticas. ....	35
Tabela 10.2- Estratégias utilizadas no tratamento das complicações associadas à doença renal crónica. ....	37

## Índice de Abreviatura, Siglas e Símbolos

- ACR- *Rácio albumina-creatinina* (do inglês *albumin-creatinine ratio*)
- ADAM 10- *ADAM metallopeptidase domain 10*
- ADMA- Dimetilarginina assimétrica (do inglês *Asymmetric dimethylarginine*)
- ADQI- *Acute Disease Quality Initiative*
- AEE- Agentes estimulantes da eritropoiese
- AER- Taxa de excreção de albumina (do inglês *albumin excretion rate*)
- AGE- Produto final de glicação avançada (do inglês *Advanced glycation end product*)
- AKIN- *Acute Kidney Injury Network*
- AOPP- Produtos proteicos da oxidação avançada (do inglês *Advanced oxidation protein products*)
- AOS- Apneia obstrutiva do sono
- ApoA-IV- Apolipoproteína A-IV
- ARA- Antagonistas dos recetores da angiotensina
- AVC- Acidente vascular cerebral
- BE- Biomarcador enzimático
- BF- Biomarcador funcional
- BI- Biomarcador inflamatório
- BRA- Biomarcador de reparo adaptativo
- BRP- Biomarcador regulado positivamente
- BTP- Proteína  $\beta$ -Trace (do inglês  *$\beta$ -Trace protein*)
- Ca- Cálcio
- CHIT1- Quitotriosidase-1 (do inglês *Chitotriosidase-1*)
- Cl- Cloro
- CTGF- Fator de crescimento do tecido conjuntivo (do inglês *Connective tissue growth factor*)
- DGS- Direção Geral da Saúde
- DM- Diabetes *mellitus*
- DMO- Densitometria mineral óssea
- DP- Diálise peritoneal
- DR- Doença renal

DRA- Doença renal aguda

DRC- Doença renal crónica

DRPAD- Doença renal poliquística autossómica dominante

DRTAD- Doença renal tubulointersticial autossómica dominante

DU- Débito urinário

EFDR- Estadio final da doença renal

EGF- Fator de crescimento epidérmico (do inglês *Epidermal growth factor*)

eTFG- Taxa de filtração glomerular estimada

FAV- Fístula arteriovenosa

Fe- Ferro

FGF-23- Fator de crescimento de fibroblastos-23 (do inglês *Fibroblast growth factor-23*)

FT3- Triiodotironina livre

FT4- Tiroxina livre

GC- Grupo controlo

GGT-  $\gamma$ -glutamyltransferase

Glepp-1- Proteína epitelial glomerular 1 (do inglês *Glomerular epithelial protein 1*)

HA- Hipertensão Arterial

Hb- Hemoglobina

Hb1Ac- Hemoglobina glicada

HCM- Hemoglobina corpuscular média

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - Ião bicabornato

HD- Hemodiálise

HDL- Lipoproteína de alta densidade (do inglês *high density lipoprotein*)

H-FABP- Proteína de ligação de ácidos gordos do tipo cardíaco (do inglês *Heart-type fatty acid binding protein*)

IECA- Inibidor da enzima conversora da angiotensina

Ig A- Imunoglobulina A

Ig G- Imunoglobulina G

Ig M- Imunoglobulina M

IL-18- Interleucina 18

IL-1 $\beta$ - Interleucina 1 $\beta$

IL-6- Interleucina 6

IL-8- Interleucina 8

IMC- Índice de massa corporal

IP-10- Proteína indutível 10 (do inglês *Inducible protein 10*)

IRA- Insuficiência renal aguda

K- Potássio

KDIGO- *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

KIM-1- Marcador de lesão renal 1 (do inglês *Kidney Injury Molecule-1*)

LDL- Lipoproteína de baixa densidade (do inglês *low density lipoprotein*)

L-FABP- Proteína de ligação aos ácidos gordos do tipo hepático (do inglês *Liver-type Fatty Acid-Binding Protein*)

L-PGDS- Prostaglandina D sintase do tipo lipocalina (do inglês *Lipocalin-type prostaglandin D synthase*)

MCP-1- Proteína quimioatractora de monócitos-1 (do inglês *Monocyte chemoattractant protein-1*)

MDA- Malondialdeído

Mg- Magnésio

Na- Sódio

NAG- N-acetil-beta-D-glucosaminidase

NGAL- Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (do inglês *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*)

NI- Não há informação

NU- Nitrogénio ureico

Ox-LDL- Lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (do inglês *Oxidized low-density lipoproteins*)

P- Fosforo

PA- Pressão arterial

PCR- Proteína C reativa

PIIINP- Propeptídeo N-terminal do procologénio tipo III (do inglês *Procollagen type III N-terminal propeptide*)

PRR- Perda de reserva renal

PTH- Hormona paratiroideia (do inglês *parathyroid hormone*)

RIFLE- *Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage Renal Disease*

- SCr- Creatinina sérica (do inglês *serum creatinine*)
- SGLT2- Co-transportador de sódio e glucose 2 (do inglês *Sodium-glucose transporter 2*)
- SGOT- Transaminase glutamato-oxaloacetato sérica (do inglês *serum glutamate-oxaloacetate transaminase*)
- SGPT- Glutamato-piruvato transaminase sérica (do inglês *serum glutamate-pyruvate transaminase*)
- SRAA- Sistema renina-angiotensina-aldosterona
- TAC- Tomografia computadorizada
- TAS- Estado antioxidante total (do inglês *Total antioxidant status*)
- TBARS- Substâncias reactivas ao ácido tiobarbitúrico (do inglês *Thiobarbituric acid reactive substances*)
- TFG- Taxa de filtração glomerular
- TG- Triglicéridos
- TGF- $\beta$ 1- Fator de crescimento transformador- $\beta$ 1 (do inglês *Transforming growth factor- $\beta$ 1*)
- TGP- Transaminase glutâmica pirúvica
- TIMP-1- Inibidores tecidulares das metaloproteinases-1 (do inglês *Tissue inhibitors of metalloproteinases-1*)
- TMC- Tratamento médico conservador
- TNF- Fator de necrose tumoral (do inglês *Tumor necrosis factor*)
- TNF- $\alpha$ - Fator de necrose tumoral  $\alpha$
- TR- Transplante renal
- TSH- Hormona estimuladora da tiroide (do inglês *thyroid stimulating hormone*)
- TSR- Terapia de substituição renal
- VCM- Volume corpuscular médio
- VEGF- Fator de crescimento endotelial vascular (do inglês *Vascular endothelial growth factor*)
- VHCM- Concentração de hemoglobina corpuscular média
- VR- Valor de referência
- YKL-40- *Chitinase 3-like 1*
- $\alpha$ 1M-  $\alpha$ -1-microglobulina
- $\beta$ 2M-  $\beta$ -2-microglobulina

## 1. Introdução

As doenças renais (DR) representam uma preocupação crescente de saúde pública, a nível global, uma vez que afetam um grande número de pacientes. Estima-se que a DRC afete entre 11% a 13% da população geral, o que corresponde a mais de 800 milhões de pessoas em todo o mundo. Em Portugal, a prevalência da doença renal crónica (DRC) está estimada em 20,9%, o que indica uma prevalência da doença significativamente acima da média europeia e também mundial.(1,2)

O aumento da prevalência da DRC é uma tendência global preocupante que se observa numa grande generalidade de países. Esse aumento é resultado do aumento da esperança média de vida que, conseqüentemente, se tem refletido também, no aumento de algumas doenças crónicas não transmissíveis como a diabetes, hipertensão arterial e hiperlipidemia, que constituem fatores de risco para o aparecimento e progressão da DRC. Deste modo, a DRC tem vindo a surgir como uma questão de elevada importância que exige atenção por parte dos profissionais de saúde, cientistas e investigadores.(2)

A DRC é uma condição de saúde caracterizada pela deterioração progressiva da função renal ao longo do tempo, definida por uma diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) para um valor inferior a 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> por mais de 3 meses.(3) Trata-se de uma patologia que merece atenção especial no que toca ao seu diagnóstico, uma vez que é, muitas vezes, assintomática. Esse fator torna o diagnóstico precoce uma tarefa complexa, já que os sintomas se manifestam maioritariamente, quando a doença se encontra em estadios mais avançados, altura em que a função renal está substancialmente comprometida.(4) Portanto, torna-se crucial a pesquisa, a investigação e a avaliação do perfil bioquímico destes doentes de modo que seja possível melhorar a sensibilidade para a deteção desta condição nas fases iniciais da doença, antes que as complicações se instalem e os pacientes apresentem complicações graves que implicam tratamentos mais invasivos.(5)

Além disso, a análise do perfil bioquímico pode ainda fornecer informações importantes acerca da etiologia da DR, das respetivas complicações e da progressão da doença,

através da identificação de alguns biomarcadores renais que parecem promissores para o futuro.(6)

Neste contexto, torna-se evidente a necessidade de uma pesquisa mais aprofundada no estudo dos marcadores bioquímicos renais, com o objetivo de desenvolver estratégias de diagnóstico mais eficazes e melhorar o entendimento acerca da doença. A compreensão da prevalência das doenças renais em Portugal e a consciencialização sobre a DRC, são passos fundamentais na redução do número de casos e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. À medida que continuamos a enfrentar este desafio de saúde pública, é imperativo que a pesquisa e a investigação do perfil bioquímico sejam priorizadas para melhor identificar, tratar e prevenir a DRC em Portugal, e garantir um futuro mais saudável para a população.

## 2. Anatomofisiologia renal

O rim é o principal órgão funcional do sistema urinário, responsável pela purificação do organismo. Desempenha numerosas funções essenciais para a manutenção da saúde e do equilíbrio fisiológico, desde a filtração, reabsorção, homeostasia, regulação da pressão arterial e apresenta também funções endócrinas e metabólicas, executadas pelas diversas estruturas específicas que o constituem.(7)

Estes órgãos atuam como filtros fisiológicos do corpo humano, depurando um elevado volume de sangue por dia, com o objetivo de eliminar substâncias indesejadas, como a ureia, a creatinina e outros produtos metabólicos tóxicos, o que contribui para a purificação do sangue e manutenção do pH sanguíneo. Este processo de filtração resulta na formação de urina, que é, posteriormente, eliminada do corpo, expulsando consigo os resíduos prejudiciais à saúde e o excesso de água.(8)

Assim, os túbulos proximal e distal, a ansa de Henle e o ducto coletor são responsáveis por reabsorver e segregar iões e outras substâncias, garantindo o equilíbrio homeostático, com intervenção de diferentes hormonas.(8)

Além disso, os rins desempenham um papel crucial na regulação da pressão arterial através da regulação do meio interno. Estes controlam a quantidade de água e sódio no corpo, através da reabsorção e da excreção do excesso destas substâncias, de modo a ajustar a concentração das mesmas no sangue, a reduzir a pressão arterial e a restabelecer a homeostasia.(8)

A sua função endócrina abrange a regulação da síntese dos eritrócitos através da síntese de eritropoietina que estimula a medula óssea para a eritropoiese; facilita a regulação da pressão arterial ao ativar também o sistema renina-angiotensina; e promove a ativação da síntese da vitamina D, permitindo a absorção intestinal do cálcio.(8)

### 3. Doença renal

As doenças renais representam um amplo espectro de condições de saúde que afetam os rins. Estas condições podem variar em gravidade e impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Existem vários tipos de doenças renais, cada um com características e causas distintas.

Podem desenvolver-se diferentes tipos de DR, de acordo com a estrutura renal afetada. As doenças glomerulares e as doenças túbulo intersticiais, são DR cujas alterações se localizam a nível glomerular ou a nível dos túbulos intersticiais, respetivamente.(3)

As glomerulares podem traduzir-se em 3 síndromes principais, a síndrome nefrítica, associada a uma resposta inflamatória no glomérulo que causa hematuria, proteinúria e diminuição da função renal, a síndrome nefrótica que afeta a integridade da membrana capilar glomerular e é caracterizada por proteinúria intensa, hipoalbuminúria e edema periférico, e por fim, a insuficiência renal.(9,10)

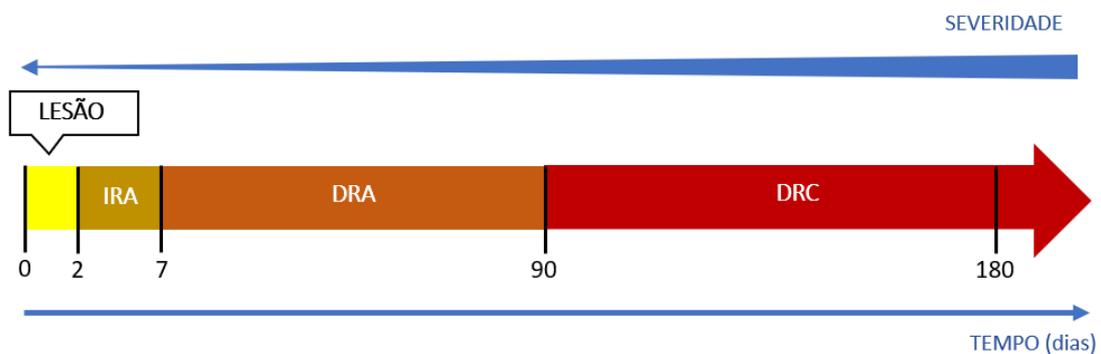
Já a nível dos túbulos intersticiais estão incluídas doenças resultantes do compromisso funcional destas estruturas, podendo traduzir-se uma vez mais em insuficiência renal. São elas, a pielonefrite crónica, a necrose tubular crónica, e as lesões tubulares de origem metabólica como a gota e a hipercalcemia.(10)

#### 4. Insuficiência Renal

Podem ocorrer alterações da função renal por diversos fatores, nomeadamente por doença renal, doença sistémica ou defeitos urológicos de origem não renal. Estas alterações podem comprometer o papel do rim nas suas numerosas funções, desde a depuração de resíduos metabólicos, à regulação do equilíbrio de fluidos, eletrólitos e pH do meio do fluido extracelular.(3)

De acordo com o período em que estas alterações surgem, pode desenvolver-se uma insuficiência renal aguda, se o aparecimento for súbito, ou insuficiência renal crónica, se o quadro clínico se desenvolver de forma mais gradual ao longo do tempo.(11)

De um modo geral, o que ocorre numa escala temporal encontra-se representado na *Figura 4.1* para melhor distinguirmos as patologias.



**Figura 4.1-Representação das diferentes classificações da doença renal ao longo do tempo.**

Um doente que apresente uma lesão renal que persista por mais de 2 dias e provoque um aumento dos níveis de creatinina sérica, está perante um episódio de IRA. Se o problema persistir por um período superior a 7 dias diz se que o doente apresenta uma DRA. Caso não se verifique uma melhora dos parâmetros clínicos num período inferior a 90 dias, a patologia passa a denominar se de DRC. IRA- Insuficiência renal aguda; DRA- Doença Renal Aguda; DRC- Doença Renal Crónica. Figura adaptada de (12)

## 5. Insuficiência Renal Aguda

A insuficiência renal aguda (IRA) é caracterizada pela alteração, diminuição ou até perda da função renal de forma abrupta e/ou repentina com uma duração superior a 48 horas e inferior a 7 dias.(12,13) É definida quantitativamente pelo aumento da concentração de creatinina sérica (SCr) num valor superior ou igual a 0,3mg/dl durante pelo menos 48h, pelo aumento deste mesmo parâmetro, cerca de uma vez e meia acima do valor de base, no decorrer dos últimos 7 dias, ou ainda, pela diminuição do volume de urina para valores inferiores a 0,5ml/kg/h durante um período de 6 horas.(11)

Este é ainda um conceito em evolução, no entanto, sabe-se que, apesar do grau de intensidade moderado, leve ou reversível, a ocorrência de uma lesão renal aguda acarreta diversas consequências clínicas e aumenta o risco de vida, uma vez que afeta a estrutura e a função renal.(11) Um exemplo das consequências clínicas é a DRC. A IRA está fortemente associada à DRC, porque a presença de um ou mais episódios de lesão representam um dos fatores de risco para a doença crónica, na medida em que a IRA pode, em alguns casos, evoluir continuamente para DRC, caso esta se mantenha por 3 meses ou mais, ou ainda, evoluir de forma progressiva, na sequência de várias lesões, o que significa que essa evolução ocorre num período mais longo.(12)

### 5.1. Classificação da insuficiência renal aguda

A IRA pode ser classificada de acordo com diferentes critérios: a etiologia e o tempo de duração.

#### 5.1.1. Critério etiológico

De acordo com este critério, a IRA é subdividida em 3 tipos: insuficiência renal aguda pré-renal, insuficiência renal aguda intrínseca e insuficiência renal aguda pós-renal.

A IRA pré-renal é uma lesão que é provocada por um problema anterior ao rim que o impede de receber o aporte sanguíneo adequado para suprimir as suas necessidades e desempenhar corretamente a sua função. Quando o aporte sanguíneo é reduzido e se verifica uma diminuição anormal do volume de sangue existente nos capilares, ocorre um choque hipovolémico, enquanto se o aporte sanguíneo for totalmente interrompido, impedindo a chegada de sangue ao rim, decorre um evento isquémico. Esta é a tipologia de IRA mais prevalente, responsável por mais de 55% dos casos, e pode, ser

eventualmente, uma consequência secundária de problemas como hemorragias, desidratação, perda de fluídos provocados por diarreias ou queimaduras, diminuição do retorno vascular causado por choque séptico ou anafilático, insuficiência cardíaca, choque cardiogénico, enfarte agudo do miocárdio, ou ainda, perfusão renal diminuída consequente da utilização de agentes de diagnóstico ou de mediadores vasoativos.(11,12,14)

A IRA renal ou intrínseca representa o segundo tipo de IRA mais prevalente, é responsável por mais de 35% dos casos e resulta de alterações diretamente relacionadas com o(s) rim(s). Deste modo, pode ter origem a nível vascular, glomerular ou tubular, sendo exemplos disso patologias como a vasculite renal, a glomerulonefrite aguda, a nefrite túbulo intersticial aguda ou a pielonefrite. Este tipo de insuficiência pode também ser provocada por isquemia renal prolongada, elevada exposição a produtos nefrotóxicos, necrose tubular aguda, ou ainda, causada pela obstrução intratubular resultante da acumulação de hemoglobina, mioglobina, depósitos de cristais de ácido úrico, e de cadeias leves (característico do mieloma múltiplo), uma vez que, de alguma forma, induzem danos na função renal.(11,14)

Por fim, a IRA pós-renal é causada por alterações que impedem o correto transporte da urina até à uretra, aquando da sua eliminação. É de entre os três tipos de IRA, a que apresenta menor prevalência. De um modo geral, este tipo de insuficiência é provocado pela obstrução das vias urinárias inferiores, impedindo a eliminação da urina. Na maioria dos casos, a insuficiência só se manifesta quando surge uma obstrução uretral bilateral, uma obstrução do trato inferior (colo da bexiga ou uretra) ou em pacientes que já apresentem problemas renais. Para além das obstruções poderem surgir em várias zonas, podem também ser provocadas por diversas causas, nomeadamente pela presença de um tumor na próstata ou na região pélvica, por a existência de cálculos renais, gravidez, pós cirurgia ginecológica, presença de malformações congénitas, como a estenose das vias urinárias ou o refluxo vesicoureteral, ou ainda, pela presença de hiperplasia prostática.(11,14,15)

O rápido diagnóstico e a correta identificação da causa subjacente ao aparecimento desta patologia são de extrema importância, uma vez que os danos provocados por uma lesão persistente podem provocar outras complicações. De certo modo, estes três tipos

de IRA estão intimamente interligados visto que, se não forem tratados, podem evoluir de um dos tipos para o outro.

Uma hipoperfusão renal contínua, durante um período de entre 24 a 48h, pode provocar graves lesões renais, devido ao incorreto suprimento das necessidades energéticas normais, podendo provocar necrose tubular aguda. Esta é uma das causas de IRA intrínseca, pelo que a IRA pré-renal poderá evoluir para a IRA intrínseca.(16) O mesmo acontece com a IRA pós-renal, se esta não for corretamente tratada. A obstrução mantida por um período superior a 24h, provoca uma diminuição do fluxo sanguíneo renal, acompanhado por um aumento da pressão hidrostática, devido à acumulação de grande volume de urina. Consequentemente, ocorre uma diminuição da taxa de filtração glomerular que impede o rim de exercer adequadamente a sua função, passando de uma alteração pós-renal apenas, para uma alteração a nível renal.(17,18)

#### 5.1.2. Critério segundo o tempo de duração

Outro dos critérios de classificação é o tempo de duração, o que significa que a IRA pode ser transitória ou persistente.

A IRA é considerada transitória quando a IRA responde de forma positiva aos tratamentos e a reversibilidade total das lesões para um estado de saúde normal é atingida, num período máximo de 48h, independentemente da severidade da lesão.(12,19)

Contrariamente, a IRA persistente é aquela que se mantém no tempo por um período superior a 48h, apesar de ter sido instituída uma estratégia terapêutica e, mesmo que, tenham sido reconhecidas melhorias em resposta ao tratamento, se continuem a verificar evidências de lesão (Figura 5.1).(12,19)

Embora seja necessária a realização de mais estudos confirmatórios, até à atualidade, está preconizado que 48h é o intervalo de tempo estabelecido entre dois episódios de IRA, para que estes sejam considerados como dois eventos distintos e não como um caso de IRA persistente.(12)

É bastante importante que seja feita a identificação do tipo de IRA, uma vez que diferentes estudos já demonstraram que os quadros de IRA transitória estão associados

a melhor prognóstico e qualidade de vida comparativamente com os de IRA persistente. Essa identificação é crucial uma vez que faz a distinção entre doentes de baixo e de alto risco, o que permite assim avaliar mais detalhadamente o estado de saúde dos doentes que oferecem maiores riscos, de modo a evitar graves danos renais assim como diminuir a mortalidade associada à doença.(12)

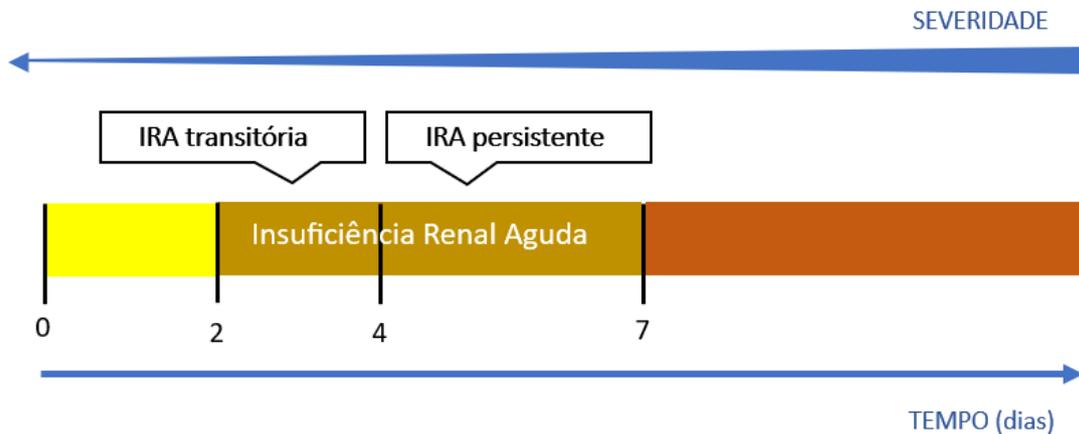


Figura 5.1- Representação cronológica das diferentes tipologias da IRA segundo o tempo de duração. IRA- Insuficiência renal aguda

## 5.2. Estádios

Os primeiros critérios de consenso internacional acerca dos diferentes estádios de IRA a serem desenvolvidos foram os critérios RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage Renal Disease*), propostos pela *Acute Disease Quality Initiative* (ADQI), seguidos dos critérios propostos pela *Acute Kidney Injury Network* (AKIN). Com base nestes dois tipos de critérios e no sentido de melhor compreender a gravidade e o impacto da IRA na função renal, a *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), em 2012, implementou uma diretriz que subdividiu a doença em três diferentes estádios de gravidade, representados na Tabela 5.1, baseados em dois importantes marcadores da função renal: a concentração de creatinina sérica (SCr) e o débito urinário (DU). Os três diferentes estádios são numerados de 1 a 3, sendo o estádio 3 aquele que apresenta maior gravidade e que, por esse motivo, apresenta um prognóstico mais desfavorável.(11,20)

**Tabela 5.1- Estádios de gravidade da insuficiência renal aguda.**

IRA-Insuficiência renal aguda; KDIGO- *Kidney Disease Improving Global Outcomes*; TFG- Taxa de filtração glomerular; Tabela adaptada de (11)

Estádios de gravidade da IRA propostos pela KDIGO		
Estadio	Creatinina sérica	Débito urinário
1	Superior entre 1,5 a 1,9x valor de base Ou Superior a 0,3mg/dl	Inferior a 0,5ml/kg/h durante um intervalo de tempo de entre 6 a 12h
2	Superior entre 2 a 2,9x valor de base	Inferior a 0,5ml/kg/h durante um intervalo de tempo superior a 12h
3	Superior ou igual a 3x valor de base Ou Superior a 4,0mg/dl	Inferior a 0,3ml/kg/h durante 24h ou mais Ou Ausência total de urina por mais de 12h
	Outros Marcadores	
	Iniciação de terapia de substituição renal Ou TFG inferior a 35 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (em caso de idade inferior a 18 anos)	

Para que seja determinado o estadio da IRA basta que esteja presente um dos parâmetros acima descritos, isto é, ou a concentração de SCr aumentada ou o DU diminuído. No entanto, há também situações em que são satisfeitos os dois critérios definidos pela KDIGO. Nestes casos, os doentes devem ser classificados tendo em consideração o critério que indica o estadio de maior gravidade, o que significa que quando o valor da SCr indica um estadio e o valor do DU indica um outro estadio diferente, privilegia-se o critério que indica o estadio de maior severidade.(11,21)

Os doentes que satisfazem os 2 critérios em simultâneo e cujos indicadores da função renal se revelem persistentes, desenvolvem quadros da doença mais graves, com pior prognóstico, apresentando, por isso, quer a curto quer a longo prazo, maior risco de vida ou de virem a ser submetidos à terapia de substituição renal (TSR). Para além disso, os doentes que tenham sofrido, pelo menos um, e mesmo que breve, episódio de oligúria isolado sem ser acompanhado pelo aumento da concentração de SCr, apresentam a diminuição de um ano de sobrevivência.(21)

A falha renal aguda é o quadro de maior gravidade que pode ser atingido durante um episódio de IRA. Caracteriza-se por um início abrupto, conseqüente do rápido declínio

da função renal, no entanto, quando identificado e tratado adequadamente é, muitas vezes, reversível. Este quadro é definido por uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a  $15\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  e, nesta situação, o doente deve realizar rapidamente TSR de modo a garantir a execução das funções renais essenciais para a sobrevivência. Nas situações em que a IRA regista uma evolução rápida e apresenta um prognóstico desfavorável, a TSR pode ser prescrita antes do doente ter alcançado este valor de TFG definido como indicador de falha renal.(11,14)

## 6. Doença Renal Aguda

A definição de doença renal aguda (DRA) não se encontra tão bem estabelecida pelas *guidelines* da KDIGO como a definição de IRA e de DRC. Apesar disso, de modo a estabelecer uma ponte entre as duas patologias já definidas, o grupo de trabalho da *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* caracterizou esta patologia, de forma concisa, numa tabela comparativa (Tabela 6.1).(11,12,22)

**Tabela 6.1-Classificação da tipologia de doença renal com base em critérios funcionais e estruturais**

IRA-Insuficiência renal aguda; DRC-Doença renal crónica; DRA-Doença renal aguda; DR- Doença renal; SCr-Creatinina sérica; TFG- Taxa de filtração glomerular; Tabela adaptada de (11)

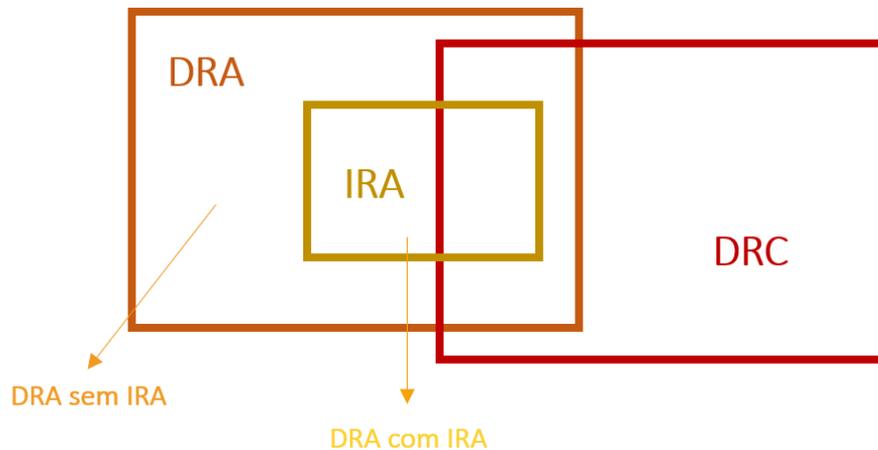
Termo	Critério funcional	Critério estrutural
<b>IRA</b>	Aumento da SCr em 50% durante 7 dias OU Aumento da SCr em 0,3mg/dl OU Sinais de oligúria	Não existe
<b>DRC</b>	TFG inferior a 60ml/min/1,73m <sup>2</sup> durante mais de 3 meses	Danos renais por mais de 3 meses
<b>DRA</b>	IRA OU TFG inferior a 60ml/min/1,73m <sup>2</sup> com uma duração inferior a 3 meses OU Diminuição da TFG em mais de 34% ou aumento da SCr em mais de 50% durante menos de 3 meses	Danos renais por menos de 3 meses
<b>Ausência de DR</b>	TFG superior ou igual a 60ml/min/1,73m <sup>2</sup> SCr estável	Não se verificam danos renais

A *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* definiu como DRA qualquer lesão, dano ou condição aguda que prejudique a função e/ou estrutura renal e tenha consequências na saúde do paciente durante um período inferior a 3 meses. De forma mais objetiva, estas alterações podem ser evidenciadas por uma TFG inferior a 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>; pela diminuição da mesma num valor igual ou superior a 35%, ou ainda, por um aumento da concentração de SCr superior a 50%.(11,23)

Esta categoria surgiu da necessidade de classificar os doentes que apresentavam problemas que prejudicavam significativamente a função e/ou a estrutura renal, com implicações na sua saúde por um período inferior a 3 meses e que, apesar disso, não se enquadravam na totalidade na definição de IRA nem na definição de DRC.(23)

A IRA está incluída na DRA, pois mesmo passados 7 dias de registo de lesões renais, o paciente pode começar a apresentar sinais que se enquadrem na definição de IRA, ou até mesmo, continuar a mantê-los. No caso do paciente apresentar sinais de IRA desde

o início da lesão, trata-se de um quadro de IRA que evoluiu para DRA, e caso os sinais de IRA só apareçam alguns dias após a lesão, trata-se de um episódio de IRA que surgiu no mesmo espaço de tempo em que o doente apresenta DRA. Estas duas possibilidades estão incluídas num subgrupo da DRA denominado por DRA com IRA (Figura 6.1).(23,24)



**Figura 6.1- Interseção das três diferentes classificações de doenças renais.**

IRA-Insuficiência renal aguda; DRA-Doença renal aguda e DRC-Doença renal crónica (11)

Para além desse subgrupo, a DRA subdivide-se também em DRA sem IRA, subgrupo que inclui as doenças renais agudas que lesam a estrutura ou prejudicam a função renal com menor gravidade que a IRA ou que, embora o impacto tenha a mesma gravidade, o façam de forma mais lenta.(23,24)

Assim sendo, a DRA constitui um grupo heterogéneo de doenças, na qual está inserida a IRA e todas as outras doenças renais agudas de menor gravidade.(23,24) O desenvolvimento desta definição é bastante útil, uma vez que permite identificar como doentes renais agudos, outros doentes com lesões de início incerto ou doentes com sinais indicativos de lesão subaguda, que não se enquadram nem num estado de IRA nem de DRC, e também pacientes com lesão renal em evolução.(12)

Durante este período, ocorrem, por vezes, processos fisiopatológicos que promovem a evolução da DRA para a DRC. Por esse motivo, é de extrema importância a criação de *guidelines* científicas e globais específicas que definam o conceito, e implementem estratégias terapêuticas e recomendações, baseadas em evidências clínicas, para a gestão e tratamento destes doentes renais, uma vez que estas *guidelines* não se encontram estabelecidas.(12,20)

### 6.1. Estádios

Até à data não se encontra definido nenhum sistema oficial de classificação para diferenciar a DRA nos diferentes estádios de gravidade da doença.(23) No entanto, foi proposto pela conferência de consenso realizada pela KDIGO em 2020, que para classificar, o subgrupo da DRA com IRA, em diferentes estádios de gravidade, fosse utilizado o mesmo método que esteve na base da classificação dos diferentes estádios de gravidade da IRA, isto é, os valores de SCr e do DU. Já para classificar o subgrupo da DRA sem IRA, foi proposto o método utilizado para classificar a DRC nos diferentes estádios, que se baseia nos valores de albuminúria e da TFG.(23,24)

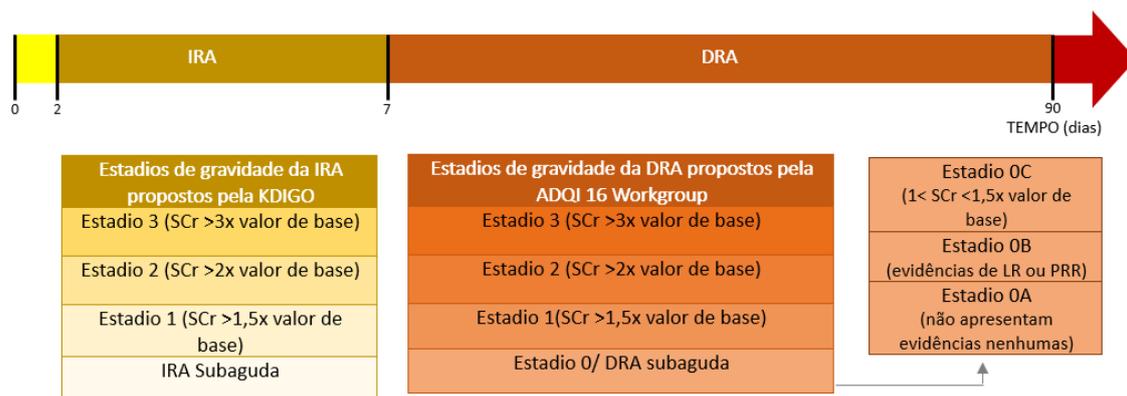
Esta diferença surge, porque quando a SCr e o volume de líquido extracelular se encontram numa fase cujos valores são bastante variáveis, como acontece nos casos enquadrados no subgrupo da DRA com IRA, torna-se difícil determinar a TFG com precisão. Esta limitação impede a determinação com rigor do estádio de gravidade da DRA se para isso for utilizado o método de classificação proposto para classificar a DRC em diferentes estádios de gravidade.(24)

No entanto, a utilização do método adotado para classificar a IRA nos seus diferentes estádios de gravidade, também não parece ser o mais adequado para classificar a DRA quando esta apresenta uma TFG mais estável, o que sucede nas situações que se enquadram no subgrupo da DRA sem IRA. Por isso, nestes casos é mais apropriado a utilização do método de classificação adotado para classificar a DRC, baseado nos diferentes graus de TFG e níveis de albuminúria.(23)

Em 2017, foi proposto pela *Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup*, um novo estádio de gravidade para classificar a DRA com IRA, para além dos já existentes baseados nos estádios da IRA propostos pela KDIGO *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*.(12)

Os diferentes estádios estabelecidos para a IRA e a DRA encontram-se esquematizados na Figura 6.2. No estádio 1 da DRA proposto pela ADQI, os doentes apresentam as mesmas características fisiológicas que os doentes que se encontram no estádio 1 da IRA, por um intervalo de tempo superior a 7 dias, mas inferior a 3 meses, e o mesmo acontece com os estádios 2 e 3 propostos por esta organização.(12)

Um novo estadio surgiu da necessidade de diferenciar objetivamente os doentes com lesão em curso dos doentes em fase de recuperação, e, melhor caracterizar o estado dos doentes que se encontram em aparente fase de recuperação ou em estado de lesão subaguda. Para classificar estes doentes, foi concebido o estadio 0 da DRA, que se subdivide em 3 subgrupos: o estadio 0A, o estadio 0B e o estadio 0C, dependendo dos sinais apresentados pelos doentes (Figura 6.2).(12)



**Figura 6.2- Representação cronológica dos diferentes estadios de gravidade da IRA e da DRA propostos pela KDIGO e ADQI respetivamente.**

IRA-Insuficiência renal aguda; DRA-Doença renal aguda; KDIGO- *Kidney Disease Improving Global Outcomes*; ADQI-*Acute Disease Quality Initiative*; SCr- Creatinina sérica; LR- Lesão renal; PRR- Perda de reserva renal. Adaptado de (12)

No estadio 0C, estão incluídos os doentes cujos valores de SCr não voltaram aos valores basais, embora não sejam superiores a 1,5 vezes o valor de base.(12) Nestes casos, é também considerado que os doentes apresentam DRA subaguda.(22)

No estadio 0B estão incluídos os doentes cujos valores de SCr voltaram aos valores normais, mas continuam a apresentar evidências de lesão renal ou que, apesar de não apresentarem estas evidências, apresentam perda de reserva renal. A lesão renal pode ser identificada através do novo início de proteinúria ou de hipertensão, ou ainda, do agravamento destes parâmetros, de sinais identificados em exames imagiológicos, ou ainda, da identificação de alguns biomarcadores, enquanto a perda de reserva renal é avaliada através da realização de testes de *stress* glomerular ou tubular.(12)

No estadio 0A são abrangidos os doentes que não apresentam evidências de lesão renal, nem sinais de perda de reserva renal, após terem sofrido um episódio de IRA. Estes pacientes consideram-se clinicamente recuperados, no entanto, após um episódio desta dimensão, encontram-se ainda bastante vulneráveis e, por esse motivo, correm ainda

grandes riscos de vir a desenvolver novos problemas renais ou até mesmo outras complicações. Dado isto, é também importante que este grupo de pacientes seja identificado e sejam estabelecidas estratégias de acompanhamento e monitorização para prevenir problemas futuros.(12)

Quando os doentes continuam a apresentar evidências de lesão e os valores de SCr, apesar de inferiores a 1,5 vezes o valor basal, não regressaram aos valores de referência, são alocados ao estadio OB/C.(12)

Para além dos diferentes estadios ajudarem objetivamente a determinar a gravidade do estado de saúde em que o doente se encontra, contribuem também para identificar o estado evolutivo da doença, uma vez que esta se encontra num estado de recuperação, se o estadio de gravidade reduzir, ou de agravamento, se o estadio aumentar, no decorrer dos dias estabelecidos pela definição da DRA.(22)

Todavia, este método de classificação requer ainda a realização de grandes estudos epidemiológicos que permitam obter mais dados relativos a esta patologia e à validação do método proposto.(22)

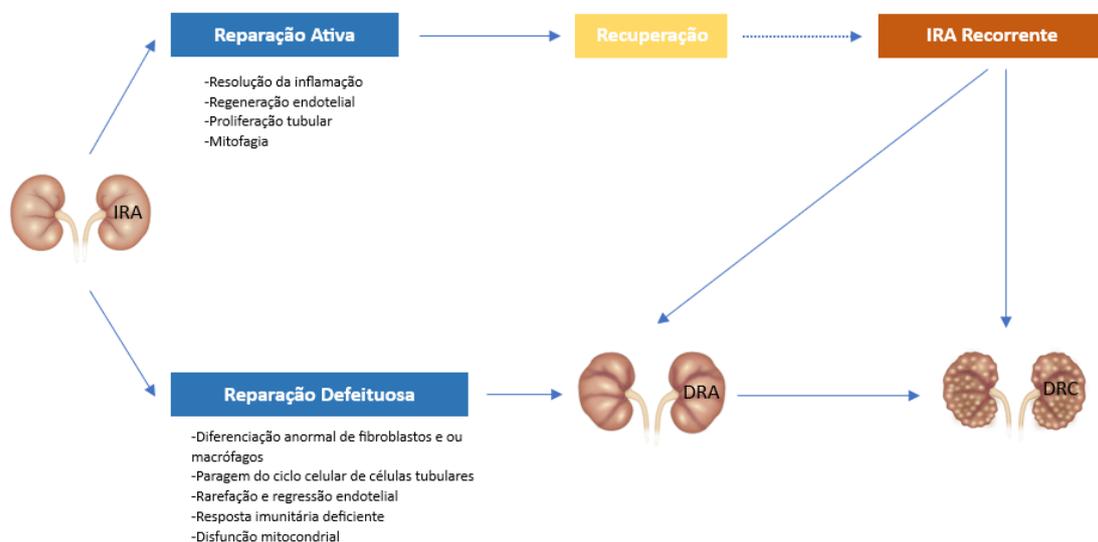
## 6.2. Evolução da IRA para DRA e DRC

Diversos estudos reconhecem que, apesar de se tratar de uma patologia comum, a DRA não é frequentemente reconhecida pelos sistemas de saúde. A doença surge, muitas vezes, em doentes nos quais não foram identificados episódios de IRA anteriores, embora a grande parte dos casos identificados estejam associados a um estado pós-IRA.(22,25)

Após a ocorrência de um episódio de IRA, a função renal fica fragilizada, devido ao comprometimento da integridade física das células tubulares. Este tipo de células apresentam uma excelente capacidade reparatória e regenerativa, embora alguns estudos tenham vindo a identificar a presença de falhas nos processos de reparação. Estas falhas originam o desenvolvimento de algumas complicações, nomeadamente a fibrose túbulo intersticial, a perda progressiva de nefrónios, a fraca irrigação dos tecidos e a hipoxia crónica. Estas alterações levam à evolução e progressão da IRA para a DRA.(22,25)

A persistência das lesões leva ao aumento do *stress* oxidativo e ao aparecimento de marcadores de fibrose que, conseqüentemente, provocam hipertrofia renal e glomeruloesclerose. Estas complicações vão também contribuir para a evolução e progressão da doença, podendo esta evolução culminar na DRC. Muitos estudos têm vindo a identificar os processos de reparação desadequados como uma das principais causas do desenvolvimento dos processos fibróticos que levam à progressão da DRA. (Figura 6.3) (22,25)

Contudo, há que relevar que a DRA pode surgir na sequência de qualquer tipo de alteração renal que ocorra e cause constrangimentos por mais de 7 dias, constituindo de forma análoga à IRA, um fator de risco para o desenvolvimento e progressão da doença renal, podendo chegar a atingir o estado de DRC.(22)



**Figura 6.3- Mecanismo de recuperação e evolução da insuficiência renal aguda e da doença renal aguda para doença renal crónica.**

IRA-Insuficiência renal aguda; DRA-Doença renal aguda e DRC- Doença renal crónica. Adaptado de (25)

### 6.3. Consequências da DRA

Os pacientes que alguma vez tenham manifestado algum episódio de DRA, apresentam maior risco de mortalidade e de vir a desenvolver DRC, e ainda maior risco de esta progredir de forma mais rápida com um risco acrescido de vir a atingir um estagio final da doença renal (EFDR) comparativamente aos pacientes que nunca apresentaram problemas renais.(25)

Daí ser crucial proceder-se ao acompanhamento adequado destes doentes através da avaliação regular da TFG e dos níveis séricos de albumina, assim como da identificação

da causa responsável pelo aparecimento desta patologia, logo após o seu diagnóstico.(25)

Mesmo após ser atingido o estado de recuperação, esses doentes devem continuar a ser seguidos, de modo a evitar futuros problemas, uma vez que, algumas abordagens nefroprotetoras, como a gestão de fluidos adequada e a diminuição da exposição a agentes nefrotóxicos, quando realizadas atempadamente, podem desempenhar um papel crucial na evolução e gestão da doença.(12,22)

## 7. Doença Renal Crónica

A doença renal crónica (DRC) é a consequência de uma lesão renal persistente identificada como uma síndrome clínica decorrente da perda lenta, progressiva e irreversível da taxa de filtração glomerular (TFG), em que a perda superior a 75% resulta numa instabilidade hídrica e eletrolítica. Esta é então definida por uma TFG inferior a  $60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$  e/ou um *rácio* albumina-creatinina (ACR) superior ou igual a 30 mg/g durante um período superior ou igual a 3 meses. A evidência de outros marcadores de lesão renal como a presença de sedimentos anormais na urina, desequilíbrios eletrolíticos decorrentes de doenças tubulares, alterações imagiológicas e/ou histológicas ou ainda historial de transplante renal podem também sugerir este diagnóstico.(3,13)

Esta patologia, embora seja, por vezes, assintomática, provoca alterações estruturais e funcionais no rim, prejudicando as suas funções normais com consequentes prejuízos graves para a sua saúde. É também caracterizada por uma lenta e progressiva perda da função, na maior parte das vezes, irreversível.(3,7)

Os doentes renais crónicos, apesar de já apresentarem uma patologia renal, podem ainda apresentar episódios de IRA ou DRA, ou seja, tanto a IRA como a DRA podem coexistir ao mesmo tempo da DRC. A ocorrência destes fenómenos em simultâneo, em alguns casos, aceleram a progressão da DRC para um estadio de perda de função renal irreversível, mais comumente designado por falha renal.(3)

### 7.1. Classificação Causa-Taxa de Filtração Glomerular-Albuminúria (CTA) e Estádios de gravidade da DRC

Com o objetivo de desenvolver um plano de acompanhamento e monitorização adequado, e, de fazer uma melhor gestão da doença, a KDIGO desenvolveu uma *guideline*, com recomendações globais e científicas, que sugeriu que a DRC fosse classificada de acordo com três parâmetros: o valor da TFG, o valor de albumina e a causa responsável pelo desenvolvimento da doença. Este tipo de classificação baseado na causa, duração e gravidade é também utilizado para classificar outras doenças, mas nesta patologia, em particular, denomina-se de classificação CTA.(3)

A TFG e a albuminúria permitem avaliar o nível de gravidade da doença, enquanto a causa que originou a DRC é importante para a escolha da terapêutica mais adequada a instituir, assim como, para a evolução e para o prognóstico da doença.(3,13)

### 7.1.1 Grau de gravidade baseado no valor da TFG

A TFG permite avaliar a função renal do paciente possibilitando através dos seus níveis categorizar a gravidade da DRC. Existem 6 graus de gravidade: G1, G2, G3a, G3b, G4 e G5, cujo valor da TFG vai decrescendo no sentido inverso da gravidade da doença, como se encontra representado na Tabela 7.1. Assim, o nível G1 representa o valor de TFG mais elevado (isto é, um valor de TFG normal ou elevado) e o menor grau de gravidade da doença, até ao G5 em que o valor da TFG é mais baixo correspondendo à falência renal.(3)

**Tabela 7.1- Grau de gravidade da DRC de acordo com o valor da taxa de filtração glomerular: G1, G2, G3a, G3b, G4 e G5.**

TFG- Taxa de filtração glomerular. Tabela adaptada de (3)

Grau de gravidade baseados no nível de TFG		
Grau	TFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Significado clínico
G1	≥90	Normal ou elevada
G2	60-89	Ligeira diminuição
G3a	45-59	Diminuição ligeira a moderada
G3b	30-44	Diminuição moderada a severa
G4	15-29	Diminuição severa
G5	<15	Falência renal

### 7.1.2. Estadio de gravidade baseado no valor da Albumina

A albuminúria é um marcador de lesão renal e, de acordo com o valor de albumina presente na urina, é subdividida em 3 estadios de gravidade: A1, A2 e A3, representados na Tabela 7.2. No estadio A1, integram-se os pacientes que apresentam um *rácio* albumina creatinina (ACR) inferior a 3 mg/mmol, ou que apresentem uma taxa de excreção de albumina (AER) inferior a 30mg/24h, o que indica um valor de albumina normal ou ligeiramente aumentado; no estadio A2 integram-se os pacientes que

apresentam um ACR compreendido entre 3 a 30 mg/mmol, ou, um AER entre 30 a 300 mg/24h, representando um valor de albumina moderadamente aumentado; já no estadio A3 integram-se os pacientes que apresentam um ACR superior a 30 mg/mmol, ou um AER superior a 300 mg/24h, valor de albumina significativamente aumentado.(3)

**Tabela 7.2- Estádios de gravidade baseados no valor de albumina: A1, A2 e A3.**

AER-taxa de excreção de albumina; ACR-Rácio albumina-creatinina. Tabela adaptada de (3)

Estádios de gravidade baseados no nível de Albuminúria				
Estadio	AER (mg/24h)	ACR		Significado clínico
		(mg/g)	(mg/mmol)	
A1	<30	<30	<3	Normal ou ligeiramente aumentada
A2	30-300	30-300	3-30	Moderadamente aumentada
A3	>300	>300	>30	Gravemente aumentada

### 7.1.3. Causa

A DRC, como já foi referido, não é um diagnóstico por si só. Esta é uma doença que se desenvolve como resultado dos danos causados pelo aparecimento de outra patologia e, por esse motivo, a identificação da etiologia da DRC permite que seja implementado um plano terapêutico dirigido ao tratamento e alívio das consequências provocadas pela doença, bem como, um tratamento e/ou controle da patologia que a está a provocar. Para além disso, possibilita também que seja estabelecida de forma mais assertiva o prognóstico da doença renal e das respetivas consequências para o paciente.(3,13)

No entanto, nem sempre é possível determinar com absoluta certeza o que provocou e/ou desencadeou a progressão das lesões renais que originaram a DRC. Nesses casos, o mais importante é identificar se a DRC foi causada por uma doença sistémica ou por uma patologia renal e, identificar também, a localização anatómica que está afetada (Quadro 7.1).(3,13)

Nas situações em que a DRC surge na sequência de um problema renal, na maior parte das vezes, o rim é o único órgão que se encontra afetado, contrariamente ao que acontece quando a DRC é causada por uma doença sistémica, em que o rim é um dos vários órgãos que está a ser lesado.(3)

**Quadro 7.1- Comparação entre doenças sistémicas que afetam o rim e doenças renais primárias.**

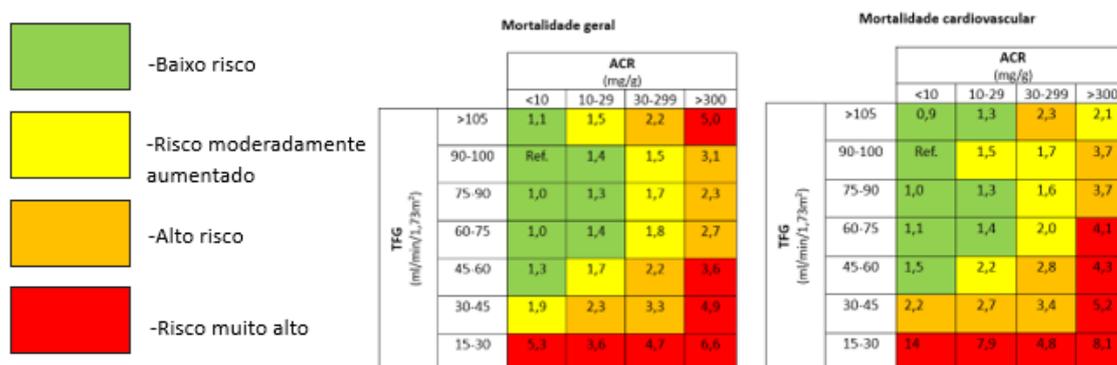
Adaptado de (3)

	Exemplos de doenças sistémicas que afetam o rim	Exemplos de doenças renais primárias
Doenças glomerulares	Diabetes, doenças sistémicas autoimunes, infeções sistémicas e neoplasias	Glomeronefrite proliferativa, difusa, focal ou proliferativa crescente, glomeroesclerose focal ou segmentar e nefropatia membranosa
Doenças tubulointersticiais	Infeções sistémicas ou autoimunes, sarcoidose, neoplasia e lesões provocadas por fármacos, cristais de urato ou toxinas ambientais	Infeções do trato urinário, litíase e obstrução renal
Doenças vasculares	Aterosclerose, hipertensão, isquemia, vasculite sistémica, microangiopatia trombótica e esclerose sistémica	Displasia fibromuscular e vasculite renal limitada associada ao anticorpo citoplasmático anti-neutrófilo
Doenças císticas ou congénitas	Doença renal poliquística, síndrome de Alport e doença de Fabry	Displasia renal, doença renal tubulointersticial autossômica dominante e podocitopatias

## 7.2. Prognóstico da DRC

São vários os fatores, para além dos marcadores renais já mencionados, que influenciam o prognóstico da DRC, desde a idade, o sexo, a raça, a presença de doenças como a diabetes, hipertensão ou hipercolesterolemia, a presença de doenças renais atuais ou anteriores, tabagismo, utilização excessiva ou incorreta de fármacos ou outros produtos nefrotóxicos e até mesmo o próprio valor de pressão arterial sistémica. Por este motivo, é bastante complicado incluir todas estas variáveis num único método que classifique e estabeleça o prognóstico da doença.(3,7) Outro facto que evidencia esta dificuldade, é que estes doentes apresentam um risco de vir a manifestar determinado evento, bastante variável, para cada uma das complicações associadas à doença, como é possível verificar na Figura 7.1.a e 7.1.b..(3)

**Resumo categórico dos riscos relativos de uma meta-análise**



**Figura 7.1.a- Resumo dos dados obtidos por uma meta-análise: riscos relativos de vir a desenvolver diversos eventos adversos.**

Falha renal (EFDR)					Insuficiência Renal Aguda					DRC progressiva							
		ACR (mg/g)						ACR (mg/g)						ACR (mg/g)			
		<10	10-29	30-299	>300			<10	10-29	30-299	>300			<10	10-29	30-299	>300
TFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	>105	Ref.	Ref.	7,8	18	TFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	>105	Ref.	Ref.	2,7	8,4	TFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	>105	Ref.	Ref.	0,4	3,0
	90-100	Ref.	Ref.	11	20		90-100	Ref.	Ref.	2,4	5,8		90-100	Ref.	Ref.	0,9	3,3
	75-90	Ref.	Ref.	3,8	48		75-90	Ref.	Ref.	2,5	4,1		75-90	Ref.	Ref.	1,9	5,0
	60-75	Ref.	Ref.	7,4	67		60-75	Ref.	Ref.	3,3	6,4		60-75	Ref.	Ref.	3,2	8,1
	45-60	5,2	22	40	147		45-60	2,2	4,9	6,4	5,9		45-60	3,1	4,0	9,4	57
	30-45	56	74	294	763		30-45	7,3	10	12	20		30-45	3,0	19	15	22
	15-30	433	1044	1056	2286		15-30	17	17	21	29		15-30	4,0	12	21	7,7

Figura 7.1.b- Resumo dos dados obtidos por uma meta-análise: riscos relativos de vir a desenvolver diversos eventos adversos.

TFG- Taxa de filtração glomerular; ACR- *Rácio* albumina-creatinina; EFDR-Estadio final da doença renal. - Figura adaptada de (3)

Ainda assim, apesar dos factos anteriormente mencionados, a KDIGO desenvolveu uma tabela onde estratificou o risco de progressão da DRC, baseando-se para isso apenas nos graus e estadios de gravidade de TFG e de albuminúria, respetivamente (Figura 7.2). Verifica-se então que à medida que aumenta o grau de gravidade, tanto da TFG como de albuminúria, o prognóstico da doença torna-se cada vez mais desfavorável, aumentando o risco de desenvolvimento de outras complicações.

Prognóstico da DRC com base nos estadios de gravidade da TFG e da Albuminúria

			Estadios de gravidade da albuminúria (mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30	30-300	>300
Estadio de gravidade da TFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	G1	≥90			
	G2	60-89			
	G3a	45-59			
	G3b	30-44			
	G4	15-29			
	G5	<15			

Figura 7.2- Prognóstico da doença renal crónica baseado no estadio de gravidade da taxa de filtração glomerular e de albuminúria.

TFG-taxa de filtração glomerular. Figura adaptada de (3)

### 7.3. Estadios de gravidade adaptados à idade

Ao longo dos anos, tem sido reconhecido um problema no método de classificação da DRC proposto pela KDIGO em 2012, onde os estadios de gravidade propostos não se

encontram adaptados à idade e, por isso, não incluem a variação normal da TFG, que ocorre derivado da perda de função renal natural associada ao envelhecimento.(26,27)

A partir dos 40 anos de idade, independentemente da etnia do utente, é normal começar a verificar-se um declínio da função renal, ou seja, é normal que a TFG não seja tão elevada como outrora foi, mesmo não se verificando sinais de lesão renal. Este declínio é justificado pela senescência celular normal, que, conseqüentemente, provoca alterações no parênquima renal e perda substancial de nefrónios, e, para além disso, pode ser também justificado pelo resultado dos danos causados pela ação de todos os agentes nefrotóxicos que atingiram o organismo ao longo desses anos de vida.(26,28)

Apesar disso, para o desenvolvimento dos diferentes graus de gravidade da TFG na DRC, a KDIGO utilizou como referência os valores de TFG dos jovens adultos saudáveis.(3) O facto de não se considerar para o diagnóstico, a variação da TFG inerente à idade, origina um maior número de diagnósticos da doença nos idosos.(4,26,27) Este método sugere que toda a diminuição do valor da TFG está associada a um estado patológico, não colocando a hipótese da diminuição de função associada a um envelhecimento normal e saudável.(27)

São vários os estudos que demonstram que a população idosa que apresenta uma diminuição da TFG para valores inferiores a  $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  e sem registo de albuminúria, raramente tende a progredir para o estadio final da doença renal (EFDR), e que o risco de progressão da doença só se torna considerável, quando a TFG é inferior a  $45\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ .(26) Sabe-se também que grande parte dos idosos com mais de 65 anos diagnosticados com DRC, apenas apresentam uma diminuição da TFG, contrariamente ao que acontece nos jovens, que são mais frequentemente diagnosticados por um aumento dos níveis de albumina.(27) Esta é mais uma evidência de que o método de classificação adaptado à idade diminuiria o número de diagnósticos, uma vez que grande parte dos idosos não apresenta elevado risco de entrar em falência renal.

Há atualmente uma proposta que preconiza que os valores mínimos de TFG, isto é, o menor valor de TFG a partir do qual se verifica uma diminuição considerável da função renal, sejam adaptados a 3 faixas etárias diferentes: inferior a 40 anos, entre os 40 e os

65 anos e superior a 65 anos. Para a faixa etária <40 anos, é proposto que o limiar da TFG seja  $75\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , para a faixa etária entre os 40 e os 65 anos propõe-se um limiar de  $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  e para a faixa etária superior a 65 anos propõe-se que o limite seja de  $45\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ .(26,28) Os valores limiares de TFG sugeridos por esta proposta são também os valores apontados pelos estudos, a partir dos quais, se verifica um aumento do risco de mortalidade nas respetivas faixas etárias.(28)

A adaptação do método de classificação da DRC dependente da idade é bastante útil para os 2 extremos populacionais, uma vez que permite diagnosticar jovens que apresentam, de forma isolada, uma TFG diminuída quando comparada com a dos jovens saudáveis da sua idade, e que até então, com os limiares de TFG propostos pelo método de classificação definido pela KDIGO não eram identificados. Para além disso, permite também diminuir o número elevado de diagnósticos incorretos da DRC no outro extremo populacional, ou seja, nos idosos, problema este que acarreta consigo graves consequências, porque prejudica a qualidade de vida desta população ao lhes serem instituídos cuidados de saúde inadequados, sobrecarrega os cuidados de saúde, para além de aumentar exponencialmente a prevalência da doença a nível mundial.(26,28)

## 8. Fatores de Risco

A presença de determinados fatores aumenta a probabilidade de um doente vir a desenvolver a DRC. A identificação dos mesmos permite estabelecer um acompanhamento mais próximo dos pacientes que os apresentam, aplicar medidas preventivas, educar e consciencializar os pacientes para os potenciais riscos que correm, intervir atempadamente e, em muitos casos, fazer um diagnóstico precoce da doença.

Os fatores de risco para a DRC podem ser subdivididos em fatores de risco modificáveis e fatores de risco não modificáveis. Os fatores de risco modificáveis são passíveis de serem modificados através da alteração do estilo de vida ou por meio de intervenção médica, de modo a minimizar o risco de desenvolvimento da doença, ao contrário dos fatores não modificáveis, que não podem de todo ser alterados.(4)

### 8.1. Fatores de risco não modificáveis

#### 8.1.1. Idade

Com o passar dos anos, tal como referimos anteriormente, os rins vão perdendo a sua capacidade regenerativa e, conseqüentemente, a função renal vai diminuindo com o avanço da idade. Por esse motivo, a idade avançada constitui o principal fator de risco para o desenvolvimento e progressão da DRC.(26,29,30)

#### 8.1.2. Fatores genéticos

São vários os polimorfismos genéticos que têm vindo a ser identificados como fatores de risco para a DRC:

-O polimorfismo MYH9 está associado à doença renal crónica não diabética na população europeia, afro-americana e também na hispânico-americana. O mecanismo que causa o desenvolvimento da DRC não se encontra bem descrito, mas alguns estudos revelam que pode estar relacionado com a disfunção dos podócitos.(31–33)

-As variantes G1 e G2 que codificam a apolipoproteína L1, mais comumente reconhecida por APOL1, constituem um polimorfismo muito frequente em indivíduos de ascendência africana, contrariamente ao que se verifica nos indivíduos de ascendência europeia. Os portadores destes dois alelos apresentam um risco aumentado de vir a desenvolver DRC e esta progredir para um EFDR, uma vez que estas variantes induzem uma disfunção

celular devido à alteração dos processos autofágicos, cuja função seria conferir proteção contra o natural envelhecimento renal.(29,34–36)

-Há evidências que, no norte da Índia, um polimorfismo no gene ACE, mais precisamente o genótipo ACE-DD, é responsável pelo desenvolvimento e progressão da DRC para estadios de elevada gravidade. Mais resultados têm suportado essa evidência, considerando, por isso, este polimorfismo como um fator de risco para esta doença.(37–40)

-Mutações no gene UMOD, que codifica a proteína uromodulina, estão associadas à doença renal tubulointersticial autossómica dominante (DRTAD). A DRTAD causa fibrose tubulointersticial progressiva podendo evoluir para DRC. Devido a esse facto e também, por se verificar uma elevada prevalência desta mutação na população mundial, esta foi identificada como um fator de risco para a DRC. A via patológica através do qual esta doença se desenvolve e progride para DRC ainda não se encontra totalmente compreendida, mas parece estar relacionada com o aumento da transcrição do gene e consequente aumento e acumulação dessa proteína.(41–43)

-A doença falciforme, bastante prevalente na população africana, é também um fator de risco para a DRC. O genótipo HBSS associado à doença falciforme que surge na sequência de uma mutação na subunidade  $\beta$  do gene da hemoglobina, provoca a mudança de forma dos eritrócitos quando estas se encontram num ambiente baixo em oxigénio, como o que é encontrado na medula renal. Essa alteração da forma dos eritrócitos causa a oclusão dos vasos sanguíneos o que origina lesões isquémicas renais, que com o continuar do tempo podem evoluir para DRC.(44–47)

-A síndrome de Alport é uma doença genética causada por uma mutação nos genes COL4A3, COL4A4 e COL4A5. Estes genes são responsáveis por codificar proteínas que compõem o colagénio, constituinte da membrana basal glomerular. Uma mutação nestes genes provoca uma alteração desta estrutura, induzindo inflamação e causando lesões renais e, por esse motivo, esta doença genética é um fator de risco para a DRC.(48)

-A doença de Fabry é também uma doença genética identificada como fator de risco para a DRC. Esta doença caracteriza-se por uma mutação que provoca uma acumulação de

globotriaosilceramida (Gb3) em células de diferentes zonas, sendo uma delas, nas células renais, o que muitas vezes causa nefropatia que tende a progredir para DRC.(49)

-A doença renal poliquística autossómica dominante (DRPAD) é causada por uma mutação no gene PKD1 ou PKD2 que impede o transporte e maturação de algumas proteínas membranares, levando ao desenvolvimento de quistos renais e também hepáticos. Os desenvolvimentos destes quistos provocam imensas consequências renais, aumentando, por isso, o risco do desenvolvimento de DRC.(50)

### 8.1.3. Etnia

Há evidências que a população de descendência africana apresenta maior risco de desenvolver DRC quando comparado com populações de outras etnias. Isto pode ser explicado devido há maior prevalência de determinados fatores de risco genéticos dentro desta população, colocando-os, assim, em maior risco de desenvolvimento e progressão da doença para estadios de maior gravidade.(32,44,51)

### 8.1.4. História familiar

Verifica-se que a presença de familiares com DRC constitui um fator de risco para a DRC, uma vez que é observada uma elevada prevalência da doença nos familiares dos doentes renais crónicos. Este facto pode ser justificado devido á predisposição genética para a doença, ou ainda, para outras doenças que constituem também um fator de risco para a DRC ou até mesmo, devido à exposição aos mesmos fatores ambientais, mesmos hábitos alimentares e estilos de vida semelhantes.(7,29,52)

### 8.1.5. História clínica

A história clínica do paciente fornece informações de extrema importância e a ocorrência de determinadas doenças ao longo da vida do paciente podem constituir um fator de risco para o aparecimento e desenvolvimento da DRC, pois estas podem deixar lesões que, com o tempo e a continuidade das lesões, vão progredindo para a DRC. Alguns exemplos de patologias que conferem risco podem ser a ocorrência de episódios de insuficiência renal aguda (IRA), ou ainda, infeções recorrentes no trato urinário.(7,11,12)

### 8.1.6. Nascimento prematuro e Baixo peso à nascença

Dados recentes têm vindo a identificar o baixo peso à nascença e o nascimento prematuro como fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da DRC. O aumento do risco, no caso do nascimento prematuro, deve-se ao facto de durante a 5ª e 36ª semana de gravidez ocorrer a nefrogénese e, por isso, um nascimento prematuro provoca um comprometimento do desenvolvimento dos nefrónios. Já nos casos de baixo peso à nascença, a restrição do crescimento provoca alterações no crescimento renal e diminuição do número total de nefrónios que são formados.(29,53–55)

## 8.2. Fatores de risco modificáveis

### 8.2.1. Diabetes

A diabetes *mellitus* (DM) é reconhecida como um fator de risco acrescido para a DRC. Estima-se que esta doença seja a causa mais comum responsável pelo desenvolvimento e progressão da DRC em todo o mundo. Os efeitos prolongados da hiperglicemia provocam modificações metabólicas que se refletem numa alteração da hemodinâmica renal. Esta alteração resulta numa hipertrofia glomerular que provoca danos renais progressivos, o aumento da albuminúria e da acumulação de alguns metabolitos. A progressão das lesões leva ao aparecimento de mais complicações como disfunção mitocondrial, desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumento de espécies reativas do oxigénio e consequente aumento do *stress* oxidativo, que provocam um elevado número de alterações patológicas. A glomeroesclerose, a fibrose e a inflamação do túbulo intersticial são algumas destas alterações que resultam no desenvolvimento da nefropatia diabética e respetiva diminuição de função renal.(29,56–59)

### 8.2.2. Hipertensão arterial

A hipertensão arterial (HA) é também um fator de risco significativo para a DRC e para a sua progressão para o estadió final da doença renal (EFDR), sendo a segunda principal causa desta patologia renal. Esta é uma das doenças crónicas modificáveis mais prevalentes em todo o mundo e afeta principalmente o sistema circulatório, o coração e os rins. A HA, dependendo do aumento dos valores de pressão arterial, da sua transmissão para os vasos sanguíneos, da eficácia dos respetivos mecanismos

autorreguladores e da suscetibilidade dos tecidos renais ao barotrauma, é transmitida com maior ou menor intensidade, ao glomérulo renal o que resulta em hipertensão glomerular. Esta hipertensão glomerular provoca o desenvolvimento de glomeroesclerose e algumas alterações moleculares e histopatológicas como a nefroesclerose, podendo ser benigna ou maligna. A nefroesclerose benigna desenvolve-se lentamente e não provoca um aumento da albuminúria, enquanto a nefroesclerose maligna desenvolve-se devido a uma hipertensão muito grave e/ou descontrolada. Deste processo resultam lesões vasculares e renais de maior gravidade que provocam necrose fibrinóide e trombozes que se traduzem por um aumento da excreção de albumina, sendo responsável pela diminuição da função renal e respetivo desenvolvimento da DRC.(29,60,61)

### 8.2.3. Obesidade

A obesidade é uma doença crónica modificável que tem vindo a ganhar bastante expressão nos últimos anos. Esta doença constitui um dos fatores de risco independentes para a DRC, uma vez que o excesso de peso provoca alterações da hemodinâmica intraglomerular. Estas alterações refletem-se através do aumento do fluxo plasmático renal que causa hiperfiltração glomerular. A continuidade desta perturbação ao longo dos anos dá origem a um espessamento da membrana basal glomerular, com graves consequências renais. Para além disso, a obesidade é frequentemente acompanhada do aumento do perímetro abdominal. Esse aumento do tecido adiposo visceral, metabolicamente ativo, promove um aumento da produção das adipocitocinas inflamatórias, o que dá também origem a lesões renais.(3,29,62,63)

### 8.2.4. Tabagismo

O tabagismo para além de estar diretamente relacionado com problemas respiratórios e cardíacos está também relacionado com a DRC e com a diminuição da função renal. São vários os estudos que apontam a relação benéfica da cessação tabágica na diminuição do risco de desenvolvimento e progressão da DRC. O fumo do tabaco expõe os fumadores a uma imensidão de produtos químicos e partículas tóxicas que provocam um aumento do estado inflamatório, aumento do *stress* oxidativo, alterações pró-trombóticas, disfunção endotelial, glomeroesclerose e atrofia tubular, consequências estas que causam danos renais.(3,29,64,65)

#### 8.2.5. Apneia obstrutiva do sono

A apneia obstrutiva do sono (AOS) e a DRC estabelecem uma relação bi-direcional, uma vez que a existência de uma das doenças promove e agrava o aparecimento da outra. A AOS induz a hipoxia noturna intermitente o que origina lesões renais derivadas do *stress* oxidativo, da inflamação e da ativação do sistema nervoso simpático, que é provocada pelo baixo teor de oxigénio no sangue. Estas perturbações promovem a disfunção endotelial e a consequente deterioração da função renal e, por esse motivo, a AOS foi identificada como um fator de risco para o desenvolvimento e progressão da DRC.(29,66,67)

#### 8.2.6. Periodontite

A periodontite é também considerada um fator de risco para o desenvolvimento e progressão da DRC, uma vez que esta doença quando não tratada induz um estado inflamatório de elevada magnitude. As bactérias causadoras da periodontite, num estado inicial, induzem uma inflamação local, no entanto, o desenvolvimento da patologia provoca a translocação de bactérias patogénicas da microbiota oral para outros órgãos, bem como, situações de bacteremia, sendo os rins uns dos vários órgãos afetados pela presença destes patógenos e dos seus compostos tóxicos. Para além disso, o aumento da resposta inflamatória está ligado ao aumento da permeabilidade vascular, causando assim proteinúria. A DRC também está relacionada com a periodontite estabelecendo uma relação bidirecional devida ao elevado estado inflamatório.(29,68,69)

#### 8.2.7. Uso abusivo de nefrotóxicos

A exposição crónica a produtos nefrotóxicos constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento da DRC. A elevada globalização aumentou a exposição do ser humano aos produtos nefrotóxicos no seu quotidiano, estando sujeitos a este contacto recorrente através da exposição ambiental (por intermédio do ar poluído, água e solo contaminados), através do consumo de alimentos contaminados, do consumo de plantas tóxicas, através da exposição ocupacional, da exposição comportamental (com o consumo de álcool, tabaco e drogas), e também através da exposição medicinal. O contacto com estes produtos pode ser feito através da via oral, respiratória ou através da absorção dérmica destes compostos e os seus efeitos tóxicos são dependentes da

dose a que se é exposto. São vários os produtos que têm vindo a ser identificados como potencialmente nefrotóxicos e relacionados com a DRC, como é o caso de alguns metais pesados, como o cádmio (65,70), o mercúrio (65,70), o chumbo (65,70), o arsénio (65,70), o cobre (65) e o urânio (70). Fármacos anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos como a gentamicina, quimioterapias, preparações fitoterapêuticas, preparações ricas em fosfato (13), e outros compostos como o ácido aristolóquico (presente em plantas do género *Aristolochia clematidis* responsável pela nefropatia endémica dos Balcãs) (31,65), a ocratoxina (micotoxina de difícil remoção no processamento alimentar) (65), o paraquat e o glifosato (amplamente utilizados como pesticidas) (65,71), a melamina (utilizada na produção de plásticos e conhecida pelos efeitos negativos da sua contaminação em fórmulas infantis em 2008 na China) (70) e os ftalatos e o bisfenol A (utilizados na produção de plásticos) (70).

#### 8.2.8. Fatores sociodemográficos

Os fatores sociodemográficos têm vindo a revelar ter um grande impacto nas mais variadas doenças crónicas, sendo a DRC uma delas. A baixa escolaridade, a diminuída literacia em saúde, o baixo rendimento, a proveniência de países em desenvolvimento, as dificuldades de acesso aos cuidados de saúde, a falta de instalações sanitárias adequadas e a alimentação desequilibrada aumentam o risco de desenvolvimento de algumas doenças crónicas e, por esse motivo, a presença destas características constituem um fator de risco para a DRC.(13,29,31,72)

## 9. Diagnóstico e Sintomatologia

O diagnóstico da DRC é realizado com base na alteração dos níveis de TFG e da albumina para valores anormais por mais de 3 meses. Para a determinação destes parâmetros bioquímicos são realizadas análises ao sangue e à urina com o objetivo de determinar o valor da creatinina sérica e avaliar a presença ou ausência de valores elevados de albumina na urina.

Através da creatinina sérica, os laboratórios estimam a TFG utilizando para isso a equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Apesar de existirem outras formas de determinar a TFG e outras equações para o fazer, este é o método e a equação mais recomendada por as *guidelines* internacionais, uma vez que é a metodologia que apresenta maior precisão, principalmente para valores de TFG  $>60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ . Os outros métodos, como a estimativa da TFG baseada no valor da creatinina c e a determinação direta da TFG por meio da depuração de isótopos, são recomendados principalmente em casos nos quais surgem dúvidas derivadas da variação do metabolismo da creatinina. O metabolismo da creatinina é influenciado por vários fatores como o tamanho corporal, a realização de uma amputação, a percentagem de massa muscular, o uso de suplementos de creatinina, o tipo de dieta alimentar praticada, o peso corporal entre outros, e como tal, nos casos em que o indivíduo apresenta uma destas variações, é privilegiado o uso dos métodos alternativos acima referidos, para a determinação da TFG.(3,4,13,20,31,73)

Para a determinação do valor de albumina, recomenda-se que o método utilizado seja a determinação do rácio de albumina-creatinina, devido ao facto de apresentar maior precisão nos valores mais baixos de albumina e de ser um método mais facilmente padronizável, quando comparado com o método alternativo que determina a razão proteína-creatinina. A determinação pode ser feita com uma urina aleatória apesar de se privilegiar o uso da primeira urina da manhã e em casos de necessidade da reconfirmação do valor de albumina, recomenda se a utilização de uma urina de 24 horas.(4,7,13,20)



## 10. Tratamento da DRC

Não existe nenhuma terapêutica farmacológica ou algum tratamento médico específico que trate efetivamente a DRC. O tratamento desta doença está direcionado para o tratamento conservador, centrado no alívio dos sintomas e no tratamento da patologia causadora da DRC (Tabela 10.1). Nos estadios de maior gravidade, principalmente no estadio G5, em que a função renal se encontra bastante diminuída, para além dos tratamentos já referidos, estes doentes necessitam de recorrer à terapia de substituição renal (TSF) para realizar algumas funções essenciais que o rim já não tem capacidade de desempenhar. (75–77)

**Tabela 10.1- Diferentes etiologias da doença renal crónica e respetivas indicações terapêuticas.**

IECA- Inibidor da enzima conversora da angiotensina; SGLT2- co-transportador de sódio e glucose 2; SRAA- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Adaptado de (77)

Entidade etiológica	Intervenções terapêuticas
<b>Causas Genéticas</b>	
Doença poliquística renal autossómica dominante	Tolvaptano (antagonista da vasopressina nos recetores V2)
Síndrome de Alport	IECA para reduzir a pressão causada pela hiperfiltração nos nefrónios remanescentes
Doença de Fabry	Terapia de reposição enzimática com agalsidase beta (forma sintética da $\alpha$ -Galactosidase A)
Hiperoxalúria primária	Dieta à base de alimentos com reduzido teor de oxalato; Aumento da ingestão de líquidos; Suplementação com citrato de potássio, magnésio, vitamina B6 e ortofosfato; Transplante de fígado
Cistinose	Substituição da cisteamina
Mutações no gene relacionado com a Coenzima Q <sub>10</sub> que causam glomeruloesclerose segmentar focal	Terapia de reposição da coenzima Q10
Glomerulonefrite por C3	Plasmaferese ou transfusão de sangue; Rituximabe ou eculizumabe (dependendo da causa específica)
<b>Causas Imunológicas</b>	
Glomerulonefrite aguda ou subaguda por imunocomplexos	Fármacos imunossupressores e plasmaferese
Vasculite renal	Fármacos imunossupressores e plasmaferese
Lúpus eritematoso sistémico	Corticosteroides; Cloroquina; Fármacos imunossupressores e imunomoduladores
<b>Causas Vasculares</b>	
Estenose da artéria renal (fibromuscular ou vasculítica)	Revascularização cirúrgica ou angioplastia com cateter

**Tabela 10.1- Continuação**

<b>Causa Metabólicas</b>	
Doença renal diabética	Fármacos antidiabéticos; Bloqueadores do SGLT2 e inibidores do SRAA
Nefropatia crónica por urato	Dieta para a redução dos níveis de ácido úrico; Fármacos uricosúricos, inibidores da xantina oxidase ou rasburicase
<b>Causas Tóxicas</b>	
Nefropatias tóxicas derivado do uso/exposição abusiva aos nefrotóxicos	Suspender a exposição á toxina
<b>Causas Infeciosas</b>	
Pielonefrite bacteriana	Uso de antibióticos; Aumento da ingestão de água
Nefropatia viral	Terapia antiviral
<b>Causas Malignas</b>	
Mieloma Múltiplo	Quimioterapia dirigida ao mieloma; Terapia mioelossupressiva; transplante de medula
<b>Causas Mecânicas</b>	
Nefropatia obstrutiva	Aliviar a obstrução

Nos estádios iniciais, o tratamento farmacológico é bastante variável de paciente para paciente, uma vez que as causas que desencadearam o desenvolvimento da doença, os fatores de risco a que estão expostos e as próprias complicações da doença são bastante variáveis. O tratamento é personalizado de acordo com a gravidade da doença e as necessidades individuais de cada paciente, de modo a minimizar as manifestações clínicas apresentadas, a impedir a progressão da DRC e com isso melhorar a qualidade de vida do paciente.(7,78–80)

São numerosas as complicações resultantes da DRC, sendo alguns exemplos a hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, anemia, acidose metabólica, distúrbios minerais e ósseos, hipercalemia, hiperfosfatemia, dislipidemia, hiperparatiroidismo secundário, hiperuricemia, entre outras. Cada uma destas complicações apresenta uma abordagem farmacológica diferente (Tabela 10.2) o que justifica as diferenças nos tipos de terapêuticas e estratégias farmacológicas e não farmacológicas que são instituídas aos doentes renais crónicos.(7,77,81,82)

**Tabela 10.2- Estratégias utilizadas no tratamento das complicações associadas à doença renal crónica.**  
 AEE- agentes estimulantes da eritropoiese; ARA-Antagonistas dos recetores da angiotensina; AVC- Acidente vascular cerebral; Ca-Cálcio; DM-Diabetes mellitus; DMO- Densitometria mineral óssea; Fe-Ferro; Hb- Hemoglobina; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>- Ião bicarbonato; IMC- Índice de massa corporal; K-Potássio; Na- Sódio; PA- Pressão Arterial; PTH-Hormona paratiroideia; SCr-Creatinina sérica; SRAA- Sistema renina-angiotensina-aldosterona; TAC- Tomografia computadorizada. Adaptado de (77)

Complicação	Estratégias de controlo das complicações	Objetivo terapêutico a atingir
<b>Anemia (77,83)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tratar as causas de anemia corrigíveis (deficiência de Fe, estado inflamatório)</li> <li>-Suplementação de Fe quando a saturação da transferrina é &lt;30% e ferritina &lt;500 ng/ml</li> <li>-Administração de AEE, após a correção de todas as causa de anemia, de modo a evitar níveis de Hb &lt;9,0g/dl, até atingir uma concentração Hb máxima de 11,5g/dl</li> <li>-Evitar transfusões de sangue, especialmente em potenciais recetores de transplante para evitar alo sensibilização</li> <li>-Evitar AEEs em doentes com alto risco de AVC ou com doença maligna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ferritina sérica &gt;100 ng/ml no doente não hemodialisado</li> <li>-Ferritina sérica &gt;200 ng/ml no doente hemodialisado</li> <li>-[Hb] ≥ 11,5 g/dl</li> </ul>
<b>Hipertensão Arterial (77,84)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reduzir a ingestão de Na para &lt;2g/dia (&lt;5g NaCl) em pacientes com PA elevada</li> <li>-Praticar exercício físico de intensidade moderada, de forma regular e adaptado às condições físicas do doente</li> <li>-Normalizar o peso corporal (IMC 20-25)</li> <li>-Limitar a ingestão de álcool</li> <li>-Iniciar terapêutica com inibidores do SRAA: Recomendado para os doentes crónicos renais sem DM nos estadios G1-G4, A3 Recomendado para os doentes crónicos renais com DM nos estadios G1-G4, A2 e A3 Sugerido para os doentes crónicos renais sem DM nos estadios G1-G4, A2</li> <li>-Suspender a terapêutica com inibidores do SRAA se a SCr&gt;30% dentro de 4 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Objetivo terapêutico ideal (risco elevado de hipotensão):</li> <li>-Doentes renais crónicos diabéticos e não diabéticos: PA sistólica &lt;120mmHg</li> <li>Objetivo terapêutico para doentes com elevado risco de crise hipotensiva:</li> <li>- PA sistólica &lt;140mm Hg e PA diastólica &lt;90mm Hg no estadio A1</li> <li>-PA sistólica &lt;130mm Hg e PA diastólica &lt;80mm Hg no estadio A2 e A3</li> <li>-Doentes renais crónicos transplantados: PA</li> </ul>

**Tabela 10.2- Continuação**

		sistólica <130mmHg e PA diastólica <80 mmHg
<p><b>Distúrbios minerais e ósseos (77,85,86)</b></p>	<p>-Estadio G3a-G5: Recomendada a monitorização dos níveis séricos de Ca, fosfato, PTH e atividade da fosfatase alcalina Desaconselhado o uso prolongado de aglutinantes de fosfato que contenham alumínio Sugerida a monitorização dos níveis de vitamina D. Sugerida a evicção de hipercalcemia</p> <p>-Hiperfosfatemia Estadio G3a-G5: Sugerida a redução da hiperfosfatemia Sugerida a implementação de uma dieta com restrição fosfato Sugerida a restrição da dose de quelantes de fosfato à base de Ca nos doentes renais crónicos que recebem tratamento para a hiperfosfatemia</p> <p>-Hiperparatireoidismo Estadio G3a-G5: Verificar a alteração dos parâmetros bioquímicos, passíveis de modificação, que possam estar na base da elevação da PTH (hiperfosfatemia, hipocalcemia, ingestão elevada de fosfato e deficiência de vitamina D) Sugerida a paratireoidectomia nos casos de hiperparatireoidismo grave que não responde à terapia médica ou farmacológica</p> <p>Estadio G4 e G5: Sugerida a utilização de análogos da vitamina D preferencialmente nos casos de hiperparatireoidismo grave e progressivo</p> <p>Estadio G5: sugerido o tratamento farmacológico com calcimiméticos, calcitriol ou análogos da vitamina D, ou uma combinação de calcimiméticos+calcitriol ou análogos da vitamina D</p> <p>-Deficiência de vitamina D Estadio G3a-G5: Sugerido o tratamento como na população em geral</p> <p>-Avaliação da calcificação valvular</p>	<p>-[Ca] sérico 8,6-10,2 mg/dl</p> <p>-[fosforo] sérico 2,5-4,5mg/dl</p> <p>-[PTH] Não existe um objetivo terapêutico específico a atingir</p> <p>-[fosfatase alcalina] sérica ♂-30-100 U/L ♀-45-115 U/L</p> <p>-[Vitamina D] não existe um valor de referência consensual (Deficiência definida como 25(OH)D &lt;10 ng/ml).</p>

**Tabela 10.2- Continuação**

	<p>Estadio G3a-G5: Sugerida a realização de radiografia abdominal e ecocardiograma em alternativa à TAC</p> <p>-Doente renal crónico com evidencias de distúrbios metabólicos ou fatores de risco para a osteoporose: Estadio G3a-G5: Sugerida a realização do teste da DMO</p> <p>-Doente renal crónico com osteoporose: Estadio G1 e G2: Recomendado o tratamento como na população em geral Estadio G3a e G3b: Sugerido o tratamento como na população em geral</p>	
<p><b>Hiperlipidemia (87)</b></p>	<p>-Adultos com ≥50 anos e com DRC sem dialise: Estadio G1 e G2- Recomendado iniciar terapêutica com uma estatina Estadio G3a-G5- Recomendado iniciar terapêutica com uma estatina ou combinação de estatina+ezetimiba</p> <p>-Adultos com [18-49]anos e com DRC sem dialise ou transplante renal: É sugerida a toma de uma estatina se apresentar: Doença coronária conhecida, DM, já tiver sofrido AVC ou apresentar risco cardíaco elevado</p>	<p>-Não existe um objetivo terapêutico específico a atingir uma vez que o objetivo principal da terapêutica é reduzir o risco cardiovascular</p>
<p><b>Acidose metabólica (77)</b></p>	<p>-Reduzir a produção endógena de ácido através da implementação de um regime dietético alcalinizante, à base de vegetais e frutas e com a redução da ingestão de proteína de origem animal</p> <p>-Suplementação com bicarbonato de sódio oral para corrigir a acidose metabólica leve</p>	<p>-[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] 22-29 mEq/L</p>
<p><b>Hipercalemia crónica(77)</b></p>	<p>-Restrição dietética de K</p> <p>-Administração de diuréticos da ansa e resinas de ligação ao potássio ou ajuste da dose do inibidor do SRAA ou do ARA</p>	<p>-[K] 3,5-5 mEq/L</p>
<p><b>Hiperuricemia (77)</b></p>	<p>-Implementação de um regime dietético para a redução dos níveis de ácido úrico</p> <p>-Tratamento farmacológico com fármacos uricosúricos, inibidores da xantina oxidase ou rasburicase</p>	<p>-[ácido úrico] 3-8,2 mg/dl</p>

**Tabela 10.2- Continuação**

<b>Doenças cardiovasculares</b>	-Redução dos fatores de risco (Hipertensão, DM, Obesidade, cessação tabágica, dislipidemia) através da adoção de medidas farmacologias e medidas não farmacológicas específicas para o tratamento de cada uma das patologias que conferem risco cardiovascular  -Monitorização regular das patologias que conferem risco cardiovascular  -Avaliação do risco cardiovascular	Não aplicável
---------------------------------	---	---------------

Uma vez que a diabetes *mellitus* (DM) e a hipertensão arterial (HA) são as principais etiologias responsáveis pelo aparecimento e desenvolvimento da DRC, a grande generalidade dos doentes renais crónicos encontram-se medicados com fármacos hipoglicemiantes e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) de modo a controlar os níveis de glicémia e de pressão arterial (PA), respetivamente. Estas são duas patologias determinantes para a progressão da DRC quando não se encontram controladas e, por esse motivo, é bastante importante que sejam frequentemente monitorizadas para verificar se a terapêutica instituída está a ser efetiva e se os parâmetros se encontram dentro dos intervalos de referência, de modo a prevenir futuras complicações. No caso do tratamento da DM, o objetivo é obter um valor de hemoglobina glicada inferior ou igual a 7%, enquanto no caso da HA o objetivo terapêutico a atingir está dependente das comorbilidades associadas. (3,76,77,80)

Para além do papel no controlo da PA, os inibidores do SRAA exercem também um efeito farmacológico benéfico na redução dos níveis de albuminúria, sendo, por isso, fármacos bastante importantes para o controlo e redução da progressão da DRC. (78,80,88) Dados recentes têm vindo a revelar que a associação dos inibidores do SRAA com os inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2) melhoram significativamente a função renal e diminuem o risco de doença cardiovascular quer em doentes diabéticos quer em não diabéticos, acabando por exercer um efeito nefroprotetor.(77,88,89) O efeito nefroprotetor da toma isolada desta classe de fármacos nos doentes renais com DM já era reconhecida devido ao controle glicémico, da melhoria da função renal decorrente da diminuição do peso corporal, da redução da PA e conseqüente diminuição da

albuminúria, bem como da redução do risco cardiovascular. Contudo a nova descoberta parece ser uma evidência bastante promissora para os doentes renais crónicos.(77,80)

No que diz respeito às intervenções não farmacológicas recomenda-se que os doentes renais crónicos adotem um estilo de vida equilibrado e reduzam os fatores de risco modificáveis através de intervenções como a cessação tabágica, obtenção de um peso saudável com um índice de massa corporal (IMC) entre 20 a 25 kg/m<sup>2</sup>, através de uma alimentação equilibrada, um plano dietético adequado às suas necessidades, da ingestão diária de 0,8 a 1,3g/kg de proteína, da redução da ingestão de sódio, da prática de exercício físico regular compatível com a condição do doente e também da restrição do consumo de álcool.(3,7,78) Aos doentes renais crónicos no estadio G4 e G5 sugere-se uma diminuição do consumo de proteína para apenas 0,8g/kg/dia, uma vez que o consumo excessivo de proteínas leva à acumulação de toxinas urémicas e metabolitos que suprimem o apetite e, conseqüentemente, estimulam a perda de proteínas musculares, provocando ainda uma hiperfiltração e aumento da pressão intraglomerular o que leva à progressão da DRC.(3,80)

A adoção destas medidas, juntamente com o tratamento das respetivas causas, das complicações secundárias da DRC e do controlo das diversas doenças crónicas coexistentes, para além de retardarem a progressão da doença renal, reduzem também o risco de mortalidade e o risco de doença cardiovascular.(3,7,76)

Verifica-se que a terapêutica instituída para o controlo da DRC está a ser efetiva se não se observar a progressão da mesma. É natural que se verifiquem variações normais da taxa de filtração glomerular (TFG) e isso não indica necessariamente progressão da DRC. Considera-se então que a doença está a progredir no sentido negativo quando se verifica uma diminuição de 25% da TFG em relação a valores anteriores, acompanhada de um aumento do estadio de gravidade da TFG, ou ainda, quando ocorre uma diminuição da TFG superior a 5ml/min/1,73m<sup>2</sup> por ano. Quando se verifica tal diminuição da TFG estamos perante um indicador de progressão acelerada da DRC.(3,7)

Posto isto, sendo a DRC uma patologia irreversível onde não existe forma de recuperar a totalidade da função renal perdida até ao momento do diagnóstico, o tratamento da DRC tem como objetivos principais: tratar a etiologia que desencadeou a doença renal (DR),

tratar as complicações que advém da própria doença, retardar a progressão da DRC, reduzir o risco de mortalidade, reduzir os fatores de risco e, em caso de DRC avançada, substituir a função renal ou optar pelo tratamento médico conservador, se esta for a preferência do doente.(7,77,79,88,90)

#### 10.1. Escolha da modalidade terapêutica na DRC avançada

Dado que a escolha da modalidade terapêutica é crucial para o doente renal crónico, ele deve estar devidamente informado relativamente às diferentes opções terapêuticas disponíveis e a tomada dessa decisão deve ser realizada em conjunto com a equipa de saúde que o acompanha e com o apoio da família. A adequação da modalidade terapêutica vai depender de diversos fatores como a idade, o estado de saúde geral, o estilo de vida do doente, a autonomia do doente, as características da membrana peritoneal, a capacidade de obtenção de um acesso vascular viável, entre outros. A integração do doente nesta escolha é fundamental, uma vez que pode ter um efeito positivo na adesão à terapêutica e na melhoria dos resultados em saúde.(91,92)

O acima descrito está patente na norma nº 017/2011 emitida pela Direção Geral da Saúde (DGS), atualizada a 14/08/2012 que refere que o doente renal crónico tem, como sendo um direito indispensável e obrigatório, o dever de ser informado a cerca de todas as diferentes modalidades terapêuticas que existem para a DRC no estadio G5. Dessa maneira, propõe a existência de uma consulta de esclarecimento nos serviços hospitalares de nefrologia, para clarificar esse tema logo desde o estadio de gravidade G4. (93)

A consulta de esclarecimento tem como objetivo informar o doente a cerca das opções de tratamento disponíveis, isto é, informar a cerca das terapias de substituição renal e a cerca do tratamento médico conservador, dos riscos e dos benefícios associados a cada um deles, de como os procedimentos são realizados, de qual a frequência das sessões no caso do recurso ao tratamento dialítico, do tempo de duração, dos efeitos colaterais mais comuns que surgem dos tratamentos, informar também, no que diz respeito à transplantação renal, a cerca de como se processa a avaliação pré-transplante, de quais são os critérios de elegibilidade para o transplante, de qual é a duração do período de

recuperação pós-cirúrgica e informar ainda acerca da necessidade e da importância da toma correta da medicação imunossupressora.(91,93)

## 10.2. Terapia de substituição renal

À medida que se verifica um aumento da progressão da DRC, maior dificuldade no controlo das complicações associadas e uma diminuição substancial da função renal, surge a necessidade de preparar o doente para receber a terapia de substituição renal (TSF), caso o doente opte por esta modalidade. A TSR tem como objetivo primordial substituir a função renal que se encontra severamente debilitada, e para isso o doente renal crónico pode recorrer a 2 diferentes tipos de terapias: a terapia dialítica que pode ser realizada por meio da hemodiálise (HD) ou da diálise peritoneal (DP), ou ao transplante renal (TR).(4)

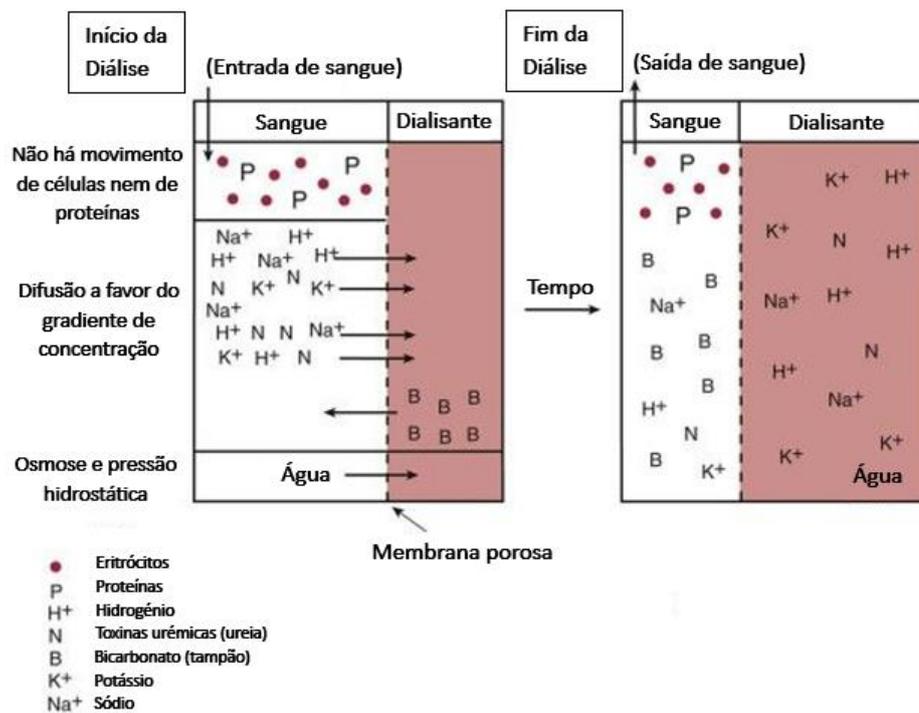
A preparação para a TSR consiste na realização de uma avaliação médica completa para verificar se o paciente se encontra fisicamente apto para realizar o procedimento que escolheu como preferencial para a sua condição patológica e estilo de vida, para avaliar qual o acesso vascular mais adequado, em caso de recurso ao tratamento dialítico e, nesse caso, proceder à preparação do mesmo. Em caso de preferência pelo TR, consiste na determinação e avaliação da elegibilidade do doente para receber o transplante renal, na respetiva realização dos testes de compatibilidade e na avaliação dos riscos cirúrgicos.(91,93)

Há que relevar que a TSR não funciona como uma cura para a DRC. Tanto a HD como a DP apenas substituem uma parte da função renal, responsável pela remoção das substâncias tóxicas do sangue e pela regulação eletrolítica.(79,93) O TR, embora substitua a função renal na sua totalidade, com as funções que lhe são inerentes, desempenhando um papel ativo na regulação hormonal e também na produção de substâncias essenciais, não pode ser visto como uma cura para a DRC, porque requer também cuidados terapêuticos adicionais para o resto da vida do doente.(94)

### 10.2.1. Terapia dialítica

A diálise é o processo caracterizado pela depuração do sangue em que há a passagem de substâncias do sangue do doente renal para a solução de diálise (ou dialisante) assim como da solução de diálise para o sangue do doente renal, através de uma membrana

porosa. Esta troca ocorre a favor do gradiente de concentração, sendo transportado do sangue para a solução de diálise as substâncias que se encontram em excesso em circulação no sangue, e da solução de diálise para o sangue as substâncias que se encontram em défice, ficando retidas no sangue as moléculas de grandes dimensões, por apresentarem um diâmetro superior ao dos poros da membrana (Figura 10.1). Desta forma, verifica-se a remoção dos resíduos tóxicos do sangue destes doentes e a suplementação do mesmo com os eletrólitos que lhes estavam em falta. (76,79,93)



**Figura 10.1- Princípios básicos da diálise: representação da troca de substâncias no início da diálise e do estado de equilíbrio eletrolítico após a sua realização.**

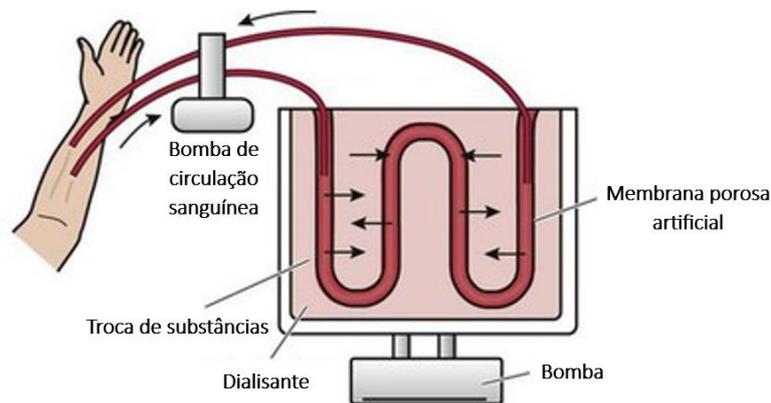
Figura adaptada de site (95)

Ambas as tipologias de diálise são baseadas no mesmo princípio físico-químico, a difusão, sendo as maiores diferenças entre elas, relacionadas com a origem da membrana porosa, natural ou artificial, e a localização onde decorre o processo dialítico, que pode ser extracorpóreo ou intracorpóreo.

#### 10.2.1.1. Hemodiálise

Na hemodiálise (HD) o sangue sai do corpo através de um circuito extracorpóreo, com o auxílio de uma bomba, em direção a uma máquina denominada de hemodialisador ou monitor de hemodiálise. Nesta máquina existe um filtro especial, comumente designado

de dialisador, que é constituído por um sistema de tubos, por onde circula o sangue, que se encontram envolvidos pela solução de diálise (Figura 10.2). Estes tubos são compostos por uma membrana porosa artificial que permite a troca de substâncias entre o sangue do doente e a solução de diálise. Após a depuração sanguínea feita pelo dialisador, o sangue retorna ao corpo do doente num estado livre de toxinas ao passo que a solução de diálise, no final da sessão de hemodiálise é eliminada.(79,93,96)



**Figura 10.2- Ilustração dos processos que ocorrem durante uma sessão de hemodiálise.**  
Figura adaptada de site(95)

Para a realização das sessões de hemodiálise, é necessária a obtenção de um acesso vascular adequado, isto é, que seja de fácil acesso, com um calibre que permita obter o débito sanguíneo necessário para a realização da técnica e que possa ser várias vezes puncionado ao longo da vida do utente. O acesso vascular preferencial para o tratamento da DRC com recurso à hemodiálise é a fístula arteriovenosa (FAV), embora existam mais opções de acessos venosos como é o caso da prótese ou enxerto arteriovenoso, utilizada nos casos em que os acessos são mais complicados e dificultam a obtenção da FAV, e ainda o cateter venoso central, que é principalmente utilizado em situações de urgência que não permitem a obtenção de nenhum dos outros acessos atempadamente.(79,93)

Esta tipologia de diálise pode ser realizada em casa, sendo para isso necessário que os doentes renais crónicos e o seu cuidador passem previamente por um programa de aprendizagem que lhes explica como realizar o procedimento em casa. Apesar disso, em Portugal, é maioritariamente realizada em meio hospitalar, seja num hospital, numa

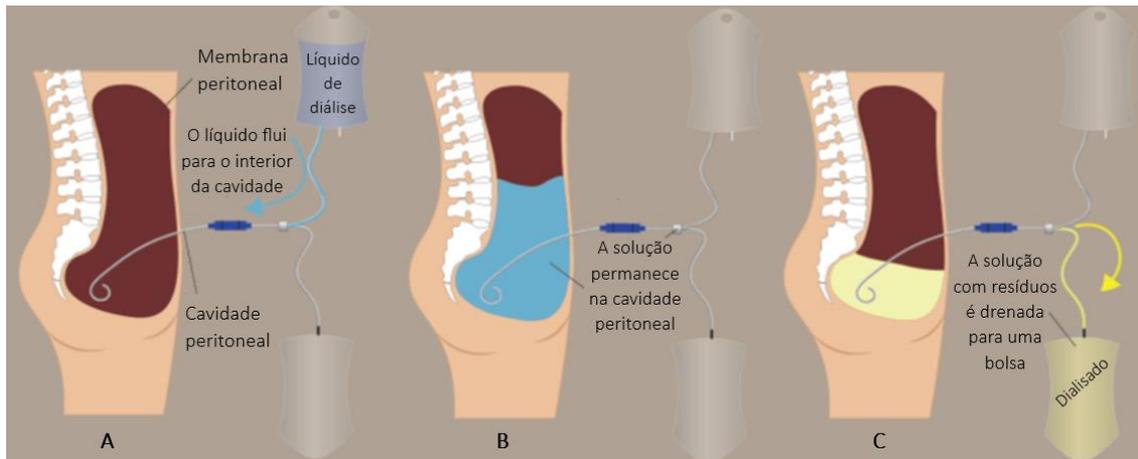
clínica de diálise ou ainda numa unidade satélite de diálise.(93,96) A duração e a periodicidade das sessões de hemodiálise são variáveis, dependendo do estado de saúde do doente, embora na maioria dos casos, as sessões tenham uma duração entre 3 e 7 horas e realizadas 3 vezes por semana.(79,81,96)

É um procedimento frequentemente bem tolerado e indolor. Todavia, podem por vezes, surgir alguns efeitos secundários que podem variar, desde a indisposição, cansaço, náuseas e vómitos, dores de cabeça, tonturas, hipotensão arterial, sensação de fraqueza, câibras musculares, perdas de sangue derivado das várias punções do acesso vascular, hematomas e entre muitos outros, que geralmente são de fácil resolução. Estes efeitos estão frequentemente relacionados com a rápida remoção de líquidos do sangue que provocam a consequente diminuição da PA. Em alguns casos podem surgir efeitos secundários de maior gravidade, em que os doentes têm de ser rapidamente intervencionados, como é o caso de situações como a embolia gasosa, o acidente vascular cerebral (AVC), as reações anafiláticas, as alterações cardíacas como a angina de peito, a arritmia cardíaca e ainda a hipertensão arterial severa.(79,93,96)

#### 10.2.1.2. Diálise Peritoneal

Na diálise peritoneal (DP), a depuração do sangue é efetuada em ciclos que são compostos por três etapas: a infusão, a permanência e a drenagem (Figura 10.3). Durante a infusão, o líquido de diálise (solução estéril) é introduzido na cavidade peritoneal, onde irá permanecer durante um certo período, o que permite a difusão de substâncias entre o líquido dialisante e o sangue, através da membrana peritoneal. Após esse período, o líquido de diálise, que nesta fase já contém algumas toxinas que estavam em excesso no sangue e que por esse motivo se passa a denominar de dialisado, é drenado da cavidade peritoneal e um novo ciclo, ou seja, uma nova troca, é iniciada de modo a dar continuidade ao tratamento.(93,97)

Nesta modalidade terapêutica, a membrana porosa utilizada para a realização da diálise é de origem natural e a difusão das substâncias ocorre no interior do corpo do doente renal. A membrana peritoneal permite a realização deste processo dialítico, uma vez que é uma membrana bastante fina e hipervascularizada.(93,97)



**Figura 10.3- Etapas da diálise peritoneal: Infusão, permanência e drenagem.**

A- Infusão B-Permanência C-Drenagem. Figura adaptada de site (98)

Esta técnica é realizada em casa, pelo próprio doente ou pelo cuidador e existem duas modalidades diferentes: a DP contínua ambulatoria e a DP automatizada. (81) Na DP contínua ambulatoria, as trocas de líquidos, tanto do líquido de diálise como do dialisante, são feitas de modo manual, pelo próprio doente ou pelo seu cuidador, e devem ser realizadas 3 a 5 vezes por dia.(79,93) Já na DP automatizada, as trocas de líquidos são realizadas de forma automática, por intermédio de uma máquina designada por cicladora, uma vez por dia, geralmente no período noturno ou num momento de repouso.(76,79,93)

Para a realização de ambas as metodologias em casa, tanto o doente como o cuidador têm de realizar uma formação que os ensina a realizar o procedimento de forma autónoma. Apesar de se tratar de um procedimento autónomo e muito direcionado para o autocuidado da patologia, estes doentes têm de ser frequentemente acompanhados. No caso de realizarem DP contínua ambulatoria, os parâmetros analíticos destes doentes devem ser seguidos de 2 em 2 meses, e no caso de realizarem DP automatizada, esses valores devem ser avaliados mensalmente.(76,81,97)

Para a realização desta técnica dialítica também é necessário um acesso que permita a introdução e a remoção dos líquidos, o cateter peritoneal. A sua colocação é feita através de uma pequena cirurgia e está localizado lateralmente ao umbigo numa posição ligeiramente abaixo deste. A zona circundante do cateter é denominada de orifício externo do cateter e tanto o cateter como esta zona são regiões que requerem bastante

atenção e que devem ser frequentemente higienizadas para minimizar o risco de infeção.(97)

De forma análoga a outros procedimentos, podem surgir alguns efeitos secundários, como por exemplo, a obstipação, a dor abdominal derivada da infusão e da drenagem do líquido para dentro e para fora da cavidade peritoneal, respetivamente, o enfartamento, a dor de ombros, a formação de hérnias, a inflamação dos tecidos e também a infeção da membrana peritoneal. Alguns destes efeitos secundários podem ser resolúveis através de medicação de alívio, do uso de terapêutica antimicrobiana para erradicar os agentes infecciosos, ou ainda através de medidas mais incisivas como a reposição do cateter e a correção cirúrgica das hérnias. Em caso de deterioração total da função da membrana peritoneal, que pode surgir como consequência de um processo infeccioso, é necessário suspender esta metodologia de diálise e a substituir por outro tipo de TSR.(93)

#### 10.2.2. Transplante renal

O transplante renal (TR) é o ato cirúrgico que compreende a implementação de um novo rim no abdómen do doente renal crónico, mais propriamente na fossa ilíaca (Figura 10.4), com o objetivo deste novo órgão substituir a função que os rins do próprio doente já não têm capacidade de desempenhar.(93)

De todos os tipos de TSR, esta é a que permite ao doente uma melhor qualidade, maior esperança de vida e melhores resultados terapêuticos a longo prazo. Dessa forma, é a terapêutica que mais contribui para a diminuição do risco de mortalidade, com menores custos a longo prazo, que menos condiciona a vida do doente, sendo a única TSR que tem capacidade de substituir toda a função fisiológica do sistema renal.(4,76,79,81,93)

No entanto, este procedimento médico não é isento de riscos, uma vez que tem adjacente todos os riscos inerentes a um procedimento cirúrgico, acrescido de uma eventual rejeição do enxerto renal. Para evitar tal complicação, após a cirurgia, o doente terá de efetuar medicação imunossupressora para o resto da vida, de modo a evitar uma reação do próprio sistema imunitário contra o novo rim, identificado como como um corpo estranho ao próprio organismo.(93,94) Para além da terapêutica imunossupressora é importante que o doente se mantenha dentro de um peso ponderal

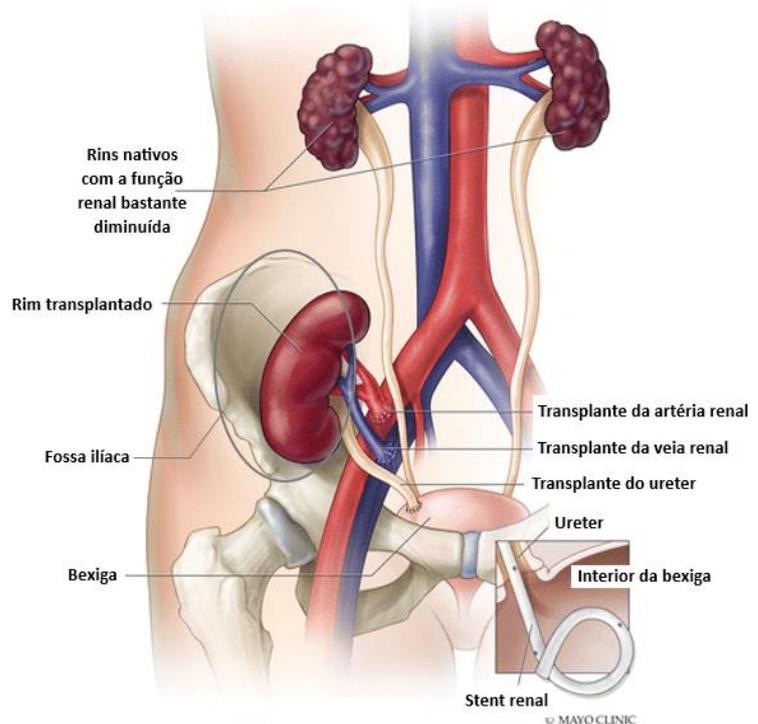
adequado, tenha hábitos alimentares saudáveis, um estilo de vida ativo e mantenha ainda controladas as respetivas patologias crónicas, como a diabetes, a hipertensão e a dislipidemia. O acompanhamento regular destes doentes é crucial para prevenir complicações e infeções, verificar o risco cardiovascular e identificar sinais e sintomas que possam estar relacionados com a rejeição do enxerto.(76,81)

Os doentes renais crónicos tornam-se elegíveis para receber o transplante renal quando a TFG é inferior a 20ml/min/1,73m<sup>2</sup>, embora já se encontrem ou não a realizar terapia dialítica. Na grande parte dos casos, o TR só se realiza após o doente renal crónico ter iniciado a terapia dialítica, em virtude da reduzida disponibilidade de órgãos para a realização do transplante, já que a grande maioria dos órgãos são provenientes de dadores cadáveres.(4,79,81)

O novo rim pode ser proveniente de um dador cadáver ou de um dador vivo. No caso de se tratar de um dador vivo, geralmente o tempo de espera pelo TR é mais reduzido e existem outras vantagens relacionadas com a maior sobrevivência do enxerto e maior diminuição da morbilidade do recetor do TR. Para além disso, em alguns casos, existe a possibilidade da realização de um tratamento prévio, onde são implementadas estratégias de dessensibilização no recetor do rim, e a remoção das células produtoras de anticorpos, que permitem a realização do TR em casos em que o transplante era incompatível. Nos casos de o órgão ser proveniente de um dador cadáver, não há a possibilidade da realização destes tratamentos e, por isso, tem que se registar compatibilidade do grupo sanguíneo entre o recetor do TR e o dador.(81,94,99)

Antes da realização do TR, é necessária a realização de exames para se verificarem vários requisitos: a compatibilidade do transplante; se o doente está estável e clinicamente apto para receber o transplante; a existência de alguma contra-indicação definitiva; a presença de focos de infeção; se o peso do doente está dentro dos valores preconizados; se o doente se encontra minimamente saudável com as patologias concomitantes controladas; e se existe alguma patologia que requer algum tratamento prévio à realização do transplante, uma vez que a medicação imunossupressora pode comprometer a função do sistema imunitário e assim agravar algumas patologias e despoletar o desenvolvimento de alguns problemas.(93,94)

A implantação do rim do dador, no abdómen, é realizada sem que seja necessário retirar um dos rins do doente renal crónico (Figura 10.4), a menos que se observe algum problema como a doença poliquística e/ou que o rim apresente uma dimensão bastante maior do que o normal, o que pode dificultar a implantação do novo rim devido à falta de espaço. (94) Após a realização da cirurgia pode



**Figura 10.4- Ilustração do interior do abdómen após o transplante renal-**

Figura adaptada de (132)

ainda, em alguns casos, ser necessário recorrer à diálise, durante os primeiros dias, até que o rim transplantado recupere e esteja apto para desempenhar as respetivas funções. (93,94)

Os primeiros 6 meses após a cirurgia correspondem ao período mais crítico, onde existe maior risco de rejeição do enxerto e por esse motivo, durante esse período, a vigilância destes doentes é muito apertada e o acompanhamento é bastante regular, de modo a controlar os episódios de rejeição aguda. Na grande maioria dos casos estes eventos são facilmente controláveis, com o aumento da dose dos fármacos já utilizados ou com a introdução de novos fármacos à terapêutica instituída. Ao longo do tempo podem também surgir casos de rejeição crónica, bastante mais difíceis de tratar e que na pior das hipóteses culminam com a perda de função do enxerto e a necessidade de tratamento dialítico, podendo em alguns casos ser necessária a remoção do rim que foi transplantado. (93,94)

### 10.3. Tratamento médico conservador

O tratamento médico conservador (TMC) é a modalidade terapêutica alternativa à TSR. Ao contrário das TSR, o TMC não é um tratamento invasivo e também não prolonga a vida do doente renal crónico de forma artificial. É apenas centrado no controlo dos sinais

e sintomas e na gestão das complicações relacionadas com a DRC, através da implementação de um plano terapêutico e de um regime alimentar personalizado para cada doente. O objetivo principal desta modalidade terapêutica é proporcionar a melhor qualidade de vida possível ao doente, ao reduzir o sofrimento e minimizar os sintomas, de maneira a proporcionar-lhe o melhor bem-estar possível nos seus últimos tempos de vida.(4,75,79,93)

Para isso, os doentes renais crónicos são acompanhados regularmente por uma equipa multidisciplinar composta por médicos, enfermeiros, nutricionistas, assistentes sociais e assistentes de cuidados paliativos que o avaliam e planeiam quais as melhores estratégias a implementar. Nas situações mais debilitantes os assistentes de cuidados paliativos apoiam estes doentes na realização das mais diversas funções e tarefas como por exemplo a alimentar-se, a fazer a sua higiene diária e a tomar a sua medicação. (75,93,100)

Dado que este tipo tratamento não proporciona um aumento da sobrevida dos doentes renais crónicos, esta opção terapêutica é apenas recomendada para os doentes renais crónicos que apresentam um prognóstico bastante desfavorável, no qual os benefícios da realização da TSR não são superiores aos prejuízos que esta implica, sendo a esperança de vida destes doentes, muitas vezes a mesma, quer efetuem ou não terapia de substituição renal (TSR). São várias as situações em que esta modalidade terapêutica é recomendada: doentes que apresentam estados funcionais deficientes e muitas comorbilidades associadas; presença de uma doença em fase terminal; presença de um estado de inconsciência irreversível, podendo estar em coma irreversível ou apresentar demência grave irreversível; doentes que não conseguem realizar os tratamentos dialíticos em segurança, quer pelos próprios doentes impossibilitarem a realização do mesmo quer pelo desenvolvimento de reações graves ao tratamento; e situações em que as TSR são contraindicadas ou em que a TSR já não está a gerar benefícios no momento.(4,79,92,93)

Todavia, há que relevar que os doentes renais crónicos que tenham optado por esta modalidade terapêutica, podem, a qualquer momento do acompanhamento, alterar essa escolha e optar por realizar outro tipo de terapia.(100)

#### 10.4. Importância do papel do farmacêutico na equipa multidisciplinar de tratamento da DRC

A equipa multidisciplinar de tratamento da DRC é composta por diversos profissionais de saúde, desde nefrologistas, enfermeiros, nutricionistas e, em alguns casos, é constituída também por farmacêuticos. A integração do farmacêutico nesta equipa multidisciplinar desempenha um papel crucial na revisão da medicação, na reconciliação da terapêutica, no ajuste de dose dos fármacos de acordo com a função renal, na identificação e notificação dos efeitos adversos, na monitorização dos parâmetros clínicos, na educação do paciente, na prevenção de complicações, bem como na gestão dos custos relacionados com os medicamentos.(4,101–103)

Vários estudos têm vindo a avaliar os benefícios da inclusão do farmacêutico na equipa multidisciplinar de tratamento. Embora seja necessária a realização de mais estudos de longo prazo e melhor qualidade para confirmar os resultados obtidos, as evidências até agora indicam que a presença do farmacêutico na equipa multidisciplinar tem um impacto positivo significativo. Esse impacto traduz-se pelo aumento do conhecimento sobre a doença por parte dos doentes renais, da compreensão dos potenciais riscos associados ao uso de medicamentos e substâncias potencialmente prejudiciais, bem como do reconhecimento da importância do cumprimento do tratamento instituído, o que contribui para o aumento da adesão à terapêutica. Esses fatores, por sua vez, contribuem para a melhoria dos parâmetros clínicos e da qualidade de vida dos pacientes, o que conseqüentemente leva a uma diminuição da incidência dos eventos adversos, hospitalizações, rejeições de transplantes, progressão da DRC para o estadió final da doença renal (EFDR) e reduz também o número de mortes. Além dos benefícios clínicos, a inclusão do farmacêutico também resulta num benefício económico significativo, uma vez que se observa uma redução dos custos em saúde.(102,103)

Nestes estudos, ficou por avaliar o impacto da prescrição farmacêutica, nova atividade da prática clínica farmacêutica desempenhada por estes profissionais em alguns países, nos resultados clínicos dos doentes renais crónicos que recebem acompanhamento de uma equipa multidisciplinar na qual o farmacêutico desempenha um papel integrante. No entanto, no estudo de Tesfaye *et al.* foi observada uma diminuição substancial das prescrições inadequadas, quando os médicos tiveram em conta o parecer dos

farmacêuticos clínicos, o que evidencia a importância do papel do farmacêutico na revisão da terapêutica, ajuste de dose para além de demonstrar que estes profissionais apresentam conhecimentos de elevada relevância úteis para a participação, de modo proactivo, nas decisões clínicas.(102,104)

## 11. Avaliação do perfil bioquímico dos doentes renais

A avaliação do perfil bioquímico dos doentes renais é fundamental para a compreensão e monitorização da saúde renal.(105)

Este perfil inclui diversos biomarcadores renais cuja análise permite inferir a cerca da funcionalidade do rim. Em primeiro lugar, as alterações metabólicas refletidas pelos biomarcadores renais permitem diagnosticar a doença renal (DR) e determinar qual o estadio de gravidade em que esta se encontra, no caso de se tratar de IRA, DRA ou DRC.

Para além disso, a análise do perfil bioquímico possibilita também a avaliação da presença de outras complicações que podem estar na origem da DR ou, que podem ainda, ser uma consequência desta. Por esse motivo, ter em conta os parâmetros bioquímicos do doente renal é fundamental para que o médico possa adaptar as estratégias de tratamento, de forma personalizada a cada um dos doentes, e com isso determinar qual o melhor plano terapêutico a instituir para controlar a progressão da doença.

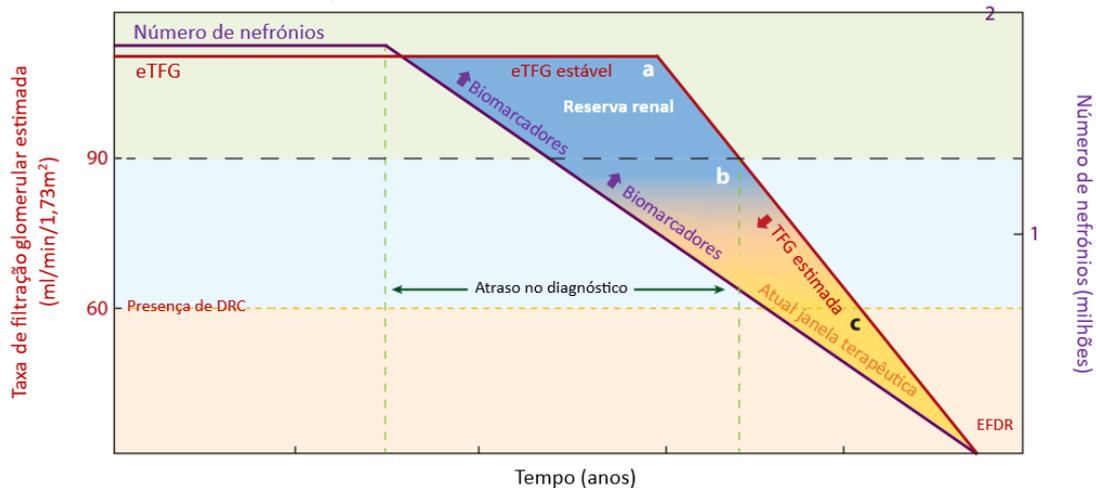
Por outro lado, com o objetivo de avaliar a eficácia da terapêutica, a avaliação contínua do perfil bioquímico dos doentes renais permite monitorizar o estado da doença e das suas complicações e, com isso, verificar se estas se encontram controladas ou a progredir.(105,106)

### 11.1. Marcadores bioquímicos

Atualmente os biomarcadores renais mais utilizados na prática clínica são a TFG, a SCr e a albuminúria. Tanto a TFG como a SCr são consideradas referências na avaliação da presença ou ausência de doença renal, sendo, por isso, reconhecidas muitas vezes como “padrões-ouro” no diagnóstico da DRC e da IRA, respetivamente, uma vez que permitem analisar a função renal.(107,108) A albuminúria é essencialmente utilizada para prever a extensão dos danos renais e é por isso aplicada maioritariamente no contexto do diagnóstico da DRC, como um marcador de lesão renal.(108)

Apesar destes marcadores demonstrarem bastante utilidade, podem apresentar algumas limitações e sensibilidade reduzida em determinadas circunstâncias, como por exemplo, na fase inicial da DR.(6)

Numa fase inicial, as lesões renais provocam uma diminuição do número de nefrónios funcionais, embora essa diminuição de função renal não se traduza de imediato numa redução da TFG estimada, uma vez que a reserva renal tem a capacidade de compensar essa perda durante algum tempo. (Figura 11.1)(6)



**Figura 11.1- Variação da taxa de filtração glomerular estimada e do número de nefrónios funcionais ao longo do tempo que surge a doença renal.**

(a) Verifica-se que na fase inicial da doença renal, embora haja uma redução do número de nefrónios funcionais, isso não é refletido numa diminuição da eTFG. Isto acontece devido à capacidade que o rim apresenta, de compensar a perda de nefrónios funcionais, através do mecanismo conhecido como reserva de filtração renal. Nesta fase os biomarcadores renais utilizados na prática clínica apresentam uma sensibilidade bastante limitada, contudo começa a observar-se um aumento dos biomarcadores renais promissores.

(b) Com o contínuo das lesões e a permanência das mesmas, a capacidade compensatória da reserva de filtração renal começa a diminuir, o que se reflete, também, numa diminuição da eTFG. Nesta fase os biomarcadores renais promissores continuam evidentes e os biomarcadores renais comumente utilizados apresentam maior sensibilidade do que apresentavam em (a) embora continuem a apresentar algumas limitações.

(c) Quando a eTFG se encontra bastante diminuída o doente começa a apresentar sintomas bem como algumas complicações relacionadas com a doença renal, o que facilita a sua identificação e, por esse motivo, é nesta fase, em que a função renal já se encontra extremamente diminuída, que a maioria dos pacientes inicia o tratamento farmacológico.

O intervalo de tempo entre a fase (a) e (b) representa o atraso no diagnóstico sentido pela maioria dos pacientes.

eTFG- Taxa de filtração glomerular estimada; DRC- Doença renal crónica; EFDR- Estádio final da doença renal. Figura adaptada de (6)

As limitações acima referidas e a reduzida sensibilidade dos biomarcadores em determinadas circunstâncias, aliadas à ausência de sintomatologia ou à presença de sintomas inespecíficos, dificultam a realização de um diagnóstico precoce nos estádios iniciais da doença renal.(5,107)

A realização de um diagnóstico precoce apresenta enormes vantagens, já que permite que a doença seja tratada na fase inicial, reduzindo assim, as complicações a ela associadas, a sua progressão para estadios de elevada gravidade, a mortalidade, permitindo uma melhor qualidade de vida ao doente, assim como a diminuição dos custos em saúde.(109)

Com o objetivo de alcançar um diagnóstico precoce, surgiu a necessidade de se pesquisarem novos marcadores bioquímicos que contornem as limitações dos biomarcadores mais utilizados na prática clínica, que apresentem maior sensibilidade, e que, com isso, permitam a realização de diagnósticos nos estadios mais iniciais da doença, e também, mais informações relativas à patologia renal.

Sabe-se que na sequência de um episódio traumático que cause lesões ou danos renais, o sistema imunitário e, simultaneamente, os mecanismos fisiopatológicos que promovem o desenvolvimento da lesão, desencadeiam uma série de reações que resultam na produção de certas substâncias específicas, como proteínas e enzimas, em quantidades anormais em comparação com as quantidades presentes no estado de funcionamento renal normal.(6) Essas substâncias, que podem ser encontradas na urina ou no sangue, têm vindo a ser alvo de estudo de modo a determinar a sua viabilidade enquanto biomarcadores renais, capazes de fornecer informações úteis para o diagnóstico, avaliação e caracterização da doença, através da sua identificação e quantificação.(6)

Numa fase inicial, a investigação dos biomarcadores pareceu ser mais promissora para o estudo da IRA, devido ao facto de esta evidenciar alterações mais imediatas, quando em comparação com a DRC, dado que esta surge da acumulação de diversas lesões ao longo dos anos. Apesar disso, muitos dos biomarcadores investigados e correlacionados com a IRA parecem estar também correlacionados com a DRC, uma vez que compartilham mecanismos fisiopatológicos semelhantes.(6)

A partir da investigação destes biomarcadores têm sido obtidas diversas informações, como a localização da lesão, em específico, a porção do nefrónio que se encontra lesada, permitindo identificar a presença de um problema renal e com isso perceber qual o alvo terapêutico mais adequado para o seu tratamento. Por outro lado, relativamente à

função renal, permite identificar se o quadro é inflamatório, fibrótico ou reparador, dando indicação sobre o prognóstico e a gravidade da doença.(6,108) Assim, os biomarcadores renais podem ser categorizados em diferentes tipologias: funcionais, de lesão glomerular, de lesão tubular, de função tubular, de função endotelial, estruturais, de inflamação renal, de reparação adaptativa, de fibrose, enzimáticos, regulados positivamente, de paragem de ciclo, entre outros (Quadro 11.1).(5,6,108,110)

**Quadro 11.1-Biomarcadores investigados na atualidade no contexto das doenças renais que apresentam um futuro promissor.**

ADAM 10- ADAM metallopeptidase domain 10; ADMA- Dimetilarginina assimétrica; AGE- Produto final de glicação avançada; AOPP- Produtos proteicos da oxidação avançada; ApoA-IV- Apolipoproteína A-IV; BE- Biomarcador enzimático; BF- Biomarcador funcional; BI- Biomarcador inflamatório; BRA- Biomarcador de reparo adaptativo; BRP- Biomarcador regulado positivamente; BTP- Proteína β-Trace; CHIT1- Quitotriosidase-1; CTGF- Fator de crescimento do tecido conjuntivo; EGF- Fator de crescimento epidérmico; FGF-23- Fator de crescimento de fibroblastos-23; GGT- γ-glutamyltransferase; Gleep-1- Proteína epitelial glomerular 1; H-FABP- Proteína de ligação de ácidos gordos do tipo cardíaco; Ig M- Imunoglobulina M; IgG-Imunoglobulina G; IL-18- Interleucina 18; IL-1β- Interleucina 1β; IL-6- Interleucina 6; IL-8- Interleucina 8; IP-10- Proteína indutível 10; KIM-1- Marcador de lesão renal 1; L-FABP- Proteína de ligação aos ácidos gordos do tipo hepático; L-PGDS- Prostaglandina D sintase do tipo lipocalina; MCP-1- Proteína quimioatractora de monócitos-1; MDA- Malondialdeído; NAG- N-acetil-beta-D-glucosaminidase; NGAL- Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica; Ox-LDL- Lipoproteínas de baixa densidade oxidadas; PCR- proteína C reativa; PIIINP- Propeptídeo N-terminal do procolagénio tipo III; TAS- Estado antioxidante total; TBARS- Substâncias reactivas ao ácido tiobarbitúrico; TGF-β1- Fator de crescimento transformador-β1; TIMP-1- Inibidores tecidulares das metaloproteinases-1; TNF- Fator de necrose tumoral; TNF-α- Fator de necrose tumoral α; VEGF- Fator de crescimento endotelial vascular; YKL-40- Chitinase 3-like 1; α1M- α-1-microglobulina. Adaptado de (5,6,108,110).

Biomarcadores renais com futuro promissor					
Glomerular	Tubulointerstiti al	Função endotelial	Stress oxidativo	Fibros e	Desordens metabólica s
-Albumina (BF)	-Cistatina C (BF)	-ADMA (BRP)	-Ox-LDL	-TGF-β1	-
-IgG	-KIM-1 (BRP)	-Fetuaína A	-AOPP		Adiponectina
-Dendrina	-NGAL (BRP)	-Ácido úrico	-TBARS	-IL-18	
-Nefrina	-NAG (BE)	-IL-6	-F2-	(BRP e BI)	-FGF-23
-Transferrina	-H-FABP	-Pentraxina 3	isoprostanos		-ApoA-IV
-Colagénio tipo IV	-CTGF	-TNF-α		-TNF	
-Fibronectina	-gene c-Myb	-IL-1β	-MDA	-PCR	
-Laminina	-Uromodulina	-IP-10	-TAS	-YKL-40	
-Podopalina	-IL-18 (BRP e BI)	-MCP-1	-AGE	-PIIINP	
-Sinaptopodina	-Galectina 3	-Células mononucleares CD14	-GGT (BE)	-EGF	
-	-Vanina 1				
Glicosaminoglicanos	-Nestina	-Tenascina			
	-α-1-M	-IL-8			
-Ceruloplasmina	-TIMP-1 (BI)	-YKL-40 (BRA)			
-L-PGDS	-L-FABP (BRP)	-sCD40L			
-Ig M		-CHIT1			
-Desmina		-			
-gene SMAD 1		Angiotensionogénio			
-Podocalixina					
-ADAM 10					
-Glepp-1					
-α-actinina 1					

**Quadro 11.1- Continuação**

-VEGF					
-gene c-Myb					
-Podocina					
- $\beta$ -Enolase					
-BTP (BRP)					

A pesquisa destes novos biomarcadores renais, levou a que alguns membros da *Acute Disease Quality Initiative* (ADQI) recomendassem a reavaliação do conceito de IRA, de modo que esta patologia fosse identificada precocemente e que fossem colmatadas algumas limitações associadas à utilização isolada dos critérios propostos pela *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) para a determinação do estadió de gravidade desta doença, cujo critério apenas tinha em conta alterações a nível funcional. Foi então sugerido que os biomarcadores estruturais fossem incluídos na identificação e no diagnóstico desta doença.(111–113)

A integração dos novos biomarcadores no diagnóstico da IRA, fez surgir um novo conceito. A IRA subaguda ou subclínica, que permite identificar os pacientes que, apesar de não apresentarem alterações nos marcadores funcionais, o aumento da concentração de SCr ou a diminuição do débito urinário (DU), registam aumento de alguns biomarcadores estruturais que traduzem a presença de danos a nível tubular.(25,111) A  $\beta$ -2-microglobulina ( $\beta$ 2M), o marcador de lesão renal 1 (KIM-1) e a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) são alguns dos biomarcadores que podem ser encontrados na urina e que estão frequentemente associados à microalbuminúria.(114)

Contudo, o uso dos biomarcadores renais para o diagnóstico das diferentes doenças renais continua a ser debatido. Embora sejam necessários mais estudos confirmatórios, existem vários estudos que defendem que a inclusão dos mesmos nos critérios de diagnóstico da IRA seria bastante benéfica, pois permite identificar um subgrupo de doentes que apresenta um elevado risco de vir a desenvolver problemas renais melhorando assim, o seu prognóstico.(112,115) Também o uso dos biomarcadores na prática clínica, no contexto da DRC, continua em avaliação e, por esse motivo, requer do mesmo modo, a realização de mais estudos com um maior número de casos e mais prolongado no tempo.(107–110)

## 11.2. Biomarcadores renais tradicionalmente utilizados na prática clínica

São vários os biomarcadores renais utilizados para o diagnóstico da DR: a taxa de filtração glomerular (TFG), a creatinina sérica (SCr), a cistatina C, a albumina e o nitrogénio ureico (NU).

### 11.2.1. Taxa de filtração glomerular (TFG)

A TFG é o principal biomarcador renal utilizado no diagnóstico da DRC, uma vez que permite medir a função renal.(107)

Este biomarcador mede o volume de fluido filtrado do sangue, através da deslocação desse mesmo fluido, do glomérulo para o interior da cápsula de Bowman, por unidade de tempo. É um parâmetro bioquímico que mesmo em indivíduos saudáveis, vai depender de fatores como o sexo, a idade, a raça e a área de superfície corporal. De modo a uniformizar os valores das medições da TFG e a poder compará-los, a sua determinação é estimada com base no ajuste para cada um destes fatores e indexada a uma área de superfície corporal padrão de  $1,73\text{m}^2$ .(20,109)

A comparação do valor obtido com o valor apresentado pelos indivíduos saudáveis, que tende a ser próximo de  $120\text{-}130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , permite retirar conclusões a cerca do desempenho da função renal, ou seja, da capacidade de filtração que os rins apresentam, e assim, a medição deste parâmetro, revela-se benéfica tanto para o diagnóstico e determinação do estadio de gravidade da doença como para o seu acompanhamento, monitorização e prognóstico.(109,116)

### 11.2.2. Creatinina sérica (SCr)

A creatinina é uma substância endógena, bastante utilizada no diagnóstico das DRA e, com especial importância no diagnóstico de IRA, resultante da degradação da creatina e da fosfocreatina.(6,108,109)

É o biomarcador renal mais utilizado na prática clínica para a determinação da função renal, em situações agudas. Em situações de maior cronicidade, em que a função renal apresenta menor variação é também usado como marcador de filtração para estimar a TFG, embora apresente algumas limitações.(6,13,108)

A sua utilidade enquanto marcador de função renal, surge do facto de esta ser uma substância eliminada maioritariamente pelos rins e, como tal, em situações normais, a sua concentração sanguínea é reduzida. À medida que surge uma diminuição de função, a eliminação urinária desta substância fica comprometida e, por esse motivo, a sua concentração sérica tende a aumentar, o que permite identificar a disfunção renal.(108)

### 11.2.3. Cistatina C

A cistatina C é, tal como a creatinina, um marcador de filtração endógeno, utilizado para estimar a TFG, e, nos últimos anos, tem revelado ser um bom biomarcador de função tubular.(6,108,109,116)

É uma proteína tubular sintetizada por todas as células nucleadas, a uma taxa constante, e excretada do organismo por via renal. Durante o normal funcionamento renal, a cistatina C é filtrada pelo glomérulo e catabolizada pelos túbulos renais, e por isso, a sua concentração na urina dos indivíduos saudáveis é reduzida. Logo o aumento da concentração de cistatina C na urina pode indicar diminuição da função renal.(6,108,116)

Por outro lado, a concentração sérica de cistatina C é utilizada para estimar a TFG nos casos em que a creatinina apresenta limitações. Apesar de esta proteína também apresentar sensibilidade reduzida em algumas circunstâncias, situações de disfunções tiroideias não controladas, estados inflamatórios ou ainda durante a toma de corticosteroides, parece apresentar menor variabilidade e maior sensibilidade do que a creatinina, para calcular a TFG.(20,108,109,116)

### 11.2.4. Albumina

A albumina é a proteína mais abundante existente na corrente sanguínea. Desempenha diversas funções fisiológicas e demonstrou ser um importante biomarcador de lesão renal capaz de anteceder, em algumas situações, a diminuição da função renal, definida pela redução da TFG.(107–109,117)

Em condições fisiológicas, a albumina é filtrada pelo glomérulo renal e, posteriormente, durante a passagem pelo túbulo renal proximal, uma fração desta é reabsorvida e a outra é metabolizada, o que resulta na presença de quantidades mínimas desta proteína na urina. No entanto, após uma lesão renal, verifica-se um aumento da filtração glomerular

e uma diminuição da capacidade de resposta do túbulo renal, para reabsorver e metabolizar esta proteína, o que tem como principal consequência, o aumento da concentração de albumina na urina, permitindo, assim deste modo, identificar a lesão renal.(108,117)

Embora a albumina seja um biomarcador com elevada utilidade na prática clínica, uma vez que, para além de auxiliar no diagnóstico e estadiamento, auxilia também no prognóstico da DRC, existem casos para o qual este biomarcador apresenta algumas limitações. Por vezes, a albuminúria surge na ausência de lesão renal, como por exemplo na sequência de um quadro febril, durante a gravidez ou até após a prática extrema e intensa de exercício físico, ou, pode também estar ausente mesmo na presença de uma doença renal, como acontece em 30% dos doentes com nefropatia diabética.(5,20,118)

#### 11.2.5. Nitrogénio ureico (NU)

O NU sanguíneo foi identificado inicialmente como um biomarcador útil para estimar a função renal, em associação com a medição da SCr e do DU, principalmente no diagnóstico de IRA, uma vez que se verifica um aumento da sua concentração no sangue quando a TFG diminui.(109,119,120)

No entanto, ao longo dos anos reconheceu-se que este biomarcador apresenta bastantes limitações, visto que a concentração de NU presente no sangue pode variar devido a diversos fatores extra renais, como por exemplo, da ingestão proteica, do estado nutricional, da ocorrência de hemorragias, da utilização de corticosteroides e da presença de problemas hepáticos, o que não implica necessariamente uma diminuição da função renal.(107–109,119,120)

Atualmente vários estudos tem vindo a identificar o NU sanguíneo como um potencial biomarcador de progressão renal, dado que os níveis de NU elevados no sangue têm sido associados a resultados renais adversos em doentes com DRC.(119) Para além disso, estudos recentes investigam também a adequação do NU salivar enquanto biomarcador de função renal, útil para o diagnóstico da IRA em países em desenvolvimento, uma vez que, nestes países, um grande número de doentes sofre de desnutrição e, por esse motivo, um aumento acentuado do NU nestes pacientes pode apresentar significado clínico e estar relacionado com a diminuição da função renal.(120)

### 11.3. Biomarcadores renais com futuro promissor

O desenvolvimento de vários estudos contribuiu para o aparecimento de numerosos biomarcadores renais cruciais para um diagnóstico mais específico e precoce da DR. Entre eles, destacam-se a *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), a *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) e a  $\beta$ -2-microglobulina ( $\beta$ 2M), importantes para o diagnóstico da IRA e da IRA subaguda.

Já a *Liver-type Fatty Acid-Binding Protein* (L-FABP), para além de ser um bom biomarcador para o estabelecimento do diagnóstico precoce e para o prognóstico da IRA, um biomarcador útil na determinação de gravidade da DRC e na previsão da sua taxa de progressão, foi também identificada em patologias como a diabetes, nefropatia diabética e hipertensão arterial.

A  $\alpha$ -1-microglobulina ( $\alpha$ 1M) parece ser um biomarcador urinário de disfunção tubular promissor, para o diagnóstico de doenças tubulares, como a IRA.

Estes biomarcadores são os que se encontram mais bem estudados e, por isso, apresentam maior suporte científico.

#### 11.3.1. *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1)

A *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), é uma glicoproteína expressa pelo túbulo proximal, em resposta a uma lesão isquémica ou induzida por nefrotoxinas, que permite identificar precocemente a lesão renal. É um valioso biomarcador de lesão tubular proximal que tem vindo a ser associado à IRA e à DRC.(5,6,108,109) Há estudos que correlacionam também este marcador bioquímico com a transição de IRA para a DRC (110), com a gravidade da lesão (5), e, já no contexto de DRC, como marcador de lesão tubular proximal crónica e de progressão da doença.(5,108)

Em condições fisiológicas a expressão deste biomarcador é reduzida, no entanto, após uma lesão a expressão desta proteína na urina aumenta. Este aumento está associado à lesão tubular proximal e, nos últimos anos, o aumento desta proteína parece estar também relacionado com os processos de recuperação renal, associados à reparação dessa lesão.(5,6,109,110)

É um biomarcador presente em diversas doenças renais, tal como na doença renal poliquística, nas doenças tubulointersticiais renais, nas doenças renais com proteinúria, nas doenças renais isquémicas, nas doenças renais tóxicas, na IRA, na DRC, no carcinoma de células renais e na necrose tubular aguda. Por esse motivo, a integração deste marcador bioquímico na prática clínica parece trazer enormes benefícios na identificação, na determinação da gravidade e no estabelecimento do prognóstico da doença.(5,6,108,110)

### 11.3.2. *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL)

A *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) à semelhança da KIM-1, é uma glicoproteína expressa pelas células tubulares proximais e, é também expressa pelos neutrófilos. Apresenta diversas funções, nomeadamente a manutenção da homeostasia através do transporte de substâncias hidrofílicas através das membranas, a inibição do crescimento bacteriano e a defesa celular contra alguns agentes patogénicos.(6)

É expressa em concentrações ligeiras em vários tecidos do corpo humano, no entanto, é significativamente expressa no plasma e na urina após uma lesão renal. Por esse motivo, tem sido estudada a sua utilidade enquanto biomarcador de lesão renal.(6,108)

Tanto a NGAL plasmática como a NGAL urinária têm demonstrado ser biomarcadores úteis no diagnóstico precoce da IRA, na estratificação do risco e no prognóstico desta doença, e também, na determinação da gravidade e do prognóstico da DRC. No entanto, a concentração de NGAL urinária, parece ser mais específica da fração de NGAL expressa pelas células epiteliais tubulares renais lesadas.(5,6,108–110) É sabido também, que esta proteína apresenta múltiplas formas na urina, sendo a forma dimérica proveniente da NGAL expressa pelos neutrófilos, e a forma monomérica, proveniente da NGAL expressa pelas células epiteliais tubulares renais. Esta diferença, aumenta uma vez mais a especificidade da NGAL urinária, enquanto biomarcador de lesão tubular renal, se para a sua determinação forem utilizados métodos específicos e capazes de detetar as diferentes formas de NGAL na urina.(110)

A NGAL urinária trata-se, portanto, de um biomarcador de lesão tubular precoce, com utilidade clínica no diagnóstico de lesão renal, mesmo em casos onde ainda não se verificou uma diminuição da TFG; em casos de DRC, com utilidade na determinação da

sua gravidade e progressão, e, revelou também, ser um bom marcador de doença renal em doentes diabéticos que não apresentam albuminúria.(5,6,109) Em alguns estudos, o aumento desta proteína urinária foi também associado a algumas lesões em particular à nefropatia por IgA, onde o valor do aumento se encontrava associada à gravidade da lesão; a casos de IRA isquémica; IRA séptica; nefropatia induzida por contraste; à IRA após cirurgia cardíaca; à necrose tubular aguda e à DRC avançada.(108,109)

Em 2019, na Europa e na Ásia, já se encontravam comercializados e aprovados, pelas respetivas entidades, alguns testes utilizados para detetar a IRA com base na NGAL, embora nessa data, a aprovação desses testes ainda estivesse pendente nos EUA, por parte da FDA.(6)

### 11.3.3. $\beta$ -2-Microglobulina ( $\beta$ 2M)

A  $\beta$ -2-microglobulina ( $\beta$ 2M) é uma proteína de baixo peso molecular, expressa na superfície das células nucleadas, especialmente nas células imunocompetentes como os monócitos e os linfócitos. Desempenha um papel fundamental na vigilância e modulação do sistema imunitário, assim como nos glomérulos renais, com o objetivo de regular a homeostase da albumina.(121,122)

É livremente filtrada pelo glomérulo renal, reabsorvida e metabolizada pelo túbulo proximal o que faz com que a sua concentração na urina seja bastante reduzida. Desta forma, quando se observa um aumento da concentração urinária de  $\beta$ 2M, este indica disfunção tubular renal.(6,122) Esta proteína é considerada, por isso, um biomarcador promissor na avaliação da função glomerular e tubular, e, parece também ser útil enquanto marcador de filtração capaz de medir a função renal, com base numa equação semelhante à existente baseada na SCr, formulada para estimar a TFG a partir da concentração plasmática de  $\beta$ 2M.(109,121,122)

É possível identificar níveis, quer plasmáticos ou urinários, de  $\beta$ 2M elevados em vários estados patológicos, como por exemplo em doenças renais, infeções, doenças autoimunes e neoplasias malignas, pelo que é sugerido particular atenção em determinados casos em que esta proteína apresenta especificidade limitada.(109,121,122)

#### 11.3.4. *Liver-type Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP)*

A *Liver-type Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP)* é uma proteína encontrada em vários tecidos, como no fígado e no rim. É, em condições normais de saúde, filtrada pelo glomérulo renal e, posteriormente, reabsorvida pelas células tubulares proximais, pelo que a sua concentração urinária é reduzida.(6,108)

No entanto, após uma lesão tubular aguda de origem isquémica, a L-FABP passa a ser altamente expressa pelos túbulos proximais e libertada, em grandes quantidades na urina, o que faz dela um bom biomarcador de IRA.(6,108) Esta proteína tem sido ainda estudada no contexto de outras patologias como a diabetes, nefropatia diabética, hipertensão arterial e DRC precoce, pois a sua expressão e excreção urinária parecem também alteradas por alguns fatores de *stress* como a proteinúria, hiperglicemia, hipertensão e aumento da concentração de toxinas nos túbulos proximais.(5,110,123)

Os resultados obtidos revelam que este é um biomarcador útil na determinação do nível de gravidade da DRC e da previsão da sua taxa de progressão, bem como, na determinação do diagnóstico precoce e também do prognóstico da IRA e da nefropatia diabética. Dado isso, a L-FABP urinária foi aprovada e promulgada pelo ministério da saúde do Japão, como sendo um biomarcador de lesão tubular.(108,123)

#### 11.3.5. $\alpha$ -1-microglobulina ( $\alpha$ 1M)

A  $\alpha$ -1-microglobulina ( $\alpha$ 1M) é uma proteína de baixo peso molecular, sintetizada maioritariamente pelos hepatócitos, que pode ser encontrada em vários fluidos corporais, tanto na forma livre como em complexo com a imunoglobulina A (IgA).(6,124,125)

O metabolismo da  $\alpha$ 1M é muito semelhante ao da  $\beta$ 2M e como tal, uma elevação da concentração urinária da  $\alpha$ 1M pode evidenciar igualmente disfunção tubular proximal, uma vez que a concentração urinária deste parâmetro parece ser inversamente proporcional à capacidade de reabsorção do túbulo proximal.(6,124) É considerada, portanto, um biomarcador urinário de disfunção tubular promissor, sinalizador dos danos tubulares, que apresenta utilidade na determinação do risco, na descrição da gravidade, na previsão dos resultados renais e na determinação de doenças tubulares, como por exemplo a IRA.(6,124,125)

Em alguns estudos, a concentração urinária deste biomarcador foi também correlacionada com a presença de fibrose intersticial e atrofia tubular, em amostras de tecido renal colhidas por biópsia, o que revela a existência de lesões renais já a nível crónico e desse modo, relaciona a concentração urinária de  $\alpha$ 1M também com a DRC.(124)

Apesar da  $\alpha$ 1M da  $\beta$ 2M apresentarem um mecanismo análogo, a  $\alpha$ 1M parece ser um marcador bioquímico urinário superior, dado que manifesta maior estabilidade numa gama elevada de pH na urina.(6,125)

#### 11.4. Caracterização do perfil bioquímico do doente renal

A caracterização do perfil bioquímico do paciente com doença renal assume uma importância extrema, uma vez que possibilita a identificação precoce do diagnóstico e a formulação de estratégias terapêuticas mais específicas, direcionadas para a doença renal e as suas complicações. Essa caracterização deverá traduzir-se por um padrão dos parâmetros analíticos.

Neste sentido, foram analisados vários estudos para perceber se existe ou não um padrão.

No estudo apresentado por Junior *et al.* (2013) (126), foi avaliado o perfil bioquímico de 60 pacientes com DRC submetidos também à hemodiálise, desta vez na cidade de Belém do Pará, Brasil. A idade média dos participantes foi de  $52 \pm 16,41$  anos e 70% destes eram do sexo masculino. Os parâmetros bioquímicos avaliados foram a creatinina, a transaminase glutâmica pirúvica (TGP), a glicose e o colesterol total.(126)

Os resultados obtidos revelaram que 58,33% dos pacientes apresentou uma concentração de glicose dentro do valor de referência (VR) (VR: 70 a 110 mg/d); 54,67% dos pacientes apresentou uma concentração de SCr fora dos VR (VR: 7 a 12 mg/dl); 96,67% dos pacientes apresentou uma concentração sérica normal de TGP (VR:  $\sigma < 38$  e  $\text{♀} < 32$ ) e 58,33% dos pacientes apresentou uma concentração de colesterol total dentro do VR (VR: 150 a 199 mg/dl).(126)

No estudo apresentado por Merzah *et al.* (2015) (127), realizado no Iraque, foi avaliado o perfil bioquímico de 50 pacientes com DRC e de 30 participantes saudáveis, que

fizeram parte do grupo controlo (GC). 58% dos pacientes com DRC eram do sexo masculino, 42% eram do sexo feminino e ambos os grupos apresentavam idades compreendidas entre os 20 e os 60 anos. Foram avaliados parâmetros como a SCr, a ureia, o colesterol total, os triglicéridos (TG), a lipoproteína de alta densidade (HDL), a lipoproteína de baixa densidade (LDL), a triiodotironina livre (FT3), a tiroxina livre (FT4) e a hormona estimuladora da tiroide (TSH). Não foi fornecida informação relativa ao tipo de tratamento utilizada para o controlo da DRC.(127)

Os resultados obtidos demonstraram que as concentrações séricas médias de SCr e ureia são significativamente mais elevadas nos participantes com DRC; que a média da concentração sérica de TG é ligeiramente mais elevada nos pacientes com DRC, do que nos pacientes do GC, apesar dessa diferença não ser significativa, e que as concentrações séricas médias de colesterol total, HDL, LDL, FT3, FT4 e TSH são ligeiramente mais baixas nos pacientes com DRC, embora essa diferença também não seja significativa.(127)

No estudo apresentado por Coelho *et al.* (2018) (128), realizado em Minas Gerais no Brasil, foi avaliado o perfil bioquímico de 52 pacientes, 50% destes do sexo masculino, com DRC e submetidos à hemodiálise. A grande maioria dos participantes apresentava uma idade compreendida entre os 41 e os 60 anos. Os parâmetros bioquímicos avaliados foram a creatinina, a ureia, a albumina, hemoglobina (Hb), o cálcio (Ca), o potássio (K) e o fosforo (P).(128)

Os resultados obtidos revelaram que 50% dos pacientes apresentou uma concentração sérica de creatinina aumentada (VR: 7-12 mg/dL); 61,54% dos pacientes apresentou uma concentração sérica de ureia diminuída (VR: 130-200 mg/dL); 76,92% dos pacientes apresentou uma concentração sérica de albumina dentro do VR (VR: >4 g/dL); 59,61% dos pacientes apresentou uma concentração sérica de Hb diminuída (VR: 11-12 g/dL); 61,54% dos pacientes apresentou normocalcemia (VR: 9,0-11,0 mg/dL); 80,77% dos pacientes apresentou normocaliemia (VR: 3,5-5,5 mEq/dL) e 50% dos pacientes apresentou hipofosfatemia (VR: 4,5-6,0 mg/dL).(128)

Segundo Fernando *et al.* (2019) (129), num estudo desenvolvido no Sri Lanka, verificaram-se alterações bioquímicas num grupo de 119 pacientes com DRC de etiologia desconhecida (TFG estimada <60ml ou albuminúria ≥30mg/g ou proteinúria ≥150mg/g)

que não realizavam TSR. A idade média dos pacientes era de 51 anos e 81,5% destes eram do sexo masculino. Neste estudo foram avaliados uma enorme variedade de parâmetros bioquímicos.(129)

A grande maioria dos participantes, isto é, 66,4% destes, apresentou uma concentração elevada de SCr (VR:  $\sigma$ = <113  $\mu$ mol/L e  $\text{♀}$ = <96  $\mu$ mol/L), 79,8% apresentou uma concentração sérica normal de ureia (VR:13-43 mg/dl), 66,5% apresentou uma concentração sérica normal de ácido úrico (VR:  $\sigma$ =3,5-7,2 mg/dL e  $\text{♀}$ =2,6-6,0 mg/dL) e 99% apresentou uma concentração sérica normal de albumina (VR:35-52 g/L). A nível eletrolítico, 82,4% dos doentes renais crónicos apresentou normocalcemia (VR:8,6-10,3 mg/dl), 53,8% apresentou normonatremia (VR:136-145 mmol/L), 82,4% apresentou normocaliemia (VR:3,5-5,1 mmol/L) 80,7% apresentou normofosfatemia (VR:0,87-1,45 mmol/L) e 66,4% apresentou normomagnesemia (VR:0,66-1,07 mmol/L).(129)

Dos restantes parâmetros bioquímicos analisados, os que mais se destacaram, por apresentar uma grande percentagem de pacientes com concentrações séricas fora dos VR, foi a amilase, com 79,8% dos pacientes a apresentar uma concentração sérica acima do VR (VR: <100 U/L); a SGOT/SGPT, com 56% dos pacientes com uma concentração acima do VR (VR: <1,00); a fosfatase alcalina, com 62,2% dos pacientes com uma concentração acima do VR (VR:35-105 U/L); a vitamina D, com 62,2% dos pacientes a apresentar uma concentração abaixo do VR (VR:30-100 ng/ml); a hemoglobina glicada (Hb1Ac), com 75,5% dos pacientes a apresentar um valor aumentado (VR:<5,5%); a Hb, com 72,3% dos pacientes a apresentar uma concentração diminuída (VR:  $\sigma$ <13 g/dL e  $\text{♀}$ <12 g/dL ) e a osmolalidade sérica, com 49,2% dos pacientes a apresentarem um valor aumentado (VR:275-295 mOsm/Kg).(129)

No estudo apresentado por *Lima et al.* (2020) (130), foi avaliado o perfil bioquímico e o perfil hematológico de 16 pacientes com DRC, submetidos à hemodiálise. Este estudo é realizado em Rio Branco, Brasil, e 50% dos pacientes são do sexo masculino. Os participantes do estudo apresentavam idades compreendidas entre os 25 e os 85 anos. Os parâmetros bioquímicos avaliados foram o ácido úrico, a creatinina, a ureia pré e pós diálise, o Ca, o sódio (Na), o K, e o P; a nível hematológico foi avaliado o hematócrito, a

Hb, o volume corpuscular médio (VCM), a hemoglobina corpuscular média (HCM) e a concentração de hemoglobina corpuscular média (VHCM).(130)

Os resultados obtidos revelaram que 81,25% dos pacientes apresentaram o valor do hematócrito diminuído, 87,5% dos pacientes apresentaram a Hb diminuída, 75% dos pacientes apresentou normocalcemia, 75% dos pacientes apresentou hipercaliemia e que todos os pacientes apresentaram uma redução da concentração sérica de ureia pós sessão de hemodiálise. Em relação aos outros parâmetros avaliados, não há informação objetiva que permita que sejam feitas observações, uma vez que faltam dados importantes.(130)

De acordo com estudo realizado por Mehmood *et al.*(2021) (131), no Paquistão, foram observadas alterações bioquímicas séricas num grupo de 612 pacientes com DRC (definida como TFG<15ml/min). Os parâmetros avaliados foram a concentração sérica de ureia, ácido úrico, creatinina, glucose, albumina, e dos iões  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $PO_3^-$ ,  $Mg^{2+}$  e  $Cl^-$ . A idade média dos participantes foi de 48,6 anos e 57,5% da amostra eram pacientes do sexo masculino. Não foi encontrada informação relativa à realização de terapia de substituição renal (TRS).(131)

Essas alterações ocorreram nos seguintes parâmetros: concentração elevada de ureia e creatinina, (valores de referência -VR- 7-20 mg/dl e 0,84-1,2 mg/dl, respetivamente), e 63,4% dos participantes, apresentava também, níveis elevados de ácido úrico (VR: 2,5-7,2 mg/dl). A concentração média de albumina obtida nestes pacientes foi de  $2,9 \pm 0,75$  g/dl. Já no que diz respeito aos distúrbios eletrolíticos, verificou-se que 61,9% dos pacientes apresentava hipocalcemia (VR=8,5-10,5 mg/dL), 59,1% dos pacientes apresentava normonatremia (VR:135-155 mEq/L), 60,4% dos pacientes apresentava normocaliemia (VR:3,5-5,5 mEq/L), 71,8% dos pacientes apresentava hiperfosfatemia (VR:2,5-5,0 mg/dL), 52,6% dos pacientes apresentava hipermagnesemia (VR:1,8-2,5 mg/dL) e 51,1% dos pacientes apresentava normocloremia (VR:98-107 mEq/L).(131)

No estudo desenvolvido por Pereira *et al.* (2022) (106), em Campina Grande no Brasil, foi avaliado o perfil bioquímico de 127 pacientes com DRC. Os participantes apresentaram idades compreendidas entre os 30 e os 99 anos e 74% destes eram do sexo feminino. Os parâmetros bioquímicos avaliados foram a creatinina, a ureia, o ácido

úrico, a *clearance* de creatinina, a TFG estimada, a proteinúria, a microalbuminúria, a ferritina, o Ca, o Na, o K, o P, e o Fe sérico. Não há informação relativa à realização de qualquer tipo de TSR.(106)

Os resultados obtidos revelaram que 73% dos pacientes apresentou um valor de creatinina alterado; 67% dos pacientes apresentou um valor de ureia alterado; 63% dos pacientes apresentou um valor de ácido úrico normal; 97% dos pacientes apresentou a *clearance* de creatinina alterada; 97% dos pacientes apresentou a TFG estimada diminuída; 55% dos pacientes apresentou normoproteinúria; 80% dos pacientes apresentou uma microalbuminúria normal; 61% apresentou um valor de ferritina alterado; 86% apresentou normocalemia; 88% apresentou normonatremia; 93% apresentou normocaliemia; 80% apresentou normofosfatemia e 100% apresentou um valor de Fe sérico normal.(106)

Com base nos dados apresentados pelos sete trabalhos analisados (Quadro 11.2), foi possível verificar que a SCr é o parâmetro bioquímico que mais se encontra alterado em todos os estudos. Para além disso, observou-se, também, uma diminuição da concentração sérica de Hb em todos os estudos em que este parâmetro foi avaliado.

**Quadro 11.2- Tabela síntese dos resultados das concentrações séricas, obtidas em mais de 50% dos pacientes, nos diferentes estudos analisados.**

TSR-Terapia de substituição renal; NI-Não há informação; HD-Hemodialise; + -Concentração sérica aumentada; – -Concentração sérica diminuída; SGOT- *serum glutamate-oxaloacetate transaminase*; SGPT- *serum glutamate-pyruvate transaminase*;

	Estudo						
	Junior et al. (126)	Merzah et al. (127)	Coelho et al. (128)	Fernando et al. (129)	Lima et al. (130)	Mehmood et al. (131)	Pereira et al. (106)
Nº de pacientes	60	50	52	119	16	612	127
Idade (anos)	52 ± 16,41	[20-60]	[41-60]	51	[25-85]	48,6	[30-99]
Sexo ♂ (%)	70%	58%	50%	81,5%	50%	57,5%	26%
TSR	HD	NI	HD	Não	HD	NI	NI
Parâmetro bioquímico	Concentração sérica						
Ureia		+	-	Normal	NI	+	Alterada
Creatinina	Alterada	+	+	+	NI	+	Alterada
Ácido úrico				Normal	NI	+	Normal
Cálcio			Normal	Normal	Normal	-	Normal
Fósforo			-	Normal	NI	+	Normal
Magnésio				Normal		+	

**Quadro 11.2- Continuação**

Amilase				+			
SGOT/SGPT				+			
Fosfatase alcalina				+			
Vitamina D				-			
Hemoglobina Glicada				+			
Hemoglobina			-	-	-		
Osmolalidade sérica				+			
Potássio			Normal	Normal	+	Normal	Normal
Hematócrito					-		
<i>Clearance</i> de creatinina							Alterada
TFG estimada							Alterada
Ferritina				Normal			Alterada

Dado que a creatinina é um marcador de filtração glomerular frequentemente utilizado para estimar a TFG, e este parâmetro bioquímico encontrava-se aumentado, em todos os estudos, é espectável que a TFG estimada também se encontre alterada na grande maioria dos pacientes analisados pelos diferentes artigos.

De acordo com estes dados, coloca-se em questão se estas alterações acima descritas representam uma alteração padrão no perfil bioquímico dos pacientes com DRC.

Os dados obtidos são insuficientes para que possam ser retiradas conclusões, uma vez que as amostras analisadas pelos diferentes estudos são muito reduzidas, os métodos utilizados para determinar os parâmetros bioquímicos não foram iguais em todos os estudos, os valores de referência utilizados pelos diferentes estudos não foram os mesmos, e não há informação completa a cerca das doenças concomitantes, da causa da DRC, da medicação diária que o paciente faz uso, entre outras limitações.

Dessa forma, seria importante a realização de estudos com amostras de maior dimensão, com representação equitativa de ambos os sexos, com a utilização dos mesmos VR para avaliar os parâmetros bioquímicos e do mesmo critério para diagnosticar e determinar o estadio de DRC, com a avaliação de um grande número de parâmetros bioquímicos, inclusive os biomarcadores renais promissores nas doenças renais e a integração de todas as outras limitações existentes.

Seria assim possível obter mais informações sobre as alterações do perfil bioquímico que são espectáveis encontrar nos doentes renais, quais as que merecem mais atenção por parte dos profissionais de saúde e, quais as alterações que se mantêm mesmo quando a doença está estável.

## 12 Conclusão

As diferentes doenças renais (DR) são condições de saúde complexas que podem resultar de várias causas, manifestar-se de diferentes formas e apresentar diversas complicações. A avaliação do perfil bioquímico de um paciente evidencia uma série de anormalidades que podem estar presentes durante a DR. Essas anormalidades incluem, na generalidade dos casos, níveis elevados de creatinina, albumina e outros biomarcadores que indicam que a função renal está comprometida. Além disso, as complicações associadas à DRC, como a anemia, os distúrbios minerais e ósseos, a hiperlipidemia entre outras, provocam também alterações no perfil bioquímico do paciente. Por esse motivo, a avaliação do perfil bioquímico é fundamental para a identificação, acompanhamento e determinação da terapêutica a instituir durante a ocorrência de uma DR.

Com o objetivo de realizar o diagnóstico das DR em fases mais precoces da doença, surgiu a necessidade da pesquisa de novos biomarcadores. Atualmente, existem vários biomarcadores promissores em estudo, como é o caso da KIM-1, NGAL, L-FABP, entre muitos outros, que têm o potencial de fornecer informações valiosas no que diz respeito à identificação da doença, à sua evolução e ao prognóstico do doente. No entanto, é importante salientar que esses biomarcadores ainda não são muito utilizados na prática clínica. Contudo, o seu desenvolvimento e a respetiva validação é uma área em estudo que apresenta enorme progresso e que pode vir, no futuro, a revolucionar o diagnóstico e o tratamento das DR.

Para compreender completamente as alterações do perfil bioquímico dos DR, melhorar a identificação da doença e o seu tratamento, são necessários mais estudos. Essas pesquisas devem incluir amostras mais representativas da população, considerando as diferentes etiologias que originam a DR, as diferentes complicações da doença, as diferentes características populacionais, e a análise de um maior número de biomarcadores. Uma abordagem mais abrangente acarretará diversas vantagens: aprofundar o conhecimento sobre a doença, permitir uma melhor interpretação das alterações registadas no perfil bioquímico, comuns nesta doença e as menos típicas, merecendo por isso mais atenção, e identificar novos biomarcadores que melhorem a precisão do diagnóstico e do prognóstico. Consequentemente, irá melhorar a

identificação precoce da DR, tendo como resultado final a diminuição do número de casos de doença com elevada gravidade.

No mesmo sentido, a inclusão do farmacêutico na equipa multidisciplinar de tratamento, embora necessite de um aprofundar do tipo de intervenção, parece também contribuir para a melhoria dos resultados clínicos, para uma subsequente redução da gravidade e do número de eventos adversos sentidos pelos doentes renais.

Em suma, a avaliação do perfil bioquímico é fundamental na identificação e no acompanhamento das DR, ao passo que a pesquisa de novos biomarcadores permite, no futuro, obter diagnósticos precoces e prognósticos com maior precisão. Apesar disso, ainda há um longo caminho a percorrer antes da sua implementação generalizada na prática clínica.

Continuar a investigar o perfil bioquímico dos doentes renais é essencial para avançar na compreensão e no tratamento deste problema de saúde pública que afeta um grande número de pessoas.

### 13 Referências Bibliográficas

1. Vinhas J, Aires I, Batista C, Branco P, Brandão J, Nogueira R, et al. RENA Study: Cross-Sectional Study to Evaluate CKD Prevalence in Portugal. *Nephron*. 1 de 2020;144(10):479–87. [Acesso a: 25 janeiro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32810846/>
2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements* (2011). 2022; 12(1):7-11. [Acesso a: 23 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9073222/>
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1-150.
4. Vaidya SR, Aeddula NR. *Chronic Renal Failure*. Treasure Island. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571025/>
5. Mizdrak M, Kumrić M, Kurir TT, Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *Journal of Personalized Medicine*. 2022; 12(4): 548. [Acesso a: 11 fevereiro 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9025702/>
6. Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annual Review Physiology*. 2019;81:309–333. [Acesso a: 10 Janeiro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30742783/>
7. Ammirati AL. Chronic kidney disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66:3–9. [Acesso a: 9 Dezembro 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31939529/>
8. Seeley R., Stephens T., Tate P. *Anatomia & fisiologia*. 6ª ed. Loures. LUSOCIÊNCIA. 2005
9. Khanna R. Clinical Presentation & Management of Glomerular Diseases: Hematuria, Nephritic & Nephrotic Syndrome. *Missouri Medicine*. 2011; 108(1): 33-6. [Acesso a: 9 Abril 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6188440/>
10. Beck LH., Salant DJ. Glomerular and Tubulointerstitial Diseases. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2008; 35(2): 265–96. [Acesso a: 18 Maio 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18486716/>
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138.
12. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*. 2017;13(4):241–57. [Acesso a: 14 Dezembro 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28239173/>

13. Chen TK., Knicely DH., Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019; 322(13): 1294–1304. [Acesso a: 13 Abril 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573641/>
14. Porth CM., Matfin G. Lippincott Williams & Wilkins- Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. 8ª ed. América do Norte. thePoint. 2008
15. Meola M., Samoni S., Petrucci I., Ronco C. Clinical Scenarios in Acute Kidney Injury: Post-Renal Acute Kidney Injury. *Contributions to Nephrology*. 2016; 188:64–8. [Acesso a: 16 Março 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170168/>
16. Nunes TF., Brunetta DM., Leal CM., Pisi PCB., Roriz-Filho JS. Acute renal failure. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2010; 43(3): 272-82. [Acesso a: 21 Fevereiro 2023]. Disponível em: <http://www.fmrp.usp.br/revista>
17. Chávez-Iñiguez JS., Navarro-Gallardo GJ., Medina-González R., Alcantar-Vallin L., García-García G. Acute kidney injury caused by obstructive nephropathy. *International Journal of Nephrology*. 2020; 2020:10. [Acesso a: 21 Março 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7719507/>
18. Waikar S.S., Bonventre J.V. Lesão renal aguda. Jameson J, Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S-L, Longo D.L., Loscalzo J. Harrison- Princípios de Medicina Interna. 20ª ed. McGraw Hill. 2018
19. Bernardo J., Gonçalves J., Gameiro J., Oliveira J., Marques F., Duarte I., et al. The impact of transient and persistent acute kidney injury in hospital mortality in COVID-19 patients. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2021; 44(3): 310-320. [Acesso a: 19 Maio 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34874052/>
20. Levey AS., Becker C., Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: A systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015; 313(8): 837–46. [Acesso a: 5 Maio 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25710660/>
21. Kellum JA., Sileanu FE., Murugan R., Lucko N., Shaw AD., Clermont G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015; 26(9): 2231–8. [Acesso a: 23 Janeiro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25568178/>
22. Neyra JA., Chawla LS. Acute Kidney Disease to Chronic Kidney Disease. *Critical Care Clinics*. 2021; 37(2): 453-474. [Acesso a: 22 de Fevereiro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33752866/>
23. Lameire NH., Levin A., Kellum JA., Cheung M., Jadoul M., Winkelmayer WC., et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*. 2021; 100(3): 516–526. [Acesso a: 24 de Abril 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34252450/>

24. Levey AS. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. *Nephron*. S. 2021. 146(3): 302-305. [Acesso a: 21 de Abril 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34167119/>
25. Su CC., Chen JY., Chen SY., Shiao CC., Neyra JA., Matsuura R., et al. Outcomes associated with acute kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023; 55. [Acesso a: 29 de Março 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36531983/>
26. Alfano G., Perrone R., Fontana F., Ligabue G., Giovannella S., Ferrari A., et al. Rethinking Chronic Kidney Disease in the Aging Population. *Life*. 2022; 12(11). [Acesso a: 9 de Maio 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36362879/>
27. Glassock RJ., Rule AD. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2016; 134(1): 25-9. [Acesso a: 5 de Maio 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050529/>
28. Delanaye P., Jager KJ., Bökenkamp A., Christensson A., Dubourg L., Eriksen BO., et al. CKD: A call for an age-adapted definition. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019; 30(10): 1785–805. [Acesso a: 9 de Maio 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31506289/>
29. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: An update. *Kidney International Supplements*. 2013; 3(4): 368–371. [Acesso a: 29 de Maio 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089662/>
30. O’Sullivan ED., Hughes J., Ferenbach DA. Renal aging: Causes and consequences. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 28(2) : 407–420. [Acesso a: 14 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143966/>
31. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., Li Z., Naicker S., Plattner B., et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013; 382(9888): 260-72. [Acesso a: 4 de Julho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727169/>
32. George C., Yako YY., Okpechi IG., Matsha TE., Kaze Folefack FJ., Kengne AP. An African perspective on the genetic risk of chronic kidney disease: A systematic review. *BMC Medical Genetics*. 2018; 19(1): 187. [Acesso a: 2 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30340464/>
33. Kang JS., Lee SJ., Lee JH., Kim JH., Son SS., Cha SK., et al. Angiotensin II-mediated MYH9 downregulation causes structural and functional podocyte injury in diabetic kidney disease. *Scientific Reports*. 2019; 9(1). [Acesso a: 16 de Junho 2023]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-44194-3>
34. Foster MC., Coresh J., Fornage M., Astor BC., Grams M., Franceschini N., et al. APOL1 variants associate with increased risk of CKD among African Americans. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013; 24(9): 1484–91. [Acesso a: 6 de Junho 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3752955/>

35. Ma L., Divers J., Freedman BI. Mechanisms of Injury in APOL1 -associated Kidney Disease. *Transplantation*. 2019; 103(3): 487–92. [Acesso a: 5 de Junho 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6226011/>
36. Peralta CA., Bibbins-Domingo K., Vittinghoff E., Lin F., Fornage M., Kopp JB., et al. APOL1 genotype and race differences in incident albuminuria and renal function decline. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;27(3):887–893. [Acesso a: 5 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180129/>
37. Sarkar T., Singh NP., Kar P., Husain SA., Kapoor S., Pollipalli SK., et al. Does angiotensin-converting enzyme-1 (ACE-1) gene polymorphism lead to chronic kidney disease among hypertensive patients?. *Renal Failure*. 2016; 38(5): 765–769. [Acesso a: 15 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050505/>
38. Tripathi G., Sharma RK., Baburaj VP., Sankhwar SN., Jafar T., Agrawal S. Genetic risk factors for renal failure among North Indian ESRD patients. *Clinical Biochemistry*. 2008; 41(7–8): 525–531. [Acesso a: 15 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242170/>
39. Tripathi G., Dharmani P., Khan F., Sharma RK., Pandirikkal V., Agrawal S. High prevalence of ACE DD genotype among north Indian end stage renal disease patients. *BMC Nephrology*. 2006; 7: 15. [Acesso a: 15 de Junho 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1626448/>
40. Shanmuganathan R., Kumaresan R., Giri P. Prevalence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism in South Indian population with hypertension and chronic kidney disease. *Journal Postgraduate Medicine*. 2015; 61(4): 230–234. [Acesso a: 15 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26440392/>
41. Schaeffer C., Devuyst O., Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annual Review of Physiology*. 2021; 83:477–501. [Acesso a: 15 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33566673/>
42. Devuyst O., Bochud M. Uromodulin, kidney function, cardiovascular disease, and mortality. *Kidney International*. 2015; 88(5): 944–946. [Acesso a: 15 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579681/>
43. Eckardt KU., Alper SL., Antignac C., Bleyer AJ., Chauveau D., Dahan K., et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: Diagnosis, classification, and management - A KDIGO consensus report. *Kidney International*. 2015; 88(4): 676–683. [Acesso a: 16 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25738250/>
44. Naik RP., Derebail VK., Grams ME., Franceschini N., Auer PL., Peloso GM., et al. Association of sickle cell trait with chronic kidney disease and Albuminuria in African Americans. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2014; 312(20): 2115–2125. [Acesso a: 2 de Junho 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356116/>

45. Obadina M., Wilson S., Derebail VK., Little J. Emerging Therapies and Advances in Sickle Cell Disease with a Focus on Renal Manifestations. *Kidney360*. 2023; 4(7): 997–1005. [Acesso a: 16 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37254256/>
46. Maurício L., Ribeiro S., Santos L., Miranda DB. Predictors associated with sickle cell nephropathy: a systematic review. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2021; 67(2): 313–7. [Acesso a: 16 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406259/>
47. Khamees I., Ata F., Choudry H., Soliman AT., Sanctis V., Yassin MA. Manifestations of HbSE sickle cell disease: a systematic review. *Journal of Translational Medicine*. 2021; 19(1): 262. [Acesso a: 16 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34134694/>
48. Gomes AM., Lopes D., Almeida C., Santos S., Malheiro J., Lousa I., et al. Potential Renal Damage Biomarkers in Alport Syndrome—A Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(13): 7276. [Acesso a: 16 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35806283/>
49. Battaglia Y., Bulighin F., Zerbinati L., Vitturi N., Marchi G., Carraro G. Dapaglifozin on Albuminuria in Chronic Kidney Disease Patients with Fabry Disease: The DEFY Study Design and Protocol. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(11): 3689. [Acesso a: 16 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37297884/>
50. Li X., Li W., Li Y., Dong C., Zhu P. The safety and efficacy of tolvaptan in the treatment of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nefrologia*. 2023; [Acesso a: 16 de Junho 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.04.002>
51. Grams ME., Rebholz CM., Chen Y., Rawlings AM., Estrella MM., Selvin E., et al. Race, APOL1 risk, and EGFR decline in the general population. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016; 27(9): 2842–2850. [Acesso a: 2 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966015/>
52. Satko SG., Freedman BI. The importance of family history on the development of renal disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2004; 13(3): 337–341. [Acesso a: 14 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15073494/>
53. Stern-Zimmer M., Calderon-Margalit R., Skorecki K., Vivante A. Childhood risk factors for adulthood chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2021. 36(6): 1387–1396. [Acesso a: 5 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32500249/>
54. Grillo MA., Mariani G., Ferraris JR. Prematurity and Low Birth Weight in Neonates as a Risk Factor for Obesity, Hypertension, and Chronic Kidney Disease in Pediatric and Adult Age. *Frontiers in Medicine*. 2022. 8, 769734. [Acesso a: 15 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35186967/>

55. Minuth WW. In Search of Imprints Left by the Impairment of Nephrogenesis. *Cells Tissues Organs*. 2019. 207(2): 69–82. [Acesso a: 14 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31671422/>
56. Forbes JM., Thorburn DR. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2018. 14: 291–312. [Acesso a: 6 de Junho 2023]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2018.9>
57. Kourtidou C., Tziomalos K. The Role of Histone Modifications in the Pathogenesis of Diabetic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(6): 6007. [Acesso a: 22 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36983082/>
58. Lin YC., Chang YH., Yang SY., Wu KD., Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018. 117(8): 662–675. [Acesso a: 23 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29486908/>
59. Alicic RZ., Rooney MT., Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 12(12): 2032–2045. [Acesso a: 23 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522654/>
60. Russo E., Bussalino E., Macciò L., Verzola D., Saio M., Esposito P., et al. Non-Haemodynamic Mechanisms Underlying Hypertension-Associated Damage in Target Kidney Components. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. 24(11): 9422. [Acesso a: 24 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37298378/>
61. Bidani AK., Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: Implications for therapy. *Hypertension*. 2004. 44(5): 595–601. [Acesso a: 24 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15452024/>
62. Chang AR., Grams ME., Ballew SH., Bilo H., Correa A., Evans M., et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: Meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ*. 2019; 364. [Acesso a: 1 de Junho 2023]. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/364/bmj.k5301>
63. Whaley-Connell A., Sowers JR. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets. *Kidney International*. 2017; 92(2): 313–323. [Acesso a: 19 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28341271/>
64. Hamdi AF., Fawzy A., Abuhelaiqa E., Asim M., Nuaman A., Ashur A., et al. Risk factors associated with chronic kidney disease progression: Long-term retrospective analysis from Qatar. *Qatar Medical Journal*. 2022; 2022(4):57. [Acesso a: 1 de Junho 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.5339/qmj.2022.57>
65. Xu X., Nie S., Ding H., Hou FF. Environmental pollution and kidney diseases. *Nature Reviews Nephrology*. 2018; 14: 313–324. [Acesso a: 5 de Junho 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.11>

66. Hui L., Benca R. The Bidirectional Relationship Between Obstructive Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021; 30(9): 105652. [Acesso a: 31 de Maio 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608118/>
67. Lin CH., Perger E., Lyons OD. Obstructive sleep apnea and chronic kidney disease. *Current Opinion in pulmonary medicine*. 2018; 24(6): 549–554. [Acesso a: 31 de Maio 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30239379/>
68. Baciú SF., Mesaroş AS., Kacso IM. Chronic Kidney Disease and Periodontitis Interplay—A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023. 20(2): 1298. [Acesso a: 21 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36674052/>
69. Serni L., Caroti L., Barbato L., Nieri M., Serni S., Cirami CL., et al. Association between chronic kidney disease and periodontitis. A systematic review and metanalysis. *Oral Diseases*. 2023; 25(2), 385–402. [Acesso a: 21 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377446/>
70. Tsai HJ., Wu PY., Huang JC., Chen SC. Environmental pollution and chronic kidney disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2021; 18(5): 1121–1129. [Acesso a: 5 de Junho 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7847614/>
71. Chapman E., Haby MM., Illanes E., Sanchez-Viamonte J., Elias V., Reveiz L. Risk factors for chronic kidney disease of non-traditional causes: A systematic review. *Pan American Journal of Public Health*. 2020; 43. [Acesso a: 6 de Junho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093259/>
72. Banerjee T., Crews D., Wesson DE., Dharmarajan S., Saran R., Ríos Burrows N., et al. Food Insecurity, CKD, and Subsequent ESRD in US Adults. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017; 70(1): 38–47. [Acesso a: 30 de Maio 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765854/>
73. Dépret F., Hollinger A., Cariou A., Deye N., Vieillard-Baron A., Fournier MC., et al. Incidence and outcome of subclinical acute kidney injury using penkid in critically ill patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020; 202(6): 822–829. [Acesso a: 13 de Abril 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32516543/>
74. Gomes BM., Mastroianni KG., Kelmer MG, Pedro S. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2011; 33(1). [Acesso a: 4 de Agosto 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000100013>
75. Kidney Health Australia 2020. Your kidneys. Australia. Kidney Health Australia. 2020. [Acesso a: 12 de Julho 2023]. Disponível em: <https://kidney.org.au/your-kidneys>
76. Lopes EMG. CUIDADOS FARMACÊUTICOS EM DOENTES CRÓNICOS – INSUFICIÊNCIA RENAL. [Porto]: Universidade Fernando Pessoa; 2015.

77. Romagnani P., Remuzzi G., Glassock R., Levin A., Jager KJ., Tonelli M., et al. Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017. 3: 17088 [Acesso a: 11 de Julho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168475/>
78. Chronic Kidney Disease (CKD) Management in Primary Care. 4.<sup>a</sup> ed. *Kidney Health Australia*, Melbourne, 2020. 3–81. Disponível em: [www.kidney.org.au](http://www.kidney.org.au)
79. Póvoa ASC. *Qualidade de Vida dos doentes submetidos a tratamento de Hemodiálise*. [Santarém]: Instituto Politécnico de Santarém; 2022.
80. Yan MT., Chao C Ter., Lin SH. Chronic kidney disease: Strategies to retard progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 22(18): 10084. [Acesso a: 12 de Julho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34576247/>
81. Gordino SM. *Epidemiologia da insuficiência renal crónica e anemia associada em adultos*. [Lisboa]: Faculdade de ciências; 2019.
82. Waheed Y., Yang F., Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2021; 36(6): 1281–1293. [Acesso a: 24 de Julho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045808/>
83. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl*. 2012; 2: 279–335
84. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1–S87.
85. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7:1–59.
86. Vieira J. Laboratory diagnosis and follow-up in osteometabolic diseases. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2007; 43(2): 75–82. [Acesso a: 24 de Julho 2023]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ibpml/a/nkRrhJwZGQgDn5kHfchtNdC/abstract/?lang=en>
87. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl*. 2013; 3: 259–305.
88. Sanchez JJ., Thompson J., Scott DA., Evans R., Rao N., Sörstadius E., et al. Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Advances in Therapy*. 2022; 39 (1): 193–220. [Acesso a: 12 de Julho 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34881414/>

89. Sousa M., Almeida C., Marchão N., Godinho I., Lopes J., Gameiro J. SGLT-2 Inhibitors and Renal Outcomes in Non-Diabetic Patients: A Systematic Review. Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension. 2023; 37(1). [Acesso a: 29 de Julho 2023]. Disponível em: <https://spnefro.pt/doi/1a04465e-62e7-4027-a6ec-4aa67429960e/8b1cf61e-69e1-4c65-8346-702d02560187>
90. Peng S., He J., Huang J., Lun L., Zeng J., Zeng S., et al. Self-management interventions for chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. BMC Nephrology. 2019; 20(1). [Acesso a: 11 de Julho 2023]. Disponível em: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1309-y>
91. Associação Portuguesa de Insuficientes Renais. Tratamento. [Portugal]. APIR 2016-2022. [Acesso a: 3 de Agosto 2023]. Disponível em: <https://www.apir.org.pt/tratamento/>
92. Eckardt KU., Bansal N., Coresh J., Evans M., Grams ME., Herzog CA., et al. Improving the prognosis of patients with severely decreased glomerular filtration rate (CKD G4+): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney International. 2018; 93(6): 1281–1292. [Acesso a: 29 de Maio 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656903/>
93. Direção Geral da Saúde. Norma nº 017/2011-Tratamento Conservador Médico da Insuficiência Renal Crónica Estádio 5. Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2012
94. Associação Portuguesa de Insuficientes Renais. Transplante Renal. [Portugal]. APIR 2016-2022. [Acesso a: 3 de Agosto 2023]. Disponível em: <https://www.apir.org.pt/tratamento/transplante-renal/>
95. General & Family Medicine. Diseases and Conditions of the Urinary System. 2017. [Acesso a: 28 de Agosto 2023] Disponível em: <https://basicmedicalkey.com/diseases-and-conditions-of-the-urinary-system/>
96. Associação Portuguesa de Insuficientes Renais. Hemodiálise. [Portugal]. APIR 2016-2022. [Acesso a: 3 de Agosto 2023]. Disponível em: <https://www.apir.org.pt/tratamento/hemodialise/>
97. Associação Portuguesa de Insuficientes Renais. Diálise Peritoneal. [Portugal]. APIR 2016-2022. [Acesso a: 3 de Agosto 2023]. Disponível em: <https://www.apir.org.pt/tratamento/dialise-peritoneal/>
98. Enfermagem Ilustrada. Dialise peritoneal. 2014. Acesso a: 17 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://enfermagemilustrada.com/dialise-peritoneal-dp/>
99. Uchida J, Kosoku A, Naganuma T, Tanaka T, Nakatani T. Latest insights on ABO-incompatible living-donor renal transplantation. International Journal of Urology. 2020; 27(1): 30–38. [Acesso a: 1 de Agosto 2023] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004137/>
100. Associação Portuguesa de Insuficientes Renais. Tratamento Conservador. [Portugal]. APIR 2016-2022. [Acesso a: 3 de Agosto 2023]. Disponível em: <https://www.apir.org.pt/tratamento/tratamento-conservador/>

101. Ordem dos Médicos- Colégio de Especialidade de Nefrologia. Manual de Boas Práticas de Diálise Crónica da Ordem dos Médicos. Edição 2017.
102. Raiisi FA., Stewart D., Fernandez-Llimos F., Salgado TM., Mohamed MF., Cunningham S. Clinical pharmacy practice in the care of Chronic Kidney Disease patients: a systematic review. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2019; 41(3) : 630–666. [Acesso a: 18 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30963447/>
103. Khokhar A., Khan YH., Mallhi TH., Khan HM., Alotaibi NH., Alzarea AI., et al. Effectiveness of pharmacist intervention model for chronic kidney disease patients; a prospective comparative study. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2020. 42(2); 625–634. [Acesso a: 18 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026352/>
104. Tesfaye WH., Castelino RL., Wimmer BC., Zaidi STR. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *International Journal of Clinical Practice*. 2017. 71(1). [Acesso a: 19 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544106/>
105. Sridharan K. Chronic kidney disease mineral and bone disorder: A guide for general practice. *Australian Journal of General Practice*. 2023; 52(1–2): 52-57. [Acesso a: 8 de Agosto 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36796773/>
106. Pereira HS., Medeiros GR., Silva PMF., Santos CA. PACIENTES RENAIIS CRÓNICOS: ESTUDO DOS MARCADORES BIOQUÍMICOS. Novas diretrizes frente ao envelhecimento: diversidades, cuidados, inclusão e visibilidade. 2022. [Acesso a: 6 de Agosto 2023]. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/81946>
107. Bidin MZ., Shah AM., Stanslas J., Lim CTS. Blood and urine biomarkers in chronic kidney disease: An update. *Clinica Chimica Acta*. 2019; 495: 239–250. [Acesso a: 24 de Agosto 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31009602/>
108. Krstic D., Tomic N., Radosavljevic B., Avramovic N., Dragutinovic V., Skodric SR., et al. Biochemical Markers of Renal Function. *Current Medicinal Chemistry*. 2016; 23(19): 2018–2040. [Acesso a: 24 de Agosto 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769095/>
109. Lopez-Giacoman S., Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World Journal of Nephrology*. 2015; 4(1): 57-73. [Acesso a: 25 de Agosto 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25664247/>
110. Fassett RG., Venuthurupalli SK., Gobe GC., Coombes JS., Cooper MA., Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: A review. *Kidney International*. 2011; 80(8): 806–821. [Acesso a: 25 de Agosto 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21697815/>

111. Vanmassenhove J., Van Biesen W., Vanholder R., Lameire N. Subclinical AKI: ready for primetime in clinical practice? . *Journal of Nephrology*. 2019; 32(1): 9–16. [Acesso a: 13 de Abril 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523562/>
112. Haase M., Kellum JA., Ronco C. Subclinical AKI - An emerging syndrome with important consequences. *Nature Reviews Nephrology*. 2012; 8 (12): 735–9. [Acesso a: 21 de Abril 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23007617/>
113. Koyner JL. Subclinical Acute Kidney Injury Is Acute Kidney Injury and Should Not Be Ignored. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020; 202(6): 786-787. [Acesso a: 13 de Abril 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7491389/>
114. Silva-Aguiar RP., Teixeira DE., Peres RAS., Peruchetti DB., Gomes CP., Schmaier AH., et al. Subclinical Acute Kidney Injury in COVID-19: Possible Mechanisms and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(22): 14193. [Acesso a: 13 de Abril 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9693299/>
115. Ostermann M., Zarbock A., Goldstein S., Kashani K., Macedo E., Murugan R., et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Network Open*. 2020; 3(10): e2019209. [Acesso a: 25 de Abril 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33021646/>
116. Ferguson TW., Komenda P., Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2015; 24(3): 295–300. [Acesso a: 8 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066476/>
117. Molitoris BA., Sandoval RM., Yadav SPS., Wagner MC. ALBUMIN UPTAKE AND PROCESSING BY THE PROXIMAL TUBULE: PHYSIOLOGICAL, PATHOLOGICAL, AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS. *Physiological Reviews*. American Physiological Society. 2022; 102(4): 1625–1667. [Acesso a: 9 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35378997/>
118. Jha JC., Jandeleit-Dahm KAM., Cooper ME. New insights into the use of biomarkers of diabetic nephropathy. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2014; 21(3): 318-26. [Acesso a: 10 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24780461/>
119. Seki M., Nakayama M., Sakoh T., Yoshitomi R., Fukui A., Katafuchi E., et al. Blood urea nitrogen is independently associated with renal outcomes in Japanese patients with stage 3-5 chronic kidney disease: A prospective observational study. *BMC Nephrol*. 2019; 20(1):115. [Acesso a: 10 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30940101/>
120. Raimann JG., Riella MC., Levin NW. International Society of Nephrology's Oby25 initiative (zero preventable deaths from acute kidney injury by 2025): Focus on

- diagnosis of acute kidney injury in low-income countries. *Clinical Kidney Journal*. 2018; 11(1): 12–9. [Acesso a: 10 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29423195/>
121. Argyropoulos CP., Chen SS., Ng YH., Roumelioti ME., Shaffi K., Singh PP., et al. Rediscovering Beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Frontiers in Medicine*. 2017; 4: 17. [Acesso a: 12 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2017.00073/full>
  122. Sivanathan PC., Ooi KS., Mohammad Haniff MAS., Ahmadipour M., Dee CF., Mokhtar NM., et al. Lifting the Veil: Characteristics, Clinical Significance, and Application of  $\beta$ -2-Microglobulin as Biomarkers and Its Detection with Biosensors. *ACS Biomaterials Science and Engineering*. 2022; 8: 3142–61. [Acesso a: 12 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35848712/>
  123. Kamijo-Ikemori A., Ichikawa D., Matsui K., Yokoyama T., Sugaya T., Kimura K. Urinary L-type fatty acid binding protein (L-FABP) as a new urinary biomarker promulgated by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. *The Official of Japanese Society Laboratory Medicine*. 2013;61(7):635–40. [Acesso a: 12 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24205707/>
  124. Amatruda JG., Estrella MM., Garg AX., Thiessen-Philbrook H., McArthur E., Coca SG., et al. Urine Alpha-1-Microglobulin Levels and Acute Kidney Injury, Mortality, and Cardiovascular Events following Cardiac Surgery. *American Journal of Nephrology*. 2021; 52(8): 673–683. [Acesso a: 12 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34515046/>
  125. Penders J., Delanghe JR. Alpha 1-microglobulin: Clinical laboratory aspects and applications. *Clinica Chimica Acta*. 2004; 346(2): 107–118. [Acesso a: 12 de Setembro 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15256311/>
  126. Junior CSS., Costa VVL., Andrade RS., Figueira MS., Araújo JM. Avaliação do perfil bioquímico de pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*. 2013; 28(4): 269–274. [Acesso a: 6 de Agosto 2023]. Disponível em: <http://www.braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2016/12/03-Avaliacao-do-perfil-bioquimico.pdf>
  127. Merzah KS., Hasson SF. The Biochemical Changes in Patients with Chronic Renal Failure. *International Journal of Pharma Medicine na Biological Sciences*. 2015; 4(1). [Acesso a: 6 de Agosto 2023]. Disponível em: <http://www.ijpmbbs.com/uploadfile/2015/0427/20150427055327735.pdf>
  128. Coelho P., Gomes F., Neves C., Alves N. PERFIL DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE. *Ágora*. 2018; 3(1). [Acesso a: 6 de Agosto 2023]. Disponível em: <https://www.fasar.com.br/revista/index.php/agora/article/view/55>
  129. Fernando BNTW., Sudeshika TSH., Hettiarachchi TW., Badurdeen Z., Abeysekara TDJ., Abeyundara HTK., et al. Evaluation of biochemical profile of Chronic Kidney Disease of uncertain etiology in Sri Lanka. *PLoS One*. 2020; 15(5): e0232522.

[Acesso a: 6 de Agosto 2023]. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32365131/>

130. Lima R., Lima M., Lima L., Soares M., Medeiros A., Nasserela J., et al. HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PROFILE OF CHRONIC KIDNEY PATIENTS UNDER HEMODIALYTIC TREATMENT. *DêCiência em foco*. 2020; 2526-5946; 4(1): 132-139. [Acesso a: 15 de Setembro 2023].
131. Mehmood HR., Khan Z., Jahangir HMS., Hussain A., Elahi A., Askari SMH. Assessment of serum biochemical derangements and associated risk factors of chronic kidney disease. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2022; 17(3): 376–383. [Acesso a: 6 de Agosto 2023]. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9170744/>
132. Sugi MD., Joshi G., Maddu KK., Dahiya N., Menias CO. Imaging of renal transplant complications throughout the life of the allograft: Comprehensive multimodality review. *Radiographics*. Radiological Society of North America. 2019; 39: 1327–1355. [Acesso a: 20 de Setembro 2023] Disponível em:  
<https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/rg.2019190096>