

Eliete Margarida Guilherme Lopes

**CUIDADOS FARMACÊUTICOS EM DOENTES CRÓNICOS – INSUFICIÊNCIA
RENAL**



Faculdade de Ciências da Saúde

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Porto, 2015

Eliete Margarida Guilherme Lopes

**CUIDADOS FARMACÊUTICOS EM DOENTES CRÓNICOS – INSUFICIÊNCIA
RENAL**

Faculdade de Ciências da Saúde

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Porto, 2015

Eliete Margarida Guilherme Lopes

**CUIDADOS FARMACÊUTICOS EM DOENTES CRÓNICOS – INSUFICIÊNCIA
RENAL**

Trabalho de Conclusão de Ciclo de Estudos apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

(Eliete Margarida Guilherme Lopes)

RESUMO

As doenças crónicas não transmissíveis têm aumentado substancialmente ao longo dos últimos anos como resultado do aumento da população idosa e da esperança média de vida, contribuindo para elevadas taxas de mortalidade e morbidade ao nível mundial.

A insuficiência crónica renal é uma das doenças que mais problemas acarreta ao nível terapêutico em virtude das comorbilidades associadas e à necessidade de implementar um regime de politerapia.

O Farmacêutico, enquanto detentor de um conhecimento privilegiado das etapas de farmacocinética, a qual está geralmente alterada nestes doentes, pode constituir uma ferramenta eficaz nos cuidados e prevenção e acompanhamento dos transtornos causados pela insuficiência renal crónica, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos portadores desta doença.

A inclusão destes profissionais em equipas multidisciplinares que acompanhem o doente renal crónico, quer ao nível comunitário, quer ao nível hospitalar, pode ser um modelo de saúde a seguir, se se verificar existirem alterações significativas nos índices de mortalidade e morbidade associados com gestões terapêuticas.

ABSTRACT

Noncommunicable chronic diseases have increased substantially over the past few years as a result of an increase of the elderly population and average life expectancy, contributing to high rates of mortality and morbidity worldwide.

Chronic kidney disease is a disease that brings many problems to the therapeutic level due to the associated comorbidities and the polytherapy regimen.

The Pharmacist owns a privileged knowledge of the pharmacokinetics steps, which are often altered in these patients, though being an effective tool in the care, prevention and monitoring of disorders caused by chronic kidney disease, improving the prognosis and the quality of life of patients.

The inclusion of these professionals in multidisciplinary teams that accompany the patients with chronic kidney disease, whether at community level or in hospital, can be a role model of health, if there are significant changes in mortality and morbidity rates associated with therapeutic managements.

ABREVIATURAS

AINE – Anti-inflamatórios não esteroide

AINH - Anti-inflamatórios não hormonal

ARA – Antagonistas recetores da angiotensina

DCNT – Doenças crónicas não transmissíveis

ECA – Enzima conversora da angiotensina

eTFG – Taxa de filtração glomerular estimada

TFG – Taxa de filtração glomerular

AGRADECIMENTOS

A elaboração deste trabalho não teria sido tão gratificante sem aqueles que me ajudaram a realizá-lo. Por isso, agradeço toda a atenção e apoio aos meus pais, ao Paulo e a todos os meus amigos.

Agradeço à Professora Doutora Carla Martins Lopes pelo inegável profissionalismo, atenção, disponibilidade e paciência com que orientou este trabalho.

ÍNDICE GERAL

RESUMO _____	IV
ABSTRACT _____	V
ABREVIATURAS _____	VI
AGRADECIMENTOS _____	VII
ÍNDICE GERAL _____	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS _____	IX
ÍNDICE DE TABELAS _____	X
I. INTRODUÇÃO: _____	1
II. DESENVOLVIMENTO _____	4
1. O PROBLEMA DAS DOENÇAS CRÓNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS _____	4
1.1 DEFINIÇÃO E POSSÍVEIS CAUSAS _____	4
1.2 SITUAÇÃO ATUAL AO NÍVEL MUNDIAL E EM PORTUGAL _____	5
2. A DOENÇA RENAL CRÓNICA _____	9
2.1. SISTEMA RENAL E PATOLOGIAS QUE COMPROMETEM ESTA FUNÇÃO _____	9
2.2 CAUSAS DA INSUFICIÊNCIA RENAL E COMO SE MANIFESTA _____	11
2.3 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA _____	20
2.3.1. A importância da farmacocinética na insuficiência renal _____	20
2.3.2. Ajustes de dosagem e importância da monitorização farmacológica _____	26
2.4 TRATAMENTOS ATUAIS _____	31
2.5 SITUAÇÃO EM PORTUGAL E AO NÍVEL MUNDIAL _____	35
3. PAPEL DO FARMACÊUTICO NO CONTROLO E PREVENÇÃO DAS DOENÇAS CRÓNICAS _____	38
3.1 IMPORTÂNCIA NESTE TIPO DE DOENÇAS _____	38
3.2 SITUAÇÃO PARTICULAR DA DOENÇA CRÓNICA RENAL _____	40
4. CONTRIBUIÇÃO FUTURA DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DA DOENÇA CRÓNICA RENAL _____	43
III. CONCLUSÃO _____	47
IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Probabilidade estimada de morrer das principais doenças crónicas entre os 30 e 70 anos de idade, em 2012 (adaptado de OMS, 2014).	6
Figura 2. Distribuição percentual das diversas doenças crónicas a nível mundial (adaptado de OMS, 2014).	6
Figura 3. Proporção da mortalidade (% total de mortes em todas as idades e sexos) nas doenças crónicas em Portugal (adaptado de OMS, 2014).	8
Figura 4. Elementos constituintes de um nefrónio (adaptado de Paulino, 1995).	9
Figura 5. Contribuição de diversas patologias para a insuficiência renal em termos percentuais (adaptado de Durvasula e Himmelfarb, 2011).	11
Figura 6. Evolução de algumas comorbilidades da doença crónica renal (em %) ao longo dos vários estádios (adaptado de Ogletree, 2008).	20
Figura 7. Compartimentos percorridos pelo fármaco dentro do organismo antes de ser eliminado (adaptado de Olyaei e Bennet, 2007).	21
Figura 8. Filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular do fármaco no rim (adaptado de LaMattina e Golan, 2008).	25
Figura 9. Regiões com o maior número de insuficientes crónicos renais em fase terminal, assinalado a vermelho (adaptado de OMS).	37

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Manifestações clínicas da insuficiência renal em cada sistema (adaptado de Barros, 2005).	14
Tabela 2. Alterações dos valores de albumina e dos índices de albumina creatinina em caso de insuficiência renal em função do género (adaptado de International Society of Nephrology, 2012).	16
Tabela 3. Equações para estimar a TFG (Fonte: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2015).	17
Tabela 4. Descrição dos diversos estádios da insuficiência renal crónica com base na TFG e respetivas alterações clínicas (adaptado de The Renal Association, 2009).	18
Tabela 5. Alguns fármacos considerados nefrotóxicos (adaptado de Olyaei e Bennet, 2007).	22
Tabela 6. Fármacos com ligação proteica diminuída em doentes urémicos (adaptado de Olyaei e Bennet, 2007).	24
Tabela 7. Fármacos com metabolitos ativos ou tóxicos excretados através da função real (adaptado de Olyaei e Bennet, 2007).	26
Tabela 8. Fármacos com indicação para monitorização (adaptado de Ghiculescu, 2008)..	30

I. INTRODUÇÃO:

O envolvimento ativo do Farmacêutico em programas de saúde multidisciplinares, que incluem outros profissionais de saúde, tem permitido complementar funções neste âmbito, através dos seus conhecimentos no domínio dos Cuidados Farmacêuticos. Este envolvimento pressupõe um maior acompanhamento do doente e do processo farmacoterapêutico, visando cumprir, no exercício da profissão farmacêutica, as boas práticas de saúde (Valadares e Álvares, 2014).

O aumento do número de fármacos disponíveis e a sua maior complexidade justificam, por si só, uma necessidade maior da presença de um profissional com conhecimentos na área do medicamento. A mortalidade e a morbilidade associadas a uma utilização incorreta dos medicamentos tornam imprescindível um apoio, cada vez mais eficaz, por parte destes profissionais e uma participação mais ativa dos mesmos no acompanhamento dos doentes, quer ao nível comunitário, quer ao nível hospitalar. A dificuldade de acesso aos cuidados de saúde, especialmente pelas populações menos favorecidas, a menor acessibilidade aos médicos e a maior proximidade dos Farmacêuticos junto das populações, confere a estes profissionais de saúde uma maior capacidade de gerir a medicação do doente, bem como uma maior facilidade de fornecer a informação necessária para uma administração correta dos medicamentos e para a aquisição de hábitos de vida mais saudáveis. A promoção responsável do medicamento é de suma importância pois permite um aumento da eficácia terapêutica e uma diminuição de possíveis efeitos indesejáveis (Castel-Branco, 2013).

O aumento da população idosa associado a uma maior esperança de vida, aumentou a prevalência das doenças crónicas, que neste momento ultrapassam, ao nível mundial, as doenças agudas. As doenças crónicas, sendo geralmente incapacitantes, são acompanhadas de uma necessidade crescente de prestação de cuidados domiciliários (Iglésias-Ferreira e Mateus-Santos, 2011).

Perante o contexto da doença crónica atual, torna-se fundamental a aplicação prática do conceito de Cuidados Farmacêuticos com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos doentes e diminuir a morbilidade associada a estas doenças. Em Portugal, os Cuidados Farmacêuticos ficam, muitas vezes, aquém das necessidades dos doentes e o papel do

Farmacêutico neste campo está ainda subaproveitado. É fundamental que a prática dos Cuidados Farmacêuticos domiciliários esteja focada no relacionamento com os outros profissionais de saúde, através da coordenação de esforços entre o Farmacêutico e o enfermeiro ou o prestador de serviços domiciliários. Essa coordenação deve passar também pela relação do Farmacêutico com o médico que acompanha o doente (Iglésias-Ferreira e Mateus-Santos, 2011).

A revisão dos perfis farmacoterapêuticos, a realização de visitas domiciliárias (a pedido dos prestadores de serviços domiciliários) e a informação sobre os medicamentos (por exemplo, através da formação de enfermeiros), são aspetos que devem fazer parte do programa de acompanhamento do doente no âmbito dos cuidados de saúde. Esta nova abordagem por parte do Farmacêutico permite contribuir para uma diminuição dos diversos erros associados à medicação (e.g. prescrição, dispensa ou utilização do medicamento), bem como prevenir ou resolver resultados negativos associados com a medicação relacionados com a necessidade, a insegurança e a falta de eficácia (Comité de Consenso, 2007 citado por Iglésias-Ferreira e Mateus-Santos, 2011).

Inicialmente o Farmacêutico dispensava e manipulava os medicamentos mediante a prescrição do médico. Atualmente, o papel do Farmacêutico, como especialista no medicamento, é fundamental no acompanhamento do doente, devendo colocar em prática os seus conhecimentos sobre o medicamento para conseguir o máximo benefício do tratamento farmacológico com o mínimo de prejuízo. O Farmacêutico deve acompanhar a terapêutica, nomeadamente vigiando as tomas, as interações medicamentosas e, se necessário, fazer e/ou aconselhar o ajuste terapêutico. Em Portugal, é preciso que o Farmacêutico assuma uma atitude proactiva junto dos doentes, especialmente dos doentes crónicos, que têm de receber tratamento farmacológico durante longos períodos de tempo com necessidade permanente de ajustes na posologia. O Farmacêutico deve igualmente informar devidamente os doentes e integrar os seus conhecimentos com os de outros profissionais de saúde que os acompanham, com o objetivo de conseguir uma evolução positiva do quadro clínico e a melhor resposta terapêutica.

Os doentes com insuficiência renal crónica terminal tomam, em média, 12 medicamentos e apresentam, em média, 6 comorbilidades (Salgado *et al.*, 2012). Os

doentes que recebem um transplante renal apresentam igualmente um perfil farmacoterapêutico complexo, e a adesão à terapêutica imunossupressora é essencial para evitar a rejeição do enxerto, bem como os custos de saúde inerentes à não adesão. Em Portugal, o papel dos Farmacêuticos na assistência aos doentes com insuficiência renal crónica é ainda limitado (Salgado *et al.*, 2012; Belaiche *et al.*, 2012).

O objetivo deste trabalho foi estudar o papel que o profissional Farmacêutico deve adotar na assistência ao doente crónico, através da participação ativa no acompanhamento da terapêutica farmacológica, bem como avaliar a sua contribuição neste campo para a melhoria na evolução do prognóstico destes doentes. Para este estudo realizou-se uma revisão da literatura através da pesquisa em diferentes motores de busca como a b-on, pubmed, science direct. O período temporal considerado para a pesquisa foi o novo milénio.

Durante a pesquisa utilizaram-se diferentes palavras-chave como: cuidados farmacêuticos; vigilância farmacêutica; doentes crónicos; doenças crónicas; insuficiência renal; chronic kidney disease, pharmaceutical care, TFG, GFR, renal insufficiency, chronic kidney stage disease, equação TFG, doenças crónicas mundial.

II. DESENVOLVIMENTO

1. O PROBLEMA DAS DOENÇAS CRÓNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

1.1 Definição e possíveis causas

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2014), as doenças crónicas (não transmissíveis) são doenças de longa duração e geralmente de progressão lenta.

A Direção Geral de Saúde, DGS (2010), através do Plano Nacional de Saúde, acrescenta a esta definição que são doenças suscetíveis de produzir incapacidades ou deficiências residuais causadas por alterações patológicas irreversíveis. Considera, por isso, a necessidade de uma formação especial do doente para a reabilitação, o que obriga a longos períodos de suspensão de atividade laboral, observação e cuidados de saúde.

Alguns exemplos de doenças crónicas não transmissíveis (DCNT) são as doenças cardiovasculares, as doenças pulmonares crónicas, o cancro e a diabetes. Neste grupo encontra-se também incluída a insuficiência crónica renal. Apesar de os estudos mais convencionais considerarem que a componente determinante para o desenvolvimento destas doenças incide nas diferenças genéticas, outros estudos sugerem que os fatores ambientais contribuem significativamente para o seu desenvolvimento (Hanson e Gluckman, 2011).

De facto, vários estudos epidemiológicos sugerem que as condições ambientais às quais um indivíduo está sujeito nos primeiros anos de vida podem determinar a sua predisposição para o desenvolvimento de doenças crónicas não transmissíveis, (OMS,2014). Entre essas condições é possível referir a alimentação com elevado conteúdo energético e pouco equilibrada, o sedentarismo, o *stress* e ainda problemas ocorridos durante o processo de gestação. Neste caso, a diabetes gestacional e a obesidade pré-natal parecem influenciar a predisposição da futura criança para contrair uma DCNT numa fase mais tardia da sua vida (Gritti *et al.*, 2015; Hanson e Gluckman, 2011). Segundo os mesmos autores, outros fatores, como alterações no comportamento reprodutivo que compreendem gravidezes múltiplas, tardias ou em mulheres demasiado jovens, são

apontados como condições propícias ao aparecimento de DCNT, cada vez mais presente em sociedades ditas desenvolvidas.

A OMS (2014) defende ainda que o aumento das DCNT encontra-se associado ao envelhecimento da população e refere-se à globalização de estilos de vida pouco saudáveis, os quais foram anteriormente mencionados. Para esta Organização, os principais fatores de risco podem ser de duas origens:

- comportamentais: uso de tabaco, falta de atividade física, dietas desequilibradas e abuso de álcool e,

- metabólicas/fisiológicas: pressão arterial elevada, obesidade, hiperglicemia e hipelipidemia.

1.2 Situação atual ao nível mundial e em Portugal

A OMS considera que as doenças crónicas constituem atualmente um dos maiores desafios a ultrapassar no domínio da saúde. Salienta a sua preocupação no que ainda é necessário desenvolver em termos de políticas de saúde, uma vez que, para além de provocar um grande sofrimento humano, gera consideráveis problemas económicos, especialmente aos países com menores recursos financeiros (OMS, 2014).

Sendo a principal causa de morte ao nível mundial, as DCNT representam 68% dos 56 milhões de óbitos ocorridos em 2012. Mais de 40% destas mortes foram verificadas em pessoa antes dos 70 anos. Cerca de três quartos do número de mortes registadas ocorreram em países com menores rendimentos. Na Figura 1 está representada a probabilidade de óbitos por doença crónica ao nível mundial em indivíduos com idades compreendidas entre os 30 e os 70 anos.

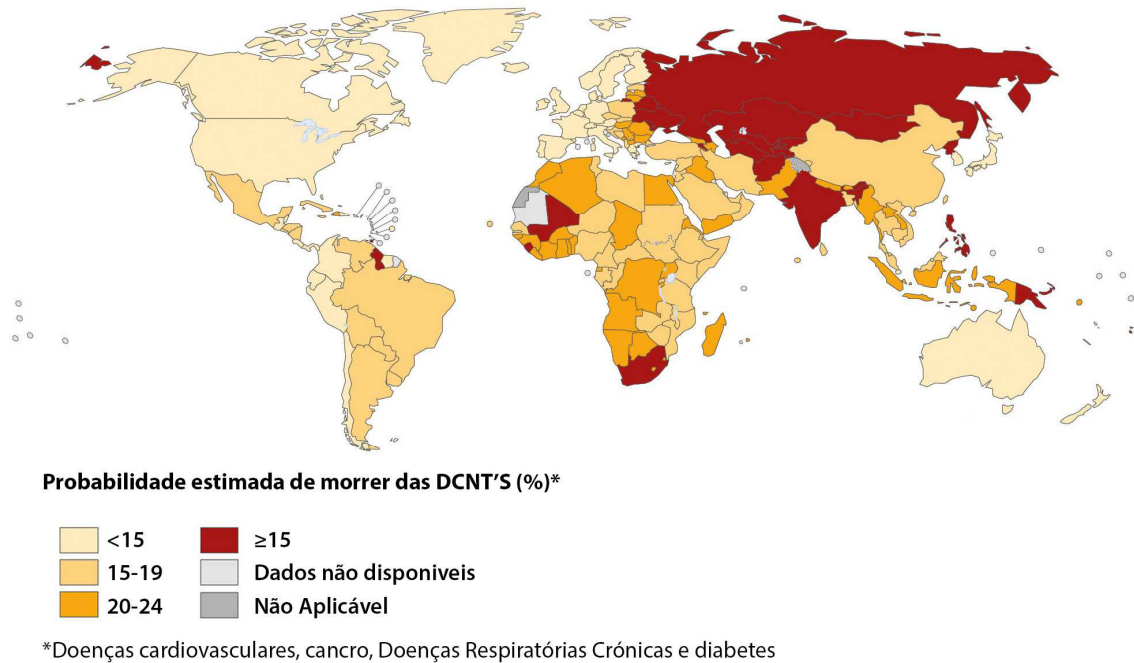


Figura 1. Probabilidade estimada de morrer das principais doenças crónicas entre os 30 e 70 anos de idade, em 2012 (adaptado de OMS, 2014).

A OMS considera ainda que as principais doenças crónicas causadoras de morte são as doenças cardiovasculares, ocorrendo as outras em menores percentagens

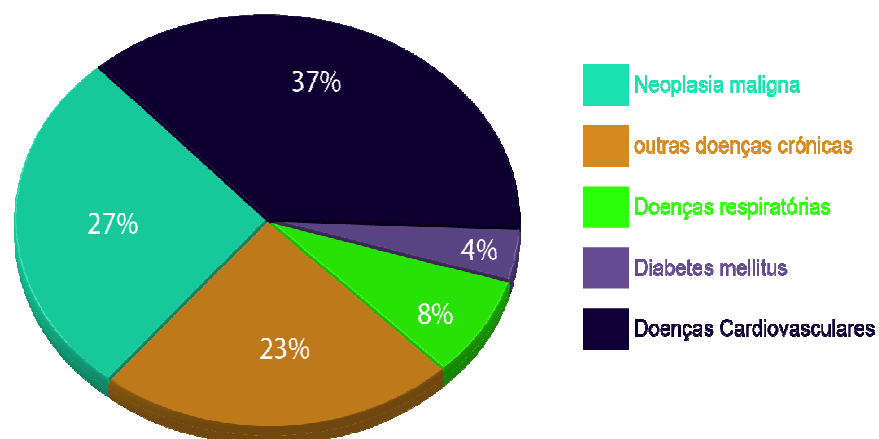


Figura 2. Distribuição percentual das diversas doenças crónicas a nível mundial (adaptado de OMS, 2014).

Em termos socioeconómicos, considera-se que o desenvolvimento das DCNT é bastante mais acentuado em países com baixos rendimentos. De uma maneira geral, pessoas com menores rendimentos encontram-se mais expostas a fatores de risco, como dietas desequilibradas e produtos nocivos. A dificuldade de acesso a cuidados de saúde adequados e, geralmente, dispendiosos para este tipo de doença explica a maior percentagem de doentes e de mortes prematuras entre os mais desfavorecidos (OMS, 2014).

Por outro lado, as DCNT resultam igualmente em implicações económicas graves relacionadas com a incapacidade de trabalho e a baixa produtividade, conduzindo a um elevado número de faltas ao emprego ou baixas, e a um aumento do número de reformas precoces (Coelho *et al.*, 2014).

Desde 2011 que a OMS tem tomado sucessivas medidas de combate ao aumento do número das DCNT, através de políticas que incluam a redução da exposição a fatores de risco, fortalecimento dos sistemas de saúde e monitorização das medidas implementadas com vista a atingir os objetivos definidos pela Organização (OMS, 2014).

Segundo o relatório da OMS de 2014, que revela a situação das DCNT em 178 países, em Portugal, mais de 80% dos óbitos ocorridos em 2013 resultaram deste tipo de doenças, tendo sido as doenças cardiovasculares responsáveis pela maior percentagem. O mesmo relatório reporta que a probabilidade de morrer de uma doença crónica entre os 30 e os 70 anos de idade é de 12%. Num total de 97 mil mortes ocorridas em Portugal nesse ano, 86% eram devidas a DCNT, revelando a importância da prevenção e da aplicação de políticas de saúde cada vez mais eficazes neste campo.

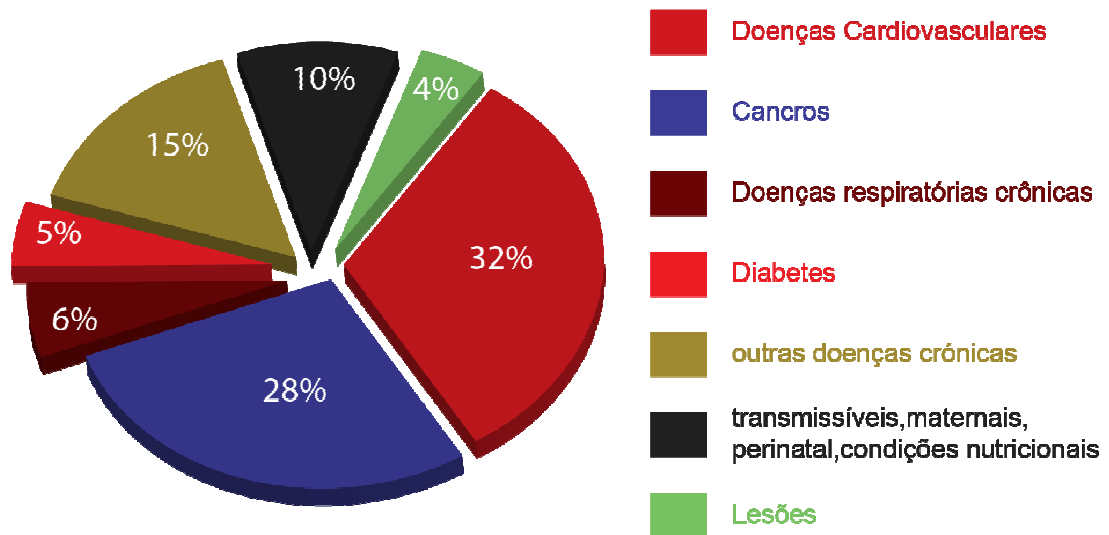


Figura 3. Proporção da mortalidade (% total de mortes em todas as idades e sexos) nas doenças crónicas em Portugal (adaptado de OMS, 2014).

O facto da doença crónica ter vindo a crescer em Portugal obrigou a um reforço do papel da gestão da doença, com vista a coordenar os cuidados e a procurar novas metodologias de utilização dos recursos (Coelho *et al.*, 2014).

A aposta na prevenção, a criação de uma unidade dentro do Ministério da Saúde dedicada a este tipo de doenças, a reforma dos cuidados de saúde primários nos casos das doenças mais graves, a reorganização de redes hospitalares e a criação de bases de dados foram das estratégias adotadas pelo Ministério da Saúde em Portugal. No entanto, atualmente ainda não existem programas de monitorização da implementação destas estratégias.

2. A DOENÇA RENAL CRÓNICA

2.1. Sistema renal e patologias que comprometem esta função

Para uma melhor compreensão da intervenção do Farmacêutico perante doentes com insuficiência renal crónica, é fundamental que este profissional de saúde detenha um conhecimento geral da função renal.

O sistema renal exerce um papel fundamental na homeostasia corporal, quer através da regulação dos líquidos e eletrólitos, quer pela eliminação dos resíduos metabólicos. Adicionalmente, regula o pH sanguíneo, o volume extracelular e a pressão arterial. Desempenha ainda a função endócrina da síntese da eritropoietina e da vitamina D ativa (Neto, 2009). O sistema renal é constituído pelos rins, ureteres, bexiga e uretra, sendo os primeiros os principais responsáveis pela eliminação dos resíduos (ureia, creatinina, toxinas), retenção de nutrientes (sódio, cálcio, proteínas) e controlo simultâneo do movimento e da perda de água ao nível celular, em colaboração com a pele e os pulmões (Fernandes *et al* 2009; Motta, 2009). O rim é constituído pelos nefrónios (i.e. unidades básicas organizacionais) que em número rondam os 1,2 milhões. O nefrónio consiste num leito capilar especializado, o glomérulo, que se encontra envolvido pelo epitélio urinário – cápsula de Bowman - e ligado a uma série de segmentos especializados, os túbulos (Figura 4).

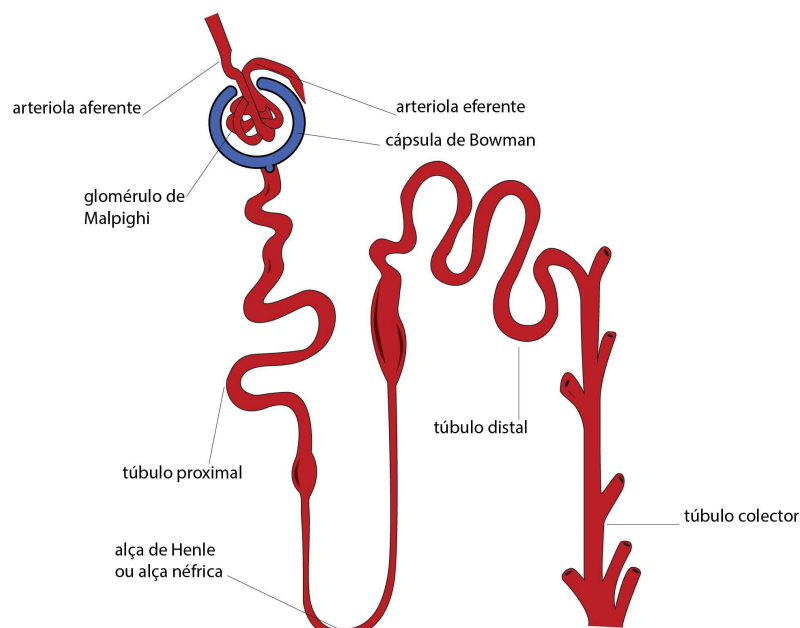


Figura 4. Elementos constituintes de um nefrónio (adaptado de Paulino, 1995).

O nefrónio é responsável por dois processos de série: a ultrafiltração glomerular e a reabsorção/secreção tubular. A ultrafiltração consiste na passagem de pequenas moléculas, iões ou água, pelo glomérulo. A reabsorção é o movimento de substâncias para fora do lúmen tubular do nefrónio e para os capilares renais circundantes ou para o interstício. A secreção é o movimento de partículas capilares renais ou interstício para o lúmen do nefrónio. Todos estes processos ocorrem simultaneamente promovidos pela estrutura especial do nefrónio (Motta, 2009).

De acordo com a Associação Portuguesa de Insuficientes Renais (APIR, 2015), várias patologias podem perturbar o normal funcionamento dos rins, como por exemplo:

- glomerulopatias: destruição dos glomérulos por processos inflamatórios ou degenerativos;

- nefropatias diabéticas: provocadas pela *diabetes mellitus*;

- nefropatias vasculares: devido a hipertensão arterial;

- nefropatias de causa neurológica: causadas pelos cálculos nas vias urinárias ou anomalias das mesmas;

- nefropatias hereditárias: como é o caso da poliquistose renal;

- nefropatias medicamentosas: resultantes da toxicidade de alguns medicamentos a nível renal (como é o caso da administração recorrente e de forma prolongada de agentes anti-inflamatórios e analgésicos).

A Figura 5 apresenta a distribuição, em termos de percentagem, das várias doenças que podem contribuir para a insuficiência renal.

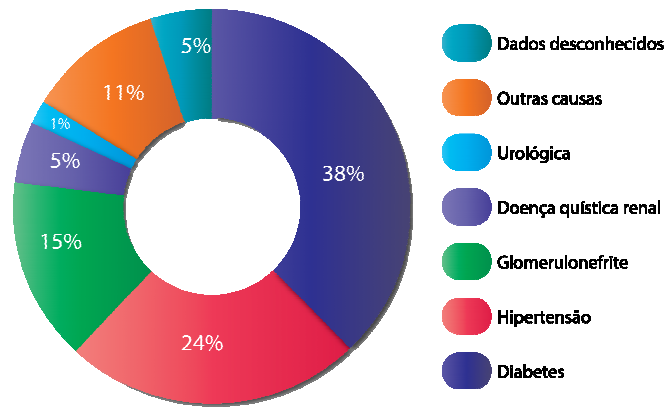


Figura 5. Contribuição de diversas patologias para a insuficiência renal em termos percentuais (adaptado de Durvasula e Himmelfarb, 2011).

2.2 Causas da insuficiência renal e como se manifesta

A insuficiência renal resulta de um distúrbio funcional do rim devido a uma redução do volume efetivo de sangue arterial naquela região (Motta, 2009; UCDVC, 2015). A função renal pode ser prejudicada quando as artérias que fornecem o sangue para o rim se encontram apertadas, um fenómeno que se denomina estenose renal (UCDVC, 2015).

Quando a pressão arterial renal é inferior a 60-70 mmHg, a filtração glomerular diminui sem ocorrer a formação da urina (Motta, 2009). Se o fornecimento de sangue ao rim for restabelecido, a insuficiência renal é imediatamente revertida. Caso contrário, pode surgir uma lesão renal permanente (Dimopoulos e Terpos, 2010; Ricardo, 2014).

Alguns doentes com insuficiência renal não apresentam quaisquer sintomas ou apenas sintomas moderados (UCDVC, 2015), manifestando-se estes, muitas vezes, apenas quando há uma perda da função renal de 80 a 90% (Montoro *et al.*, 2002). No entanto, quando se manifesta, fá-lo de forma inespecífica, através de edema nos olhos e nos membros inferiores ao acordar, síndrome urinário recorrente durante a noite, geralmente acompanhado de urina espumosa, fadiga, anorexia, perda de peso, prurido, câibras musculares, pericardite, edema pulmonar, entre outros (APIR, 2015).

Uma insuficiência pré-renal já apresenta alterações nos testes laboratoriais, como uma relação ureia/creatinina aumentada, o aparecimento de proteinúria e baixa presença de sódio urinário (Motta, 2009). Numa patologia já instalada, para além de alterações nos valores normais de creatinina, verifica-se uma diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG) (APIR, 2015). Embora a creatinina seja um parâmetro útil na avaliação da função renal, a TFG é uma medida mais precisa, sendo o seu valor normal de 100 mL/min/1,73 m² (NKF, 2015; The Renal Association, 2013).

A insuficiência renal pode ser aguda ou crónica. No caso da insuficiência renal aguda, existe um súbito declínio da capacidade do rim em manter as funções homeostáticas renais, havendo igualmente alterações eletrolíticas. Este quadro clínico pode ter diversas causas, como por exemplo (Dimopoulos e Terpos, 2010; Nunes *et al.*, 2010):

- Hipovolemia (diminuição do volume sanguíneo) - perdas gastrintestinais, queimaduras, excesso de diuréticos, desidratação;

- Diminuição do débito cardíaco – insuficiência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio, arritmias;

- Alteração entre a resistência vascular sistémica e renal – uso abusivo de anti hipertensores, sépsis, anafilaxia;

- Fármacos diversos - e.g. anti-inflamatórios não esteroides (AINE's), inibidores de enzima conversora da angiotensina, ciclosporinas.

A insuficiência renal crónica manifesta-se como a perda progressiva, gradual e irreversível das funções renais. Diversos problemas que afetem os rins de forma continuada levam a uma perda progressiva e irreversível de nefrónios (Montoro *et al.*, 2002). No entanto, estas unidades possuem uma enorme capacidade de adaptação, uma vez que os nefrónios remanescentes vão substituindo os perdidos, passando a filtrar mais sangue devido ao aumento da pressão de filtração. O aumento de pressão associado à hipertrofia glomerular, formação de trombos intraglomerulares e inflamação renal traduz-se num círculo vicioso que leva à destruição progressiva do parênquima renal

(Neto, 2009). O comportamento de adaptação e a capacidade que os rins apresentam de filtrar uma quantidade muito maior à necessária para manter a homeostasia, explica a evolução da doença até estádios já elevados sem qualquer sintomatologia (Flores *et al.*, 2009). A progressão da doença para um estado de doença renal crónica terminal ocorre num período que pode variar entre os 3 e os 20 anos e obriga os doentes a iniciar um tratamento substitutivo da função renal, através de técnicas dialíticas ou do transplante renal (APIR, 2015; Neto, 2009; Salgado *et al.*, 2012).

A insuficiência renal crónica pode resultar de diversos fatores, como a hipertensão arterial, a *diabetes mellitus*, as doenças autoimunes (e.g. lúpus) e a administração de medicamentos nefrotóxicos, sendo que os dois primeiros contribuem para cerca de 2/3 dos casos observados (APIR, 2015; NFK, 2015). Outros fatores podem aumentar o risco para o aparecimento desta doença, como por exemplo a idade avançada, o historial clínico familiar e a origem racial (EMA, 2014; NKF, 2015).

As consequências mais frequentes da insuficiência renal crónica variam de pessoa para pessoa mas, geralmente, compreendem (Barros, 2005; Brecheret *et al.*, 2009; Montoro *et al.*, 2002):

- Transtornos eletrolíticos, que alteram a concentração de eletrólitos na urina, provocando uma diminuição da concentração de cálcio (hipocalcemia) e um aumento na concentração de fosfato (hipercalcemia), bem como a denominada acidose metabólica, que provoca a descida do bicarbonato e do pH plasmáticos. A conjugação destes parâmetros com um aumento na secreção da hormona paratiroideia, devido à diminuição de calcitriol (inibidor da secreção da HPT), são fatores que contribuem para a chamada osteodistrofia renal;

- Uremia, provocada por um nível de resíduos nitrogenados no organismo acima de 100 mg/dia e de 10 a 12 mg/dl de creatinina;

- Hipertensão arterial, que ocorre como consequência da expansão do volume celular;

CUIDADOS FARMACÊUTICOS EM DOENTES CRÓNICOS – INSUFICIÊNCIA RENAL

- Anemia, resultante principalmente da dificuldade do rim sintetizar eritropoetina, diminuindo a produção de eritrócitos;

- Transtornos neuromusculares, que incluem parestesias noturnas (geralmente reversíveis), câibras (resultado da hiponatremia e hipocalcemia) e convulsões (devido a estados de intoxicação aquosa e também hiponatremia);

- Lesões cutâneas, que produzem um prurido intenso e que resultam, muitas vezes, da manifestação da hipercalemia por hiperparatiroidismo secundário.

Na Tabela 1 encontram-se sintetizadas as alterações clínicas em casos de insuficiência crónica renal.

Tabela 1. Manifestações clínicas da insuficiência renal em cada sistema (adaptado de Barros, 2005).

Sistema	Manifestações clínicas
Hidroeletrolítico	Edema, hiponatremia, hipercaliemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia, acidose metabólica
Hematológico	Anemia, disfunção imunitária e plaquetária
Cardiovascular	Hipertensão, insuficiência cardíaca, doença coronária, pericardite, aterosclerose acelerada
Músculo-esquelético	Osteodistrofia renal, calcificações metastáticas
Gaстрintestinal	Anorexia, náuseas, vômitos, malnutrição, gastrite erosiva
Nervoso	Neuropatia periférica, encefalopatia, irritabilidade
Pele	Prurido, alteração de cor, dermatose perfurante e bolhosa, calcificações
Endócrino	Dislipidemia, hiperglicemia, impotência, dismenorreia, infertilidade

O diagnóstico nem sempre é fácil, uma vez que o declínio inicial da função renal é geralmente assintomático e as manifestações clínicas de insuficiência renal manifestam-se em estados mais avançados da doença (EMA, 2014).

A confirmação da patologia pode ser feita através do doseamento da creatinina, presença de albumina na ureia, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos na urina e, eventualmente, verificação através da morfologia renal com recurso a ecografias e exames imagiológicos (APIR, 2015). De facto, rins mais pequenos associados a sintomas de uremia por vários meses, podem constituir um indício de insuficiência renal crónica (Motta, 2009).

A creatinina é um produto resultante de metabolismo ocorrido nos músculos e é diariamente eliminado, preferencialmente, por filtração glomerular. A taxa de creatinina produzida é constante e proporcional à massa muscular de cada indivíduo. Em condições normais 20 g de músculo originam 1 mg de creatinina. Quando se produz um incremento deste valor no sangue e não existe qualquer alteração a nível muscular, tal pode significar que a filtração no rim não está a funcionar convenientemente, ocorrendo uma filtração deficiente de outras substâncias, incluindo toxinas (Flores *et al.*, 2009). No entanto, os valores de creatinina sérica não devem ser utilizados isoladamente para avaliar a função renal, uma vez que estes só sofrem uma alteração significativa quando há perda da função renal na ordem dos 50 a 60%.

A proteinúria/albuminúria é, geralmente, um marcador clássico da lesão renal estabelecida e considera-se ser um fator de risco para a progressão da doença crónica renal. A proteinúria refere-se à presença de proteínas na urina num valor superior a 150 mg/dia, sendo a principal fração constituinte a de albumina (Flores *et al.*, 2009; Montoro *et al.*, 2002). A albuminúria permite prever a perda progressiva da função renal, um parâmetro mais específico do que o valor da concentração sérica de creatinina (Bucharles e Pecoits-Filho, 2009). Considera-se que existe uma relação inversa entre a concentração de albumina e as concentrações de colesterol e triglicéridos. Tal relação pode explicar o facto de ser tão frequente um quadro de hiperlipidemia em doentes com insuficiência renal (Montoro *et al.*, 2002). Quando se utiliza uma amostra de urina ocasional, os resultados

devem ser expressos como a razão da concentração urinária de proteína e creatinina (Tabela 2).

Tabela 2. Alterações dos valores de albumina e dos índices de albumina creatinina em caso de insuficiência renal em função do género (adaptado de International Society of Nephrology, 2012).

	Amostra isolada de urina				
	Albumina	Albumina	Índice albumina/creatinina		
	<i>mg/24 horas</i>	<i>mg/l</i>	<i>Sexo</i>	<i>mg/mmol</i>	<i>mg/g</i>
Normal	< 15	< 10	M	< 1,25	< 10
			F	< 1,75	< 15
Normal elevado	15 a < 30	10 a < 20	M	< 1,25 a < 2,5	10 a < 20
			F	1,75 a 3,5	15 a 30
Microalbuminúria	30 a < 300	20 a < 200	M	2,5 a < 25	20 a < 200
			F	3,5 a < 35	30 a < 300
Macroalbuminúria	> 300	> 200	M	> 25	> 200
			F	> 35	> 300

Apesar da indicação dada pelos valores destes parâmetros, e tal como acontece com a insuficiência renal aguda, o principal indicador encontra-se relacionado com a TFG. Este indicador pode ser obtido através dos níveis de creatinina no sangue, idade, género e raça, utilizando para tal as equações que se encontram expressas na Tabela 3 (EMA, 2014):

Tabela 3. Equações para estimar a TFG (Fonte: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2015).

Equação	Fórmula	Observações
Cockcroft-Gault	$\{[(140 - \text{idade}) \times \text{massa corporal}] / [\text{creatinina plasmática} \times 72]\} \times 0,85$ (para o sexo feminino)	Base para as diretrizes de dosagem de fármacos; Falta precisão em casos de doentes obesos; Falta precisão, quando a TFG > 60 ml/min; Subestima a TFG para doentes idosos.
MDRD modificada	$e\text{TFG} = 186 \times (0,742 \text{ para o sexo feminino}) \times (1,212 \text{ para afrodescendentes}) \times \text{creatinina} - 1,153 \times \text{idade} - 0,203$	Falta precisão em casos de doentes obesos; Falta precisão, quando a TFG > 60 ml/min; Limitações na aplicação para doentes não brancos; Limitações no contexto de transplante.
CKD-EPI	$141 \times \text{mfn}(\text{Scr}/k, 1)^a \times \text{max}(\text{Scr}/k, 1)^{-1.209} \times 0,993^{\text{idade}} \times 1,018$ [para o sexo feminino] - 1,159 [para afrodescendentes] Onde Scr é a creatinina sérica; k é 0,7 para doentes do sexo feminino e 0,9 para doentes do sexo masculino; a é igual a - 0,329 para doentes do sexo feminino e - 0,411 para doentes do sexo masculino; mín indica o valor mínimo de Scr/k ou 1; e máx indica o valor máximo de Scr/k ou 1	É preferida para casos com TFG > 60 ml/min; Validada no contexto de transplante; Validada para populações de não brancos.

eTFG – Taxa de Filtração Glomerular Estimada; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology.

Apesar de qualquer uma das equações permitir essa estimativa, considera-se que a equação CKD-EPI, apesar de utilizar as mesmas quatro variáveis que a MDRD, apresenta melhor desempenho e previsão de desfechos adversos, permitindo um diagnóstico precoce, mesmo na ausência de sintomas e identificar todos os estádios, principalmente os iniciais (Magacho *et al.*, 2012).

Uma TFG baixa indica que os rins não estão a desempenhar convenientemente a sua função. Um valor que se mantenha inferior a 60 ml/min/1,73m² durante três meses ou mais indica a presença de uma insuficiência renal crónica (Arrabal-Durán *et al.*, 2014; EMA, 2014; NKF, 2015; Motta *et al.*, 2009). De acordo com o The National Kidney Foundation (NKF, 2015), existem 5 estádios evolutivos da insuficiência renal crónica, consoante os valores calculados de TFG. Estes estádios encontram-se identificados na Tabela 4.

Tabela 4. Descrição dos diversos estádios da insuficiência renal crónica com base na TFG e respetivas alterações clínicas (adaptado de The Renal Association, 2009).

Estádios da insuficiência renal crónica				
	TFG (mL/min/1,73m ²)	Função Renal	Descrição	Alterações clínicas e laboratoriais
Estádio 1	> 90	Anomalias, mas funcionamento mais de 90%	Normal	<ul style="list-style-type: none"> • Relação ureia/creatinina ligeiramente aumentada
Estádio 2	60 - 89	Anomalias, funcionamento entre 60 a 89%	Ligeira insuficiência renal	<ul style="list-style-type: none"> • Ligeiro aumento da hormona paratiroideia (PTH)
Estádio 3a	45 - 59	45% - 59%	Ligeira a moderada insuficiência renal	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da absorção de cálcio • Declínio da atividade das lipoproteínas • Aumento da azotemia • Aumento da

CUIDADOS FARMACÊUTICOS EM DOENTES CRÔNICOS – INSUFICIÊNCIA RENAL

Estádio 3b	30 - 44	30%-44%	Moderada a severamente reduzida insuficiência renal	<p>creatinina sérica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da produção da eritropoietina e vitamina D
Estádio 4	15 - 29	15 a 29%	Severamente reduzida insuficiência renal	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da concentração de triglicéridos • Hiperfosfatemia ou desenvolvimento de acidose metabólica • Tendência para a hipercalcemia • Agravamento da uremia e anemia
Estádio 5	< 15	Menos de 15%	Muito grave, falência renal	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome urémico

O valor da TFG permite determinar o estado de evolução da doença e, em função dele, proporcionar o tratamento mais adequado. Em termos evolutivos, o nível da função renal tende a diminuir progressivamente ao longo do tempo na maioria dos doentes, sendo essa diminuição expressa no valor da TFG em cerca de 2 a 5 mL/min por ano (EMA, 2014).

A estimativa do declínio da função renal permite preparar o tratamento antecipadamente e garantir uma menor progressão da doença (EMA, 2014).

Com a evolução da doença aumentam as complicações e as comorbidades com o surgimento de anemias, aumento da pressão arterial, aparecimento de diabetes, doença óssea renal e disfunções neurológicas.

A Figura 6 apresenta a variação percentual de algumas comorbilidades com os diferentes estádios da doença.

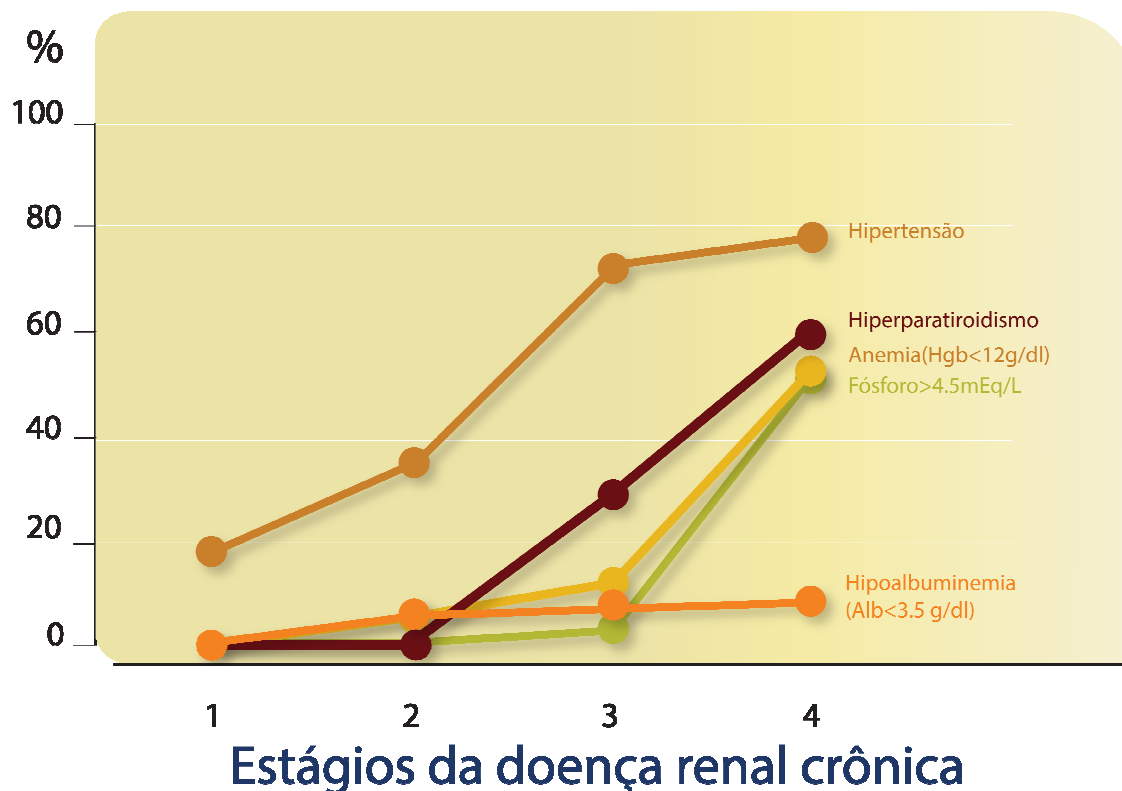


Figura 6. Evolução de algumas comorbilidades da doença crônica renal (em %) ao longo dos vários estádios (adaptado de Ogletree, 2008).

Quando o valor de TFG se encontra muito reduzida (inferior a 15 ml/min/1,73m²) entra-se em falência renal e torna-se necessário recorrer a diálise ou a um transplante renal.

2.3 Farmacocinética clínica

2.3.1. A importância da farmacocinética na insuficiência renal

A Farmacocinética é a ciência que estuda o tempo de permanência de um fármaco no organismo, englobando as etapas de absorção, distribuição, metabolização e excreção (Bhavsar e Thaker, 2012).

Para que se produza o efeito terapêutico, o fármaco necessita, em primeiro lugar, ser absorvido onde, após a passagem pelas barreiras fisiológicas do organismo, ocorre a

distribuição do mesmo. É através deste fenómeno que o fármaco se distribui pelo organismo através de vasos sanguíneos e linfáticos até atingir o local de ação. Estabelece-se um equilíbrio entre o fármaco livre existente na circulação sistémica e os recetores (locais de ação), tecidos e as proteínas plasmáticas com as quais estabelece uma ligação. Apenas a fração de fármaco livre ligada a recetores específicos, produz efeito terapêutico. Posteriormente, o fármaco e os seus metabolitos são eliminados através da excreção pelo fígado, rins e pelas fezes (LaMattina e Golan, 2012). A Figura 7 representa sucintamente a forma como o fármaco se distribui por diferentes compartimentos no organismo.

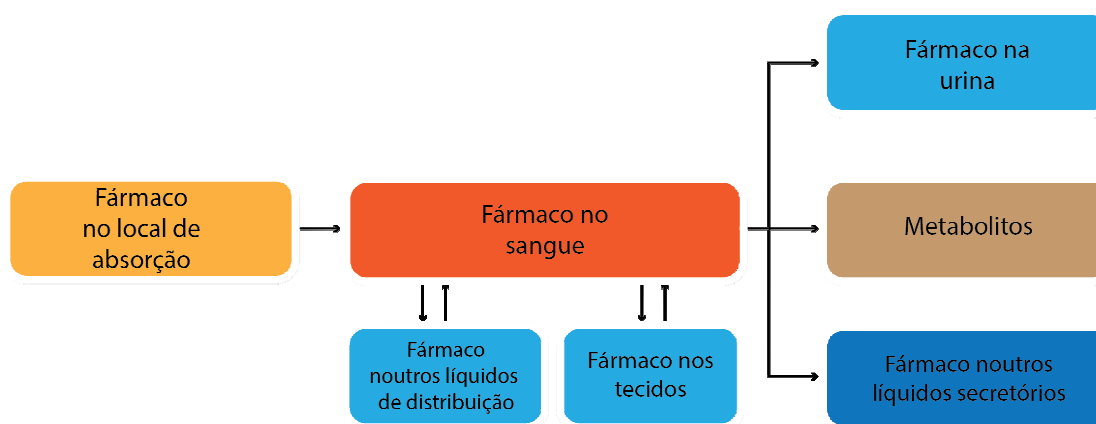


Figura 7. Compartimentos percorridos pelo fármaco dentro do organismo antes de ser eliminado (adaptado de Olyaei e Bennet, 2007).

A eliminação da maioria dos fármacos envolve a função renal. Os metabolitos farmacologicamente ativos são eliminados geralmente por esta via. No caso de existir um comprometimento da função renal, vários processos podem sofrer alteração, causando profundas modificações da farmacocinética do medicamento (Olyaei e Bennet, 2007; Calvo *et al.*, 2002).

A taxa de eliminação de um fármaco influencia o seu tempo de semivida. Na presença de uma insuficiência renal, devido à diminuição da depuração, ocorre uma acumulação sistémica do fármaco e dos seus metabolitos ativos, levando a manifestações de toxicidade. Adicionalmente, existem ainda os fármacos nefrotóxicos que, neste tipo de doentes, devem ser administrados com particular precaução (Calvo *et al.*, 2002; Montoro *et al.*, 2002; LaMattina e Golan, 2012).

Na Tabela 5 encontram-se especificados alguns fármacos nefrotóxicos.

Tabela 5. Alguns fármacos considerados nefrotóxicos (adaptado de Olyaei e Bennet, 2007).

Aciclovir
Aminoglicosídeos
Anfotericina B
Inibidores da ECA
Fármacos contra o cancro: cisplatina, ifosfamida
Cocaína
Ciclosporina
Foscarnete
AINH

AINH - anti-inflamatórios não hormonais; ECA - enzima de conversão da angiotensina

A Farmacocinética Clínica desempenha um papel fundamental na especificação de uma posologia adequada a doentes com insuficiência renal crónica, os quais necessitam de uma terapia adequada a cada situação, atendendo quer ao estágio da doença quer às comorbilidades associadas. A posologia deve ser individualizada, com o objetivo de alcançar a máxima eficácia terapêutica com o mínimo possível de toxicidade, e consequentemente, de efeitos adversos (Calvo *et al.*, 2002; Olyaei e Bennet, 2007).

Quando a função renal está comprometida, como no caso da insuficiência crónica renal, diversos fatores farmacocinéticos são alterados como a biodisponibilidade, o volume de distribuição, a ligação às proteínas plasmáticas, o metabolismo e, inevitavelmente, a excreção.

A biodisponibilidade de um fármaco refere-se à fração de uma dada dose que atinge a circulação sistémica e depende da velocidade e via de administração. Esta depende da etapa de absorção do fármaco, podendo sofrer alterações em doentes com insuficiência renal. A insuficiência renal altera a absorção de alguns fármacos e, particularmente, no caso de administração oral. Fármacos que dependam de um pH ácido para a sua absorção,

podem apresentar este processo mais demorado ou incompleto, devido ao aumento do pH gástrico nestes doentes (Calvo *et al.*, 2002; Olyaei e Bennet, 2007). A desidratação e a hipocalcemia, comum nos doentes com insuficiência renal crónica, alteram a perfusão tecidual e a motilidade intestinal, comprometendo a absorção de alguns fármacos (Olyaei e Bennet, 2007). Por exemplo, a biodisponibilidade pode ser alterada como no caso da furosemida, em que esta se encontra diminuída, e o propranolol, em que ocorre um aumento (Sanchez *et al.*, 2007).

O volume de distribuição de um fármaco representa o volume de líquido necessário para conter a quantidade total do fármaco absorvido no corpo, numa concentração uniforme equivalente à do plasma no estado de equilíbrio dinâmico (LaMattina e Golan, 2012). Na prática, este parâmetro é utilizado quando se pretende determinar a dose necessária para obter uma determinada concentração sistémica de fármaco. Na insuficiência renal, o volume de distribuição encontra-se frequentemente alterado (Olyaei e Bennet, 2007). Geralmente, os fármacos que são hidrossolúveis ou que se ligam fortemente às proteínas plasmáticas têm um volume de distribuição baixo por permanecerem no fluido extracelular, enquanto os fármacos lipossolúveis, devido à penetração mais elevada nos tecidos, apresentam um volume de distribuição aumentado. A condição de insuficiência renal provoca alterações na distribuição, por exemplo, devido à formação de edemas que aumenta o volume de distribuição, diminuindo a sua concentração sérica (Calvo *et al.*, 2002; Olyaei e Bennet, 2007).

A ligação às proteínas plasmáticas está diminuída em caso de insuficiência renal devido à diminuição de albumina, com conseqüente diminuição de fármaco ligado, aumentando a concentração de fármaco livre em circulação (Olyaei e Bennet, 2007; Sanchez *et al.*, 2007). O aumento da concentração de fármaco livre ao nível plasmático pode produzir um aumento de efeitos terapêuticos e/ou tóxicos (LaMatina e Golan, 2012). Tal situação é válida para fármacos que apresentam um carácter ácido, os quais competem com os ácidos orgânicos acumulados no organismo pelo local de ligação. A Tabela 6 apresenta alguns destes fármacos.

Tabela 6. Fármacos com ligação proteica diminuída em doentes urémicos (adaptado de Olyaei e Bennet, 2007).

Cefalosporinas	Fenitoína
Clofibrato	Primidona
Diazepam	Salicilato
Diazoxida	Sulfonamida
Furosemida	Teofilina
Morfina	Ácido valpróico
Penicilinas	Varfarina
Fenobarbital	

O metabolismo também sofre alterações em doentes com este tipo de doença, mesmo ao nível hepático, uma vez que alguns metabolitos endógenos, como a ureia, podem inibir diversos processos metabólicos (Calvo *et al.*, 2002). As principais alterações ocorridas ao nível hepático correm na acetilação e na hidrólise, havendo uma diminuição na extensão dos mesmos (Olyaei e Bennet, 2007). Qualquer alteração no metabolismo extrarenal altera tanto os processos de distribuição como os de eliminação (Lertora, 2009). Adicionalmente, verifica-se alterações do metabolismo da eritropoietina (i.e. hormona responsável pela produção de eritrócitos) e da vitamina D, uma vez que o processo ocorre nas glândulas renais (Sanchez *et al.*, 2007). O sistema hormonal da vitamina D está envolvido na homeostasia do cálcio e do metabolismo ósseo. É responsável pela manutenção das concentrações de cálcio e fósforo normais no osso e inibe a produção da hormona paratiroideia, a qual contribui para a desmineralização do osso (Filho e Melamed, 2013). O cálcio e o fósforo também sofrem alterações, que se verificam através de uma promoção da reabsorção do cálcio e excreção do fósforo. No entanto, a alteração dos níveis de fósforo só é observada quando o valor da TFG é inferior a 25% do valor normal (Lertora., 2009).

A excreção desempenha o papel de depuração de numerosos fármacos. A Figura 8 representa os mecanismos de filtração (1), de secreção (2) e de reabsorção (3) dos fármacos que ocorrem no rim. Através da arteríola aferente, o fármaco livre e o fármaco ligado às proteínas plasmáticas é introduzido no glomérulo, mas apenas o primeiro é efetivamente filtrado. A quantidade de fármaco que chega e penetra nos túbulos é

diretamente afetado pela TFG, o fluxo sanguíneo e a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas.

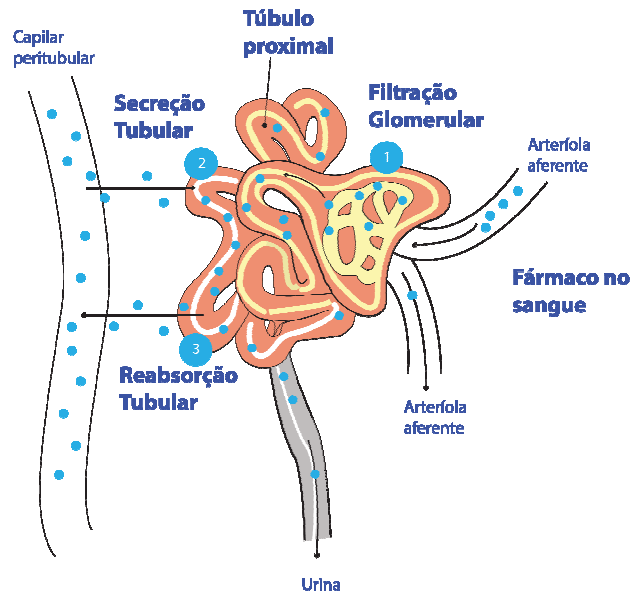


Figura 8. Filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular do fármaco no rim (adaptado de LaMattina e Golan, 2008).

O rim é diretamente responsável pela eliminação da maioria dos fármacos, incluindo os metabolitos resultantes dos fármacos metabolizados pelo fígado (Sanchez *et al.*, 2007). A insuficiência renal afeta diretamente a unidade estrutural do rim, o nefrônio, provocando alterações tanto na filtração glomerular como na secreção tubular. Devido às alterações na excreção e na reabsorção de eletrólitos, ocorrem aumentos nas concentrações séricas de fosfato e sulfato e diminuição na concentração de cálcio (Calvo *et al.*, 2002; Montoro *et al.*, 2002). A diminuição da função renal ocorre à medida que diminui a excreção renal dos fármacos. Por outro lado, os metabolitos polares produzidos sofrem acumulação e contribuem para a toxicidade.

A Tabela 7 apresenta alguns fármacos com metabolitos ativos ou tóxicos e que são excretados pelos rins.

Tabela 7. Fármacos com metabolitos ativos ou tóxicos excretados através da função renal (adaptado de Olyaei e Bennet, 2007).

Acebutolol	Imipramina
Alopurinol	Meperidina
Cefalosporinas	Metildopa
Clorpropamida	Nitrofurantoína
Clofibrato	Prednisona
Daunorrubicina	Procainamida
Diazepam	Propoxifeno
Digoxina	Rifampina
Doxorrubicina	Nitroprussiato de sódio
Enalapril	Succinilcolina
Flurazepam	Sulfonamidas

Doentes que estejam em tratamentos depurativos, como a hemodiálise e a diálise peritoneal ambulatoria, sofrem alterações na farmacocinética, uma vez que estas técnicas aumentam a eliminação de fármacos e de metabolitos ativos, tornando o metabolismo de alguns fármacos imprevisível (Verbeeck e Musuamba, 2009).

2.3.2. Ajustes de dosagem e importância da monitorização farmacológica

Para doentes com insuficiência renal é possível prever alguns parâmetros que se encontram alterados na farmacocinética, nomeadamente as concentrações plasmáticas mais elevadas do que em doentes com uma função renal normal, partindo da mesma dose e prolongamento da semivida do fármaco, podendo resultar na acumulação do fármaco. Deste conhecimento, resultam as seguintes diretrizes aplicadas a doentes com insuficiência renal, antes da administração de qualquer fármaco (Anaizi, 2002; Ghiculescu, 2008; Infac, 2014):

- Utilizar fármacos com índice terapêutico alargado;
- Utilizar fármacos que não sejam metabolizados a nível renal;

CUIDADOS FARMACÊUTICOS EM DOENTES CRÓNICOS – INSUFICIÊNCIA RENAL

- Evitar o mais possível fármacos nefrotóxicos;

- Utilizar fármacos que possuam ação independente da sensibilidade tecidual;

- Evitar fármacos que causem retenção de líquidos no organismo (e.g. indometacina) e os que aumentem o grau de uremia.

- Controlar rigorosamente a administração de fármacos (efeitos secundários, hipersensibilidade e resposta do doente), adotando um cuidado especial com crianças e idosos;

- Evitar fármacos de ação prolongada (que resulta em acumulação) e doses elevadas;

- Suspender a administração de um medicamento quando atingido o fim terapêutico desejado (caso de controlo de uma infeção);

- Ter um cuidado especial na politerapia, para que o efeito de uns fármacos não potenciem o efeito tóxico de outros;

- Utilizar fármacos acessíveis ao doseamento sérico;

- Evitar a hipercalemia associada a fármacos, por exemplo na associação de um diurético poupador de potássio com outro que retenha potássio (e.g. IECA, ARA II, inibidores diretos da renina, AINEs).

Quando existir a possibilidade de acumulação de fármaco, é necessário ajustar as doses e monitorizar os níveis plasmáticos. As regras aplicadas no ajustamento de doses são (Calvo *et al.*, 2002; Ghiculescu, 2008; Infac, 2014; Pai, 2013):

- Aumentar o intervalo entre as tomas, com mais utilidade para fármacos de semivida longa,

- Reduzir a dose sem aumentar o ritmo de administração, aplicado em doentes para os quais se desejam manter as concentrações plasmáticas de fármaco constantes e que tenham um tempo de semivida curto. Contudo, o risco de toxicidade aumenta se houver deterioração da função renal sem que esta seja percebida. A redução da dose deve ser igualmente proporcional à extensão do comprometimento renal (LaMattina e Golan, 2012).

Existem técnicas que permitem avaliar, consultar e ajustar as doses consoante a TFG, bem como as interações medicamentosas. As fichas técnicas são, no entanto, limitadas e as recomendações por vezes vagas.

Tal como recomendado pelas diretrizes aplicadas a doentes crónicos renais, a monitorização dos fármacos é fundamental no processo de ajuste de dose e na avaliação das interações medicamentosas, o que por si só justifica a inclusão do tema dentro deste tópico.

A monitorização de fármacos permite avaliar a sua quantidade no sistema sanguíneo de modo que, para algumas situações específicas, a posologia seja redefinida para manter as concentrações dentro da margem terapêutica, diminuindo os riscos de toxicidade (Anaizi, 2002). Esta monitorização baseia-se na premissa de que existe uma relação entre a concentração de fármaco existente no local de ação e a concentração plasmática e que, portanto, por controlo desta é possível obter um índice fiável na resposta ao tratamento (Calvo *et al.*, 2002).

Não sendo possível medir a concentração de fármaco no local de ação de forma constante, é possível relacionar os efeitos desejados ou indesejados com as concentrações obtidas no plasma mais do que com as doses administradas (Ghiculescu, 2008). A monitorização é particularmente eficaz quando existe uma grande variação farmacocinética e se torna difícil individualizar a dosagem (Ghiculescu, 2008). Os fármacos que apresentam uma margem terapêutica estreita podem ser avaliados em termos de resposta clínica, recorrendo para isso a dados objetivos que, através de avaliação clínica adequada, permitem antever e resolver problemas (Calvo *et al.*, 2002).

Em casos de insuficiência renal crónica, a monitorização adquire particular relevância uma vez que a farmacocinética é alterada, nomeadamente ao nível da eliminação de fármacos e dos metabolitos ativos. Por outro lado, a ocorrência de várias complicações associadas à insuficiência renal (e.g. anemia, alterações de cálcio e fósforo, acidose metabólica) e as comorbilidades (e.g. doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus*, dislipidemia) tornam, muitas vezes, necessário o recurso à politerapia, com um consequente aumento das interações medicamentosas. Estas interações podem ser benéficas ou indesejáveis, consoante a associação de fármacos que seja feita no tratamento. Desta forma, o efeito terapêutico de um fármaco pode ser alterado pela associação de outro e quanto maior o número de fármacos, maior a probabilidade de ocorrência de interações. De facto, a probabilidade de interação medicamentosa aumenta 2,5 vezes de cada vez que se acrescenta um fármaco (Calvo *et al.*, 2002; Bastos, 2014). A monitorização de fármacos revela-se, por isso, indispensável para o estudo destas interações e para o ajuste de posologias, mas os valores requerem uma interpretação e integração da condição clínica e terapêutica do doente renal (Ghiclescu, 2008). A dificuldade da adesão terapêutica por parte destes doentes também é um fator a considerar (Calvo *et al.*, 2002).

Apesar dos benefícios da monitorização das concentrações de fármacos, esta não é necessária no caso de fármacos que atuem diretamente sobre fatores facilmente mensuráveis, como o colesterol, a glucose ou a pressão arterial; bem como nos casos em que a utilização de critérios clínicos definidos (desaparecimento de febre ou dor), sejam suficientes para se proceder ao ajuste terapêutico (Calvo *et al.*, 2002; Ghiclescu, 2008). Desta forma, a monitorização encontra-se claramente indicada nas seguintes situações (Anaizi, 2002; Calvo *et al.*, 2002; Ghiclescu, 2008; Infac, 2014; Valsecia, 2008):

- **Fármaco com baixo índice terapêutico**, ou seja, em que existe uma proximidade muito grande entre a concentração necessária para produzir o efeito terapêutico e a que produz os efeitos tóxicos, o que dificulta a individualização da dose.

- **Fármacos em que é difícil valorizar clinicamente a sua toxicidade ou eficácia**. Tal acontece por exemplo em fármacos cuja resposta clínica é lenta ou quando se pretende diagnosticar toxicidade perante sintomas indiferenciados (por exemplo, náuseas num doente que tome digoxina).

- **Fármacos cujo comportamento farmacocinético seja variável.** Neste caso, as concentrações obtidas pela administração de uma determinada dose podem variar de indivíduo para indivíduo. A obtenção das concentrações plasmáticas individualmente permite um melhor ajustamento da dose.

- **Intervalos de concentração a atingir bem definidos,** isto é, quando se sabe exatamente o valor de concentração que se pretende atingir e, nesse sentido, se procede ao ajuste. A elaboração deste trabalho não teria sido tão gratificante sem aqueles que me ajudaram a realizá-lo.

- **Fármacos com uma relação bem definida entre a concentração plasmática e a resposta clínica,** ou seja, existe uma relação quantitativa e previsível entre as concentrações e os efeitos farmacológicos, quer sejam terapêuticos ou tóxicos. Os valores das concentrações obtidos permitem otimizar o tratamento, servindo de referência para índices de toxicidade e de ineficácia do tratamento.

Na Tabela 8 apresentam-se alguns fármacos que são indicados para a monitorização terapêutica.

Tabela 8. Fármacos com indicação para monitorização (adaptado de Ghiculescu, 2008).

Fármaco	Intervalo de concentrações
Fármacos monitorizados na prática clínica	
Digoxina	0,8 – 2 mg/l e < 0,01 mg/l
Lítio	
• casos agudos	0,8 - 1,2 mmol/l
• manutenção	0,4 - 1,0 mmol/l
Maleato de perhexilina	0,15 – 0,6 mg/l
Fenitoína	10 – 20 mg/l

Ciclosporina	50 – 125 mg/l (soro ou plasma) 150 – 400 mg/l (sangue)
Fármacos cuja monitorização poderá ser útil	
Amiodarona	1 – 2,5 mg/l
Carbamazepina	5 – 12 mg/l
Salicilato	150 – 300 mg/l
Valproato de sódio	50 – 100 mg/l
Vancomicina	10 – 20 mg/l

A monitorização de concentrações séricas não envolve apenas a recolha de dados, mas também a sua contextualização clínica, sendo necessários conhecimentos no âmbito da farmacocinética, tempo de colheita de amostras, história terapêutica e a condição clínica do doente renal (Ghiculescu, 2008).

Esta é a parte mais importante da monitorização, pois através dela é possível prever-se qual o ajuste necessário a fazer à dose e o intervalo a utilizar entre as tomas. Para este efeito é utilizado *software* apropriado que emprega como referência dados de fármacos em diferentes populações (Calvo *et al.*, 2002), como por exemplo o DOSIS (Perez *et al.*, 2013).

As interações medicamentosas podem também ser avaliadas através de *softwares* programados para o efeito, como o MICROMEDEX[®] (Marquito *et al.*, 2014).

2.4 Tratamentos atuais

Os doentes que apresentem uma ligeira insuficiência renal com sintomas moderados podem ser tratados com medicação e monitorizados regularmente através da medição da pressão arterial e realização de análises sanguíneas para avaliar a função renal (UCDVC, 2015), não sendo necessárias quaisquer medidas adicionais.

Numa primeira fase, e após a confirmação do diagnóstico, procura-se obter um alívio sintomático, travar o agente causador da insuficiência renal crónica, a prevenção das agressões secundárias e implementar estratégias que permitam atrasar a diminuição de perda da função renal, através da manutenção de um bom estado nutricional (APIR, 2015;

Sepodes, 2012). Outro fator a considerar é prevenir e tratar as complicações inerentes à insuficiência renal crónica, como a alteração do metabolismo mineral, as complicações cardiovasculares, a anemia, as infeções e a doença óssea renal (caracterizada por provocar dor, fraturas patológicas e calcificações metastáticas) (APIR, 2015; Barros, 2005; Montoro *et al.*, 2002).

No âmbito farmacológico, a estratégia para retardar a insuficiência renal crónica implica a implementação de terapias combinadas com bloqueadores de angiotensina II e bloqueadores de cálcio, para reduzir a proteinúria (Bucharles e Pecoits-Filho, 2009). De facto, verifica-se que quer os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e os bloqueadores de recetores da angiotensina II (ARAs) diminuem os danos glomerulares e tubulointersticiais. A angiotensina parece contribuir para o aumento das lesões ao nível renal através do estímulo de um aumento de produção de depósito nos rins, embora se desconheça ainda o mecanismo pelo qual ocorre (Impellizeri *et al.*, 2014; Zillich, 2005).

A associação entre os IECAs ou os ARAs, os antagonistas da aldosterona e os inibidores da renina resultam numa redução da hipertensão glomerular e do processo inflamatório (Bucharles e Pecoits-Filho, 2009; Impellizeri *et al.*, 2014). Atuam por dilatação da arteríola eferente, reduzindo igualmente a proteinúria (Barros, 2005; Dhaun e Webb, 2013).

Os restantes tratamentos farmacológicos visam corrigir os desequilíbrios hormonais e eletrolíticos e proporcionar qualidade de vida aos portadores desta doença por eliminação ou atenuação de sintomas (Sepodes, 2012; Zillich, 2005).

Os desequilíbrios eletrolíticos são geralmente tratados através da administração de diuréticos e de uma restrição de sal na alimentação até obter um valor de TFG superior a 30 mL/min/1,73m². Estas medidas permitem controlar o edema e a hipertensão arterial. Abaixo deste valor de TFG são preferíveis os diuréticos da ansa (e.g. furosemida), em vez dos poupadores de potássio, como a espironolactona, para evitarem o risco de hipercalemia (normalmente presente no estágio 5). Nesta fase deve ser restringido também o consumo de potássio (presente em bananas, chocolates) (Barros, 2005).

As complicações cardiovasculares resultantes da insuficiência renal crónica têm origem noutros fatores, como a hipertensão, hipertrofia ventricular. O risco agravado de doença cardiovascular surge devido à hiperfosfatemia (i.e. aumento da concentração plasmática de fósforo) que, em associação com o cálcio, pode levar à calcificação das artérias coronárias. O tratamento farmacológico inclui a restrição de sódio na dieta e o uso de IECA e ARA II associadas a diuréticos. Por vezes, acrescentam-se ao tratamento antagonistas dos canais de cálcio e betabloqueadores (Rosset e Wauters, 2002; Zillich, 2005).

A anemia é frequente em doentes com TFG inferior a 60 mL/min/1,73 m². Esta situação é tratada com eritropoietina humana recombinante para manter a hemoglobina em níveis acima dos 11g/dl. A eritropoietina é geralmente administrada por via endovenosa e no final de uma sessão de diálise São ainda acrescentados suplementos de ferro para manter os níveis de ferritina acima dos 100 µg/l (Rosset e Wauters, 2002).

A osteodistrofia renal ou doença óssea resulta da redução precoce dos níveis séricos de vitamina D e da alteração do metabolismo ósseo do cálcio e do fósforo nos doentes urémicos. Esta situação provoca um aumento da produção da hormona paratiroideia, que é um inibidor da degradação óssea Nos últimos estádios da doença podem, por isso, ocorrer fraturas e deformidades ósseas, bem como dor associada. O seu tratamento passa pelo controlo da hiperfosfatemia através da diminuição da ingestão de fósforo, e do hiperparatiroidismo através da administração de calcitriol que atrasa a progressão da doença óssea. Adicionalmente é habitual associar simultaneamente suplementos de cálcio (Ghiculescu, 2008).

Sendo as comorbilidades diferentes de pessoa para pessoa, vão exigir um tratamento adaptado a cada um dos casos clínicos.

Uma nova classe de medicamentos, os calcimiméticos, bloqueiam os recetores de hormona paratiroideia sensível ao cálcio, aumentando a sensibilidade ao cálcio extracelular e reduzindo a secreção hormonal, ajudando no tratamento do hiperparatiroidismo primário (Sepodes, 2012).

Outros fármacos servem para diminuir a pressão arterial, muitas vezes através de diuréticos, e diminuir os níveis de colesterol no sangue com recurso a derivados da estatina (Moreira *et al.*, 2008).

Importa ressaltar que o tratamento farmacológico nos doentes diagnosticados com insuficiência renal crónica depende sempre do estágio em que o doente se encontra (Flores *et al.*, 2009).

A partir do momento em que o doente atinge o estágio final da insuficiência renal, começa o recurso à diálise, com consequente alteração na farmacocinética e que altera as formas de tratamento em curso. A diálise consiste em colocar sangue do doente e uma solução de água com diversas substâncias com concentrações adequadas, separadas por uma membrana de poros de diâmetro de 0,001 μm (APIR, 2015). Através destes poros ocorre a troca de substâncias entre o sangue e a solução preparada. As moléculas de menor dimensão atravessam a membrana por osmose, ficando as maiores (proteínas) e os glóbulos retidos na membrana. Este tratamento permite libertar o sangue do doente de substâncias tóxicas dialisáveis e enriquecê-lo com as que lhe fazem falta.

Existem atualmente dois tipos de diálise: a diálise peritoneal e a hemodiálise. A diálise peritoneal consiste na purificação do sangue no interior do corpo, colocando um catéter no peritoneu (i.e. membrana peritoneal que se encontra a envolver o intestino). Esta diálise pode ser contínua ambulatoria ou automática. No caso da diálise peritoneal contínua ambulatoria, o sangue é purificado 4 vezes por dia em ambiente não hospitalar, sendo os valores analíticos controlados de 2 em 2 meses, conforme indicação médica (Portal da Diálise, 2015). Na diálise peritoneal automática, a troca de líquido é efetuada enquanto o doente dorme, sendo este obrigado a comparecer no hospital uma vez ao mês para realizar exames analíticos ou sob indicação médica. Com a diálise torna-se possível remover as toxinas e os fluidos em excesso, corrigir os desequilíbrios do eletrólito e controlar os níveis de sépsis (Bastos, 2014).

O transplante renal é considerado o melhor tratamento em caso de insuficiência renal crónica em estágio terminal, uma vez que melhora a qualidade de vida do doente, com uma

possível redução do risco de mortalidade e com um menor custo do que a diálise (Martins *et al.*, 2013).

O transplante renal consiste na troca de um rim em falência por um rim normal. O doente é posteriormente acompanhado para que não aumente de peso, não tenha qualquer traumatismo abdominal e não seja alvo de episódios cardiovasculares, pelo que a vigilância deve ser periódica e apertada. A adicionar ao transplante, o doente deve fazer imunossuppressores para o resto da vida com vista a diminuir a probabilidade de rejeição do excerto. Não deve ser excluída a terapêutica para a hipertensão, diabetes e dislipidemia (Martins *et al.*, 2013).

2.5 Situação em Portugal e ao nível mundial

A insuficiência renal crónica é uma das três doenças que mais aumentou nos últimos 20 anos e representa um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade (Martín-Cleary e Ortiz, 2014; Stemer e Lemmens-Gruber, 2011). Este aumento deve-se à dificuldade que a maioria da população tem no acesso a cuidados de saúde adequados, desconhecimento da doença e falhas na prevenção (Martín-Cleary e Ortiz, 2014).

Esta doença afeta milhões de pessoas em todo o mundo e tende a aumentar rapidamente. Perante estes valores, é considerada uma ameaça à saúde pública, tendo em conta a sua elevada prevalência, aumento de incidência, complicações associadas e custos inerentes (Saran *et al.*, 2010).

Estima-se que a doença associada aos rins e ao trato urinário sejam responsáveis por 830 000 mortes anuais e 18 867 000 de anos de vida de incapacidade, tornando-a a 12ª maior causa de morte e a 17ª causa de incapacidade (Sancho e Dain, 2008).

A maioria dos doentes com insuficiência renal crónica progride para o estágio final da doença renal. Cerca de 1,8 milhões de pessoas têm acesso a tratamento de substituição da função renal com hemodiálise, diálise peritoneal, prática médica extremamente dispendiosa nos países desenvolvidos e praticamente inexistente nos países em desenvolvimento (Martín-Cleary e Ortiz, 2014; Saran *et al.*, 2010). O transplante renal

continua a ser preferido face à terapia renal de substituição, mas dada a limitada oferta de dadores de órgãos, as terapias dialíticas são as mais utilizadas (Sancho e Dain, 2008).

A insuficiência renal crónica acarreta custos bastante elevados, não só devido aos tratamentos de diálise, como às comorbilidades associadas. Desta forma, espera-se que a distribuição desta doença ao nível mundial não seja homogénea, verificando-se que em países menos desenvolvidos, com dificuldades de acesso aos cuidados de saúde, a prevalência seja bastante superior e com maiores índices de mortalidade. Nestes países, a insuficiência renal crónica inicia-se geralmente em idades muito inferiores ao normal, causando um impacto negativo nas famílias e na sociedade.

Crianças com baixo peso à nascença têm maior probabilidade de desenvolver diabetes, hipertensão e, conseqüentemente, apresentar de insuficiência renal crónica precocemente na idade adulta (Stemer e Lemmens-Gruber, 2011).

Apesar do índice do estágio final ter vindo a estabilizar nos países desenvolvidos, o mesmo não se verifica nos países em desenvolvimento. Apesar dos esforços desenvolvidos para reduzir o custo dos tratamentos de diálise, tornar o transplante renal mais acessível bem como o custo dos imunossuppressores, nos países em desenvolvimento as unidades de diálise são limitadas e os transplantes inacessíveis financeiramente, resultando na morte de cerca de 1 milhão de pessoas por falência renal (Pai, 2013).

A Figura 9 permite verificar as regiões onde prevalece o maior número de casos de insuficiência renal crónica em fase terminal.

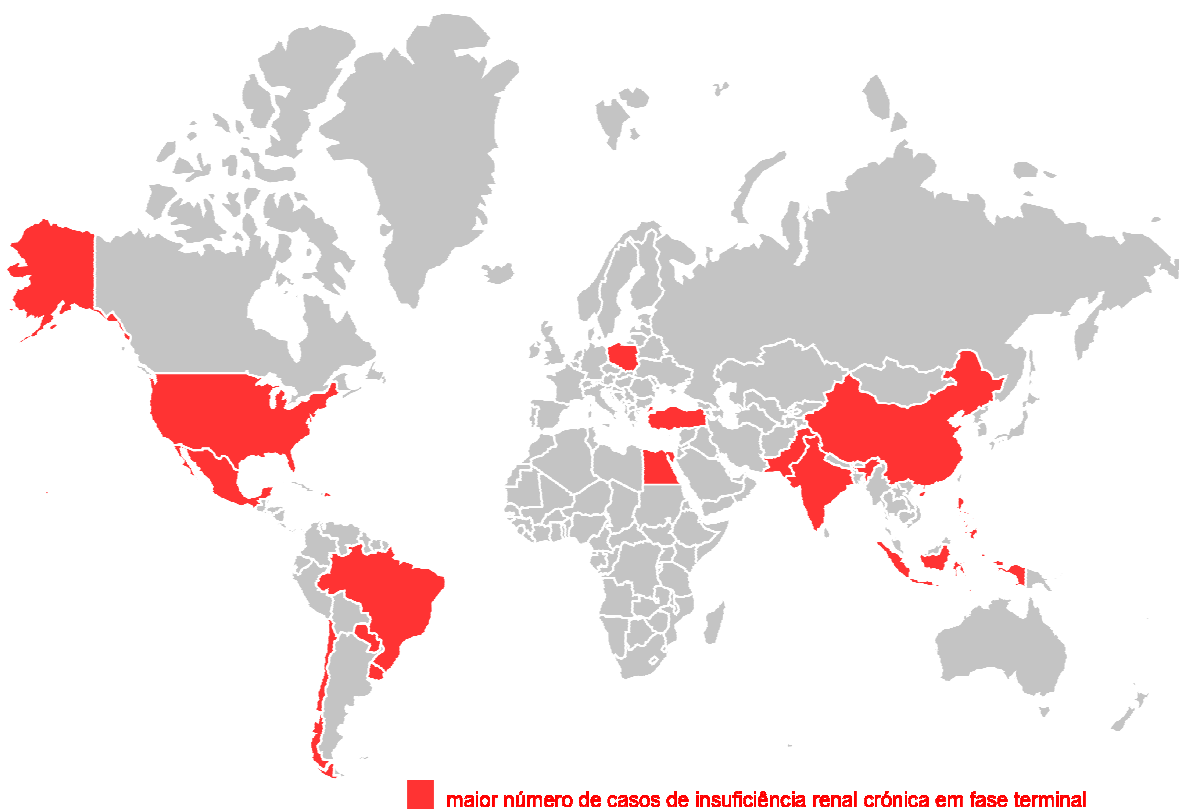


Figura 9. Regiões com o maior número de insuficientes crónicos renais em fase terminal, assinalado a vermelho (adaptado de OMS).

Em Portugal, verificou-se um aumento na prevalência pontual de doentes submetidos a diálise, passando de 595 (em 1997) para 1014,14 (em 2010) por milhão de habitantes, seguindo a tendência mundial (Salgado, 2012).

A causa mais comum de insuficiência renal crónica terminal foi a *diabetes mellitus* com 33,6% e 15,5% devido a hipertensão arterial. A adesão ao regime terapêutico é bastante reduzida, com uma percentagem a rondar os 67%.

Portugal, de forma preocupante, é um dos países do mundo com maior incidência e prevalência de insuficiência renal terminal e em que se torna necessário o maior recurso a transplantes renais (APIR, 2015).

3. PAPEL DO FARMACÊUTICO NO CONTROLO E PREVENÇÃO DAS DOENÇAS CRÓNICAS

3.1 Importância neste tipo de doenças

No início do século XX, o farmacêutico era responsável pela preparação e fornecimento dos fármacos utilizados para as diversas doenças. Com a industrialização, a necessidade dessa preparação sofreu reduções substanciais, pelo que, para além do fornecimento de medicamentos à população, este profissional tornou a sua atividade profissional mais dirigida para o doente, através da prestação de cuidados especializados e disponibilização de informação (Gregório e Lapão, 2012). É neste contexto que surge o conceito de Cuidados Farmacêuticos, constituindo um elemento fundamental em qualquer cuidado de saúde (Chua *et al.*, 2012).

Definidos em 1989, por Hepler e Strand, os Cuidados Farmacêuticos constituem o fornecimento responsável da terapêutica farmacológica com o objetivo de alcançar resultados definitivos que contribuam para a qualidade de vida do doente (Fernandez-Llinos, 2013; AFMH, 2010). Este conceito implica uma interação entre o Farmacêutico, o doente e os restantes membros da equipa dos cuidados de saúde, com vista a implementar o plano terapêutico e produzir resultados específicos (Chua *et al.*, 2012; AFMH, 2010).

Com o aumento da esperança de vida no século XX, e conseqüente aumento de população envelhecida, verificou-se uma alteração nos padrões das doenças e morte nas populações. As doenças crónicas passaram a representar a maior percentagem associada à morbidade comparativamente às doenças agudas (Iglésias-Ferreira e Mateus-Santos, 2010).

Desta forma, o Farmacêutico apresenta uma contribuição fundamental para o sistema de saúde no que diz respeito a este tipo de doentes. De uma maneira geral, os Farmacêuticos comunitários, dada a acessibilidade ao público, podem disponibilizar informação e aconselhamento, bem como contribuir para a prevenção deste tipo de doenças. As farmácias passaram a incluir a medição de parâmetros bioquímicos (e.g. glicemia,

colesterolemia), medição da tensão arterial, determinação do índice de massa corporal e outros capazes de alertar para alguma alteração no doente (Gregório e Lapão, 2012).

O Farmacêutico deve ser parte ativa num programa de saúde integrado de doenças crónicas e promover a adesão à terapêutica através de aconselhamento, intervenções comportamentais, entre outras que se verificaram ser eficazes (Moura e Azevedo, 2012). De facto, um dos grandes problemas neste tipo de doentes é precisamente a resistência que existe em aderir à terapêutica. Os efeitos secundários, a dificuldade em compreender os benefícios resultantes dos medicamentos e a rejeição da toma de tantos medicamentos encontram-se entre os principais fatores. Uma baixa adesão implica um aumento dos custos com os cuidados de saúde, uma vez que as doenças se desenvolvem muito mais rapidamente, requerendo posteriormente medidas mais dispendiosas. A qualidade de vida e o tempo de vida vêm-se consideravelmente diminuídos e a necessidade de hospitalização aumentada (Morrison *et al.*, 2012).

Outros problemas encontram-se associados a erros de medicação e de dosagens, prescrições inapropriadas e interações medicamentosas, podendo levar a uma elevada morbidade e mortalidade devido a uma utilização incorreta dos fármacos (Chua *et al.*, 2012; Torner *et al.*, 2012). Estima-se que 2 milhões de doentes sejam hospitalizados por ano devido a reações medicamentosas adversas e, no caso dos doentes crónicos, esta situação é particularmente delicada, tornando-se ainda mais preocupante no caso de doentes que desenvolveram doenças crónicas secundárias. O papel do Farmacêutico deve passar por monitorizar a terapêutica medicamentosa como medida preventiva (Dorling *et al.*, 2015; Fischer, 2000). Segundo vários estudos realizados em diferentes contextos (ambulatório, hospitalar, comunitário), a prática dos Cuidados Farmacêuticos terá influenciado positivamente o controlo das doenças crónicas (Torner *et al.*, 2012). No entanto, estes resultados apresentam algumas variações consoante o tipo de doente, o número de doentes, o tempo de monitorização e o modo como a intervenção é feita. Contudo, as diferenças de mortalidade obtidas entre grupos de controlo e de intervenção foram estatisticamente significativas, tendo sido para este último mais baixa (Torner *et al.*, 2012).

O papel do farmacêutico ao nível da prevenção também se torna fundamental, uma vez que o risco de desenvolvimento de doenças crónicas, como a diabetes e a doença coronária, pode ser minimizado através da adoção de estilos de vida saudáveis. Uma vez desenvolvida a doença, a sua gestão pode ser feita não só através da medicação adequada como também adotando hábitos de vida diferentes (e.g. aumento de atividade física, perda de peso), ficando o Farmacêutico responsável pela monitorização desses comportamentos (Fischer, 2000; Morrison *et al.*, 2012).

3.2 Situação particular da doença crónica renal

O diagnóstico precoce da doença crónica renal é fundamental para atrasar a progressão da doença para um estado de insuficiência renal crónica terminal, onde as alternativas para repor a função renal passam pela hemodiálise ou pelo transplante renal (Salgado *et al.*, 2012).

Doentes que sejam diagnosticados tardiamente podem necessitar precocemente de hospitalizações prolongadas, acessos vasculares por cateteres e iniciar diálises como tratamentos de emergência (Belaiche *et al.*, 2012).

A acrescentar a estes problemas, e tal como foi referido anteriormente, estes doentes apresentam uma alteração da farmacocinética dos medicamentos dado que, devido a uma diminuição da TFG, ocorre uma acumulação de fármaco no organismo, resultando num aumento dos efeitos indesejáveis e das eventuais interações medicamentosas (AbuRuz *et al.*, 2013; Arrabal-Durán, 2014).

A adesão terapêutica nos doentes com insuficiência renal crónica é, muitas vezes, complicada devido à desmotivação que os mesmos sentem: os tratamentos longos e dolorosos, as questões sociais e a rotina das sessões de hemodiálise podem contribuir para esta atitude (Fernandes *et al.*, 2009).

O Farmacêutico apresenta a delicada tarefa de incentivar o doente a seguir o processo terapêutico e, simultaneamente, detetar, prevenir e resolver os problemas relacionados com

os medicamentos que possam surgir. Para tal, deve proceder a uma monitorização cuidada em colaboração com os doentes e os restantes profissionais de saúde.

A dosagem dos fármacos necessita ser continuamente ajustada nestes doentes. O ajuste é necessário quando a quantidade de medicamento excretada pela urina se mantém inalterada e acima dos 50%, e os níveis de creatinina abaixo dos 50 mL/min/1,73m² (TFG). Tal permite obter o máximo efeito terapêutico, enquanto diminui os efeitos colaterais indesejáveis (Arrabal-Durán *et al.*, 2014).

A terapêutica indicada pelo nefrologista nos primeiros estádios da doença passa por modificar a hemodinâmica renal, através da diminuição da pressão arterial e da proteinúria, o que resulta na necessidade de atingir um equilíbrio medicamentoso que permita estabilizar a doença sem provocar uma falência renal (Belaiche *et al.*, 2012).

Quando a doença progride e os doentes necessitam de realizar hemodiálise, o controlo terapêutico torna-se mais crítico, na medida em que começam a surgir várias comorbilidades e aumenta o risco de interações medicamentosas. Estes doentes geralmente apresentam a maioria dos indicadores que facilitam estas situações: mais de três doenças simultaneamente, alterações de regime terapêutico 4 vezes ao ano ou mais, toma de 5 medicamentos diferentes diariamente, mais de 12 doses de medicação diária entre outros (Manley e Carrol, 2002).

Com a quantidade elevada de medicação prescrita e a necessidade constante de monitorização dos doentes, a intervenção do Farmacêutico contribui substancialmente para a resolução e/ou prevenção de problemas associados ao tratamento de doentes hospitalizados com insuficiência renal crónica. A presença de um Farmacêutico Clínico em regime hospitalar em permanência revela-se uma mais-valia (AbuRuz *et al.*, 2013)

No caso de doentes submetidos a transplantes renais, a situação é ainda mais crítica, uma vez que estes doentes necessitam da administração de imunossuppressores, essenciais para evitar a rejeição do excerto. Esta terapêutica tem de ser realizada para o resto da vida, juntamente com as visitas regulares a um médico e os testes laboratoriais, o que torna mais complexo a adesão à terapêutica. Para além dos imunossuppressores, os doentes são tratados

simultaneamente para outras doenças crônicas como hipertensão, diabetes e dislipidemia e ainda lhes são administrados antibióticos, antifúngicos e antivirais, como forma de tratamento profilática. O cuidado Farmacêutico revela-se essencial, uma vez que inclui, não só a monitorização terapêutica, mas também a intervenção e o aconselhamento relativamente à mudança no estilo de vida, incluindo a alimentação, a higiene e as precauções de saúde.

Stemer (2015) mostrou que a opinião do Farmacêutico relativamente aos medicamentos prescritos era maioritariamente aceite pelos outros profissionais de saúde e que a sua contribuição revelou-se positiva na diminuição do número de hospitalizações e na diminuição do risco relativo de doentes no estágio 5 de insuficiência renal. Alguns parâmetros sanguíneos também foram melhorados após monitorização farmacêutica, como os índices de glucose e de fosfato no sangue (Salgado *et al.*, 2012). Verificou-se também uma diminuição dos índices de mortalidade.

4. CONTRIBUIÇÃO FUTURA DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DA DOENÇA CRÓNICA RENAL

Atualmente, a importância do apoio a doentes crónicos renais, quer ao nível comunitário, quer ao nível hospitalar, tem sido amplamente reconhecido em numerosos estudos que se têm realizado, mas é especialmente na vertente hospitalar que continua a existir uma necessidade crescente de aprofundar o seu impacto na qualidade de vida do doente, nos índices de mortalidade e de morbilidade e no impacto económico (Salgado *et al.*, 2012, Aburaz *et al.*, 2013).

Embora nalguns países, como no Canadá e nos Estados Unidos, existam já programas multidisciplinares no tratamento de doentes renais crónicos que incluem Farmacêuticos Clínicos, não foram encontrados registos bibliográficos que indicassem a mesma prática noutros países (Wazny, 2013, Zhu *et al.*, 2014).

Nos Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia, os Farmacêuticos começam a ser remunerados pela emissão de pareceres relativos a medicação (Peter *et al.*, 2013).

Em Toronto, no Kidney Care Clinic, segundo Zhu *et al.* (2014), os doentes nos estádios 4 e 5 de insuficiência renal crónica são acompanhados por uma equipa que inclui um nefrologista, um enfermeiro, um nutricionista, um farmacêutico clínico e um assistente social. Nesta equipa, o papel do Farmacêutico é visitar os doentes, aceder aos seus registos clínicos e terapias e fornecer as recomendações necessárias para otimizar os tratamentos, diminuindo a probabilidade de interações medicamentosas e facultando simultaneamente informações acerca dos medicamentos nefrotóxicos.

Morrison *et al.* (2012) propõem, no Guia de Saúde Pública, o envolvimento do Farmacêutico Clínico num programa multidisciplinar de saúde com o objetivo de melhorar a gestão das doenças crónicas e propõem a especialização destes profissionais em determinadas doenças para “demonstrar competências (...) numa certa área”. Esta opção poderia ser bastante útil no âmbito da insuficiência renal crónica, uma vez que sendo uma doença de gestão complexa e que produz alterações farmacocinéticas significativas,

beneficiária particularmente de conhecimentos direcionados para a mesma e da aplicação do vasto conhecimento do farmacêutico nesta área.

A American College of Clinical Pharmacy (ACCP) define a “Gestão Conjunta de Terapia Medicamentosa” (Colaborative Drug Therapy Management- CDTM) como um acordo prático de colaboração entre um ou mais médicos e farmacêuticos, em que farmacêuticos qualificados, trabalhando dentro de contexto protocolar definido, sejam chamados a assumir uma responsabilidade profissional na avaliação dos doentes, requisitando testes laboratoriais, administrando fármacos e selecionando, iniciando, monitorizando e ajustando esquemas farmacoterapêuticos (Morrison *et al.*, 2012).

A implementação de equipas multidisciplinares na gestão da insuficiência renal crónica tem incluído a formação de Farmacêuticos no sentido da identificação de problemas associados à medicação e ajuda aos doentes no sentido de melhorar a adesão ao tratamento (Peter *et al.*, 2013; Raymond *et al.*, 2013). Nos casos em que esta implementação foi feita, observaram-se efeitos positivos nos resultados clínicos e económicos, uma vez que ocorreu uma diminuição no ritmo de decréscimo da TFG, com redução da mortalidade e diminuição das hospitalizações.

Estes novos modelos encontram-se ainda em estudo e a sua aplicação não está generalizada, mas os resultados positivos até agora obtidos, abrem novas perspetivas na inclusão de Farmacêuticos Clínicos em equipas hospitalares de apoio a doentes renais crónicos, equipas de saúde de diálise e mesmo em serviços de urgência (Peter *et al.*, 2013; Miranda *et al.*, 2012).

A criação de diretrizes na prática clínica para Farmacêuticos especializados na doença renal em diferentes ambientes, permitiu a criação de um método comum que priorizasse as atividades do farmacêutico clínico numa equipa multidisciplinar (Raymond *et al.*, 2013).

No Canadá, o Manitoba Renal Program constitui um modelo que já se encontra em funcionamento e no qual se pretende que sejam atingidos os seguintes objetivos (Wazny, 2015):

1 – No âmbito das atividades principais e realizadas em dias fixos da semana, em que toda a equipa se encontre reunida, atender clínicas incluídas no programa (diálise peritoneal, centros locais de diálise, hemodiálise no domicílio e doentes renais). Neste âmbito, rever as fichas clínicas dos doentes, reproduzir o historial clínico do doente, rever medicações e possíveis interações de forma detalhada.

2 - Assistir a equipa multidisciplinar disponível para acompanhar o doente através de discussões pormenorizadas com a equipa relativamente aos doentes visitados, identificando aqueles que são admissíveis para conciliação terapêutica pelo farmacêutico responsável e identificar doentes que necessitem de revisão da terapêutica.

3 - Administrar e conciliar de forma apropriada medicamentos de doentes selecionados para hemodiálise, diálise peritoneal, centros locais de diálise ou hemodiálise no domicílio e insuficientes renais em clínicas. Tal deve ser feito com aconselhamento ao doente, fornecendo indicações precisas e detalhadas e revendo a terapêutica, especialmente em doentes com alta hospitalar.

4 - Proceder a uma revisão mensal dos exames de rotina dos doentes em hemodiálise e rever o perfil terapêutico do doente, o registo clínico e os resultados laboratoriais pertinentes, através de diálogo com este e os prestadores de cuidados de saúde, incluindo os Farmacêuticos comunitários. Dar prioridade aos doentes com caráter de urgência.

5 – Rever detalhadamente a medicação dos novos doentes em diálise em períodos de seis meses a um ano.

Vários modelos de gestão deste tipo de doença que incluem farmacêuticos estão ainda a ser testados, nomeadamente no papel que poderão desempenhar ao nível de doentes sujeitos a transplante renal (Peter *et al.*, 2013).

CUIDADOS FARMACÊUTICOS EM DOENTES CRÓNICOS – INSUFICIÊNCIA RENAL

Por definir está ainda o número de Farmacêuticos necessários para assistir os indivíduos que sofrem de insuficiência renal crónica (Miranda *et al.*, 2012).

Em termos de custos, as estimativas feitas permitiram concluir que o custo adicional de uma equipa pluridisciplinar pode ser recuperado num ano, se, por exemplo, a diálise for atrasada um ano em apenas 2% dos doentes pediátricos (Peter *et al.*, 2013).

Tendo em conta os aspetos positivos obtidos até hoje e as expectativas criadas em torno dos farmacêuticos, as oportunidades de inclusão destes profissionais como membros integrados nas equipas clínicas estão a aumentar e poderão ser prática comum no futuro (Miranda *et al.*, 2012, Morrison *et al.*, 2012, Peter *et al.*, 2013).

III. Conclusão

A insuficiência crónica renal tem vindo a aumentar substancialmente nos últimos anos. A gestão desta doença é particularmente difícil, não só pelas comorbilidades associadas e que levam a tratamentos complexos, como pelos efeitos derivados das interações medicamentosas próprias de uma politerapia. Para agravar esta situação, os doentes renais crónicos apresentam um perfil farmacocinético complexo, que provoca alterações metabólicas e de eliminação dos fármacos difíceis de avaliar, a não ser por profissionais devidamente especializados. Vários estudos elaborados demonstraram que a intervenção de um Farmacêutico contribuiu de forma significativa para uma diminuição das hospitalizações ou períodos de hospitalização e da mortalidade e morbilidade associada a esta doença. A sua capacidade de gestão e monitorização terapêutica em equipas de saúde multidisciplinares trouxe benefícios que se refletiram não só ao nível da qualidade de saúde como ao nível económico.

Embora estejam ainda a ser estudados modelos que incluam estes profissionais em equipas clínicas de tratamento de insuficiência renal crónica, os que já foram implementados apresentaram pontos positivos que devem ser usados no futuro e alargados a outros países, com o intuito de uma melhoria na gestão da doença e no atraso da progressão da doença.

IV. Referências Bibliográficas

APIR - Associação Portuguesa de Insuficientes Renais. [Em linha]. Disponível em www.apir.org.pt/ [Consultado em 29/06/2015].

AbuRuz, S. *et al.* (2013). Evaluation of the impact of pharmaceutical care servisse on hospitalized patients with chronic kidney disease in Jordan. *Int J Clin Pharm*, 35, pp. 780-789.

AFMH - Austrian Federal Ministry of Health (2010). Understanding the pharmaceutical care concept and applying it in practice. [Em linha]. Disponível em https://ppri.goeg.at/Downloads/Publications/Gesamt_Publikation_Understanding_the_Pharmaceutical_Care_Concept_and_Applying_it_in_Practice.pdf [Consultado em 28/06/2015].

Anaizi, N. (2002). Renal therapeutics. [Em linha]. Disponível em <http://www.thedrugmonitor.com/RIT97.html> [Consultado em 30/07/2015].

Arrabal-Durán, P. *et al.* (2014). Intervenciones farmacêuticas en las prescripciones de pacientes ingressados con insuficiência renal crónica. *Nefrol*, 34(6), pp. 710-715.

Barros, M. (2005). Complicações da doença renal. Boletim do CIM - Centro de Informação do Medicamento. [Em linha]. Disponível em http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc2013.pdf [Consultado em 14/07/2015].

Bastos, M. (2014). Interação medicamentosa na doença renal crónica. *J Bras Nefrol*, 36(1), pp. 8-9.

Belaiche, S. *et al.* (2012). Pharmaceutical care in chronic kidney disease: experience at Grenoble University Hospital from 2006 to 2010. *J of Nephrol*, 25 (04), pp. 558-565

Bermúdez, R. *et al.* (2011). Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinúria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad crónica. *Nefrol*, 31(3), 331-345.

Bhavsar, S. K. e Thaker, A. M. (2012). Pharmacokinetics of Antimicrobials in Food Producing Animals. [Em linha]. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/howtoreference/readings-in-advanced-pharmacokinetics-theory-methods-and-applications/pharmacokinetics-of-antimicrobials-in-food-producing-animals> [Consultado em 12/09/2015].

Brecheret, A. P. *et al.* (2009). Avaliação nutricional de crianças com doença renal crónica. *Rev Pau Pediatr*, 27(2), pp. 148-153.

Bucharles, S. e Pecoits-Filho, R. (2009). Doença Renal Crónica: Mecanismos da Progressão e Abordagem Terapêutica. *J Bras Nefrol*, 31(Sup 1), pp. 6-12.

Calvo, M. *et al.* (2002). Farmacocinética Clínica. In: Planas, M. (Ed.). *Farmacia Hospitalaria*, Vol. I. 3ª Edição. Fundación Española de Farmácia Hospitalaria, pp. 625-653.

Castel-Branco, M. M. *et al.* (2013). Necessidades reais de implementação de novos serviços farmacêuticos centrados no doente. *Acta Farm Port*, 2, pp. 16-21.

Chua *et al* (2012). Pharmaceutical care issues identified by pharmacist in patients with diabetes, hypertension or hyperlipidaemia in primary care settings. *BMC Health Service Research*, 12, pp. 378-388.

Coelho, A. *et al.* (2014). Gestão integrada de doença renal crónica: análise de uma política inovadora em Portugal. *Rev Port Saúde Pública*, 32(1), pp. 69-79.

Comite de Consenso (2007). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionadas com Medicamentos (PMR) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), *ARS Pharm*, 1(85), pp. 5-17.

DGS – Direção Geral de Saúde (2010). Plano Nacional de Saúde. [**Em linha**].
Disponível em
<http://1nj5ms2lli5hdggbe3mm7ms5.wpengine.netdna-cdn.com/files/2010/09/ddc.pdf>
[**Consultado em** 10/07/2015].

Dhaun, N. e Webb, D. (2013). Novel therapeutic approaches to chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol*, 76(4), 491-494.

Dimopoulos, M. e Terpos, E. (2010). Renal insufficiency and failure. *American Society of Hematology*, 1, pp. 431-436.

Dorling, G. *et al.* (2015). The evidence for integrated care. [**Em linha**]. **Disponível em**
https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiTuiM6KjKAhWGtxoKHSgFDq8QFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.mckinsey.com%2F~%2Fmedia%2FMcKinsey%2Fdotcom%2Fclient_service%2FHealthcare%2520Systems%2520and%2520Services%2FPDFs%2FThe%2520evidence%2520for%2520integrated%2520care.ashx&usq=AfQjCNGVdWWUdUAAzjhhUsx-CbcL165zQ&sig2=6kPTiFG2C7DMdlBtqiG9UQ&cad=rja [**Consultado em** 12/07/2015].

Durvasula, RV e Himmelfarb, J. (2011). Chronic renal failure and dialysis. [**Em linha**].
Disponível em
http://s3.amazonaws.com/zanran_storage/www.acpmedicine.com/ContentPages/2534210754.pdf [**Consultado em** 03/06/2015].

EMA - European Medicines Agency (2014). Guideline on the clinical investigation of medical products to prevent/slow progression of chronic renal insufficiency. [**Em linha**].
Disponível em

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500169469.pdf [Consultado em 22/07/2015].

Fernandez-Llinos, F. (2013). Serviços Farmacêuticos ou Farmácias. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, II (1), pp. 89-90.

Fernandes, S., Ravanhani, V. e Bertoncin, A. (2009). Uso de medicamentos por pacientes renais crónicos. *Rev. Bras. Farm.*, 90(4), pp. 327-333.

Fischer, L. *et al.* (2000). Pharmaceutical care for patients with chronic conditions. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 40(2), pp. 174-180.

Filho, A. e Melamed, M. (2013). Vitamina D e doença renal. O que nós sabemos e o que nós não sabemos. *J Bras Nefrol*, 34(4), pp. 323-331.

Flores, Y. *et al.* (2009). Enfermedad renal crónica: clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev Med Chile*, 137, pp. 137-177.

Ghiculescu, R.A. (2008). Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. *Aust Prescr*, 31, pp. 42-44.

Gregório, J. e Lapão, L. (2012). Uso de cenários estratégicos para planeamento de recursos humanos em saúde: o caso dos farmacêuticos comunitários em Portugal 2010-2020. *Revista Portuguesa de Saúde*, 30(2), pp. 125-142.

Gritti, A. *et al.* (2015). Doenças crónicas não transmissíveis e antecedentes pessoais em reinternados e contribuição da terapia ocupacional. *Cad Saúde Colet*, 23(2), pp. 214-219.

Hanson, M. e Gluckman, P. (2011). Development origins of noncommunicable disease: population and public health implication. *Am J Clin Nutr*, 94(supp), pp. 1754S-8S.

Hosseinpanahe, F. *et al* (2012). Association between moderate renal insufficiency and cardiovascular events in a general population: Tehran lipid and glucose study. *BMC Nephrol*, 13:59.

Iglésias-Ferreira, P. e Mateus-Santos, H. (2011). Cuidados farmacêuticos domiciliários uma necessidade, um serviço clínico, uma oportunidade. *Boletim do CIM – Revista da Ordem dos Farmacêuticos*, 99, pp. 1-11.

Impellizzeri, D. *et al*. (2014). Targeting inflammation: new therapeutic approaches in chronic kidney disease (CKD). *Pharm Research* ,81, pp. 91-102.

Infac – Información Farmacoterapéutica de La Comarca (2014). Dosificación de medicamentos en la enfermedad renal crónica. [Em linha]. Disponível em http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2014/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_1_2_Enfermedad_renal_cronica.pdf [Consultado em 15/10/2015].

ISN - International Society of Nephrology (2012). Clinical Practice Guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease. [Em linha]. Disponível em http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf [Consultado em 17/10/2015].

LaMattina, J. e Golan, D. (2012). Pharmacokinetics. In: Golan, D. *et al*. (Eds.). *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. 3rd edition, Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, pp. 28-45.

Lertora, J. (2009). Effects on Renal Disease on Pharmacokinetics. [Em linha]. Disponível em www.cc.nih.gov/training/principles/slides/EffRenalDisPKtex0910.pdf [Consultado em 09/10/2015].

Magacho *et al*. (2012). Nomograma para estimação da Taxa de Filtração Glomerular baseado na fórmula CKD-EPI. *J Bras Nefrol*, 34(3), pp. 313-315.

Maiolino, A. e Magalhães, R. (2007). Mieloma múltiplo e insuficiência renal. *Rev bras hematol hemoter*, 29(1), pp 86-91.

Manley, H. e Carroll, C. (2002). The Clinical and Economic Impact of Pharmaceutical Care in End-Stage Renal Disease Patients. *Semin Dial*, 15(1), pp. 45-49.

Marquito, A. *et al.* (2014). Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol*, 36(1), pp. 26-34.

Martins, B. *et al.* (2013). Pharmaceutical care in transplant patients in a university hospital: pharmaceutical interventions. *Brasilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(4), pp. 659-668.

Martín-Cleary, C. e Ortiz, A. (2014). CKD hotspots around the world: where, why and what lessons are. A CKJ review series. *Clin Kidney*, 7, pp. 519-523.

Miranda, T. *et al.* (2012). Interventions performed by the clinical pharmacist in the emergency department. *Einstein*, 10(1), pp. 74-78.

Montoro, J. *et al.* (2002). Farmacocinética Clínica. In: Planas, M. (Ed.). *Farmacia Hospitalaria*, Vol. II. 3ª Edição. Fundación Española de Farmácia Hospitalaria, pp. 1107-1136.

Morrison, C. *et al.* (2012). Partnering with Pharmacists in the Prevention and Control of Chronic Diseases. [Em linha]. Disponível em http://www.cdc.gov/dhdspp/programs/spha/docs/pharmacist_guide.pdf [Consultado em 12/06/2015].

Motta, V. (2009). Rim e Função Renal. In: Motta, V. (Ed.). *Bioquímica Clínica para o Laboratório: Princípios e Interpretações*. 5ª Edição. Porto Alegre, Editora Médica Missau, pp. 247-271.

Moreira, L. *et al.* (2008). Conhecimento sobre o tratamento farmacológico em pacientes com doença renal crônica. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 44(2), pp. 315-323.

Moura, M.J. e Azevedo, A.L. (2012). Adesão à Terapêutica: osteodistrofia renal. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, II(1), pp. 47-60.

Neto, R. (2009). Insuficiência Renal Crônica (IRC). [Em linha]. Disponível em [http://www.digimed.ufc.br/wiki/index.php/Insuficiencia Renal Crônica](http://www.digimed.ufc.br/wiki/index.php/Insuficiencia_Renal_Crônica). [Consultado em 02/07/2015].

NKF - The National Kidney Foundation. [Em linha]. Disponível em <https://www.kidney.org/> [Consultado em: 20/06/2015].

Nunes, T. *et al.* (2010). Insuficiência Renal Aguda. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 43(3), pp. 272-282.

Ogletree, N. (2008). Chronic Kidney Disease: a silent epidemic (part 1). [Em linha]. Disponível em <http://pt.slideshare.net/asgarcymed/chronic-kidney-disease-silent-epidemic> [Consultado em: 08/06/2015].

Olyaei, A. e Bennet, W. (2007). Farmacologic approach to renal insufficiency. *ACP Medicine*. IX, pp. 1-30.

OMS – Organização Mundial de Saúde (2014). Global Status Report on non communicable diseases. [Em linha]. Disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf [Consultado em: 17/07/2015].

OMS – Organização Mundial de Saúde (2014). Noncommunicable diseases: Country Profiles. [Em linha]. Disponível em

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128038/1/9789241507509_eng.pdf?ua=1

[Consultado em 17/07/2015].

Pai, A. *et al.* (2013). Medication Reconciliation and Therapy Management in Dialysis-Dependent Patients: Need for a Systematic Approach. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(11), pp. 1988-1999.

Paulino, W. (1995). *Biologia atual: Seres Vivos-Fisiologia*, Vol. 2, 7ª Edição, São Paulo, Átila.

Perez, P. *et al.* (2013). DOSIS (Dosimetry Optimization System and Integrated Software): an integrated toolkit for patient specific internal dosimetry. *J Nuc Med*, 54(Supplement), pp. 96-103.

Peter, C. e Wazny, L. e Patel, U. (2013). New models of CKD care including Pharmacists: Improving medication reconciliation and medication management. *Curr Opin Nephrol Hypertens.*, 22(6), pp. 656-662.

Portal da Diálise (2015). Insuficiência renal. [Em linha]. Disponível em <http://www.portaldadialise.com/portal/insuficiencia-renal>. [Consultado em: 02/07/2015].

Raymond, C., Wazny, L. e Sood, A. (2013). Standards of Clinical Practice for Renal Pharmacists. *JCPH*, 66(6), pp. 369-374.

The Renal Association. [Em linha]. Disponível em <http://www.renal.org/> [Consultado em 14/07/2015].

Ricardo, A. *et al.* (2014). Limited health literacy is associated with low glomerular filtration in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clinical Nephrology*, 81(1), pp. 30-37.

Rosset, J. e Wauters, J. (2002). Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 17, pp. 19-28.

Salgado, T.M. *et al.* (2012). Serviços Farmacêuticos em doentes com insuficiência renal crónica. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2, pp. 59-66.

Sanchez, Y. *et al.* (2007). Utilización de fármacos en la insuficiencia renal. *Rev Cubana Farm*, 41(2), pp. 52-67.

Sancho, L e Dain, S. (2008). Análise de custo-efetividade em relação às terapias renais substitutivas: como pensar estudos em relação a essas intervenções no Brasil?. *Cad. Saúde Pública*, 24(6), pp. 1279-1290.

Saran, R. *et al.* (2010). Establishing national Chronic Kidney Disease surveillance system for the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5, pp. 152-161.

Sepodes, B. (2012). Farmacoterapia das doenças renais e genito-urinárias. [**Em linha**]. Disponível em <http://www.portaldialise.com/portal/insuficiencia-renal>. [**Consultado em:** 02/07/2015].

Stemer, G. e Lemens-Gruber, R. (2011). Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end stage renal disease patients: a systematic literature review. *BMC Nephrology*, 22, pp. 12-35.

Torner, M. *et al.* (2012). Programa de atención farmacêutica integrada en pacientes com enfermedades crónicas. *Farm Hosp*, 36(4), pp. 229-239.

UCDVC – University of California Davies Vascular Center. [**Em linha**]. Disponível em https://www.ucdm.vcdavis.edu/vascular/diseases/renal_insufficiency.html [**Consultado em:** 19/06/2015].

Valadares, I. e Álvares, A. (2014). Cuidado e atenção farmacêutica na síndrome nefrótica. [Em linha]. Disponível em <http://www.senaaires.com.br/Biblioteca/tcfacesa/farm2014/Cuidados%20e%20Aten%C3%A7%C3%A3o%20Farmac%C3%AAutica%20na%20S%C3%ADndrome%20Nefr%C3%B3tica.pdf> [Consultado em: 27/06/2015].

Valsecia, M e Malgor, L. (2008). Utilizacion de fármacos en insuficiência renal. [Em linha]. Disponível em http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/11_rinion.pdf [Consultado em: 05/07/2015].

Verbeeck, R e Musuamba, F. (2009). Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*, 65, pp. 757-773.

Wazny, L. (2015). WRHA Pharmacy Program Direct Patient Care Guidelines. [Em linha]. Disponível em <http://www.kidneyhealth.ca/wp/wp-content/uploads/pharmacy/Renal%20Pharmacist%20Performance%20Expectations.pdf> [Consultado em: 24/10/2015].

Zillich, A. *et al.* (2005). Caring for patients with Chronic Kidney Disease: a joint opinion of the ambulatory care and the nephrology practice and research networks of the American College of Clinical Pharmacy, *Pharmac*, 25(1), pp. 123-143.

Zhu, L. (2014). Enhancing Collaborative Pharmaceutical Care for Patients with Chronic Kidney Disease: Survey of Community Pharmacists. *JCPH*, 67(4), pp. 268-273.