



## **Doença Renal Crónica no Idoso**

---

Dissertação: Artigo de Revisão Bibliográfica

Susana Maria Vasques Martins  
Mestrado Integrado em Medicina

**Orientadora:**

Prof. Doutora Idalina Maria Almeida Brandão de Melo Beirão  
Professora auxiliar convidada do MIM- ICBAS, Regente de Semiologia Médica e  
Cirúrgica I e II  
Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia

Porto 2015

## Resumo

Com o aumento da esperança média de vida e a redução da natalidade, a população idosa tem vindo a representar uma proporção cada vez maior da população geral. No mundo ocidental, os idosos representam o segmento populacional em maior crescimento.

O envelhecimento acarreta um declínio nas funções fisiológicas de vários órgãos e sistemas. O declínio progressivo e inexorável da função renal faz do rim um dos órgãos mais afetados pela idade. O envelhecimento renal é um processo multifatorial em que o género, o background genético e outros mediadores chave, como a inflamação crónica e o *stress* oxidativo, desempenham um papel crítico. Ao envelhecimento da função renal sobrepõem-se as lesões associadas a doenças.

Tem havido um aumento do número de idosos com Doença Renal Crónica. No entanto, a maioria morre por complicações cardiovasculares, em vez de progredir para doença renal terminal. O tratamento neste grupo constitui um desafio para os profissionais de saúde, nomeadamente devido às suas comorbilidades, fragilidade, isolamento social, mau *status* funcional e declínio cognitivo. Assim, o seu tratamento individualizado parece ser fundamental. A diálise poderá não ser a melhor opção em determinados idosos, sendo o tratamento conservador uma alternativa. O transplante renal, em idosos com bom estado geral e poucas comorbilidades parece ter bons resultados.

**Objetivos:** Pretende-se com esta revisão abordar o envelhecimento demográfico da população, a prevalência da doença renal crónica na população idosa, o envelhecimento fisiológico do rim, a suscetibilidade aumentada dos seniores à nefrotoxicidade, o seu seguimento adequado e as opções de tratamento disponíveis para este grupo.

**Metodologia:** O levantamento bibliográfico será feito através de consulta a partir das seguintes bases de dados eletrónicas: *Pubmed* e *ScienceDirect* incidindo predominantemente no período entre 2000 e 2014.

**Palavras-chave:** idoso, doença renal crónica, nefrotoxicidade, envelhecimento renal, tratamento.

## Abstract

With the increase of life expectancy and the fall of birth rate, the elderly population is becoming an increasing proportion of the general population. In the western world, the elderly represent the fastest growing population segment.

Aging causes a decline in the physiological function of various organs and systems. The progressive and inexorable decline of renal function makes it one of the organs most affected by age. The kidney aging is a multifactorial process in which gender, genetic background and other key mediators such as chronic inflammation and oxidative stress play a critical role. Adding to the renal function aging there's an overlap of lesions associated with diseases.

There has been an increase in the number of elderly with chronic kidney disease. However, most die from cardiovascular complications, instead of progressing to end-stage renal disease. The treatment in this group is a challenge for health professionals, namely due to comorbidities, frailty, social isolation, poor functional status and cognitive decline. Thus, individualized treatment seems to be essential. Dialysis may not be the most suitable option in certain elderly, to whom conservative treatment might be an alternative. Kidney transplantation in elderly patients with good performance status and few comorbidities seems to have good results.

**Objectives:** The aim of this review is to address the aging of the population, the prevalence of chronic kidney disease in the elderly, the physiological aging of the kidney, their increased susceptibility to nephrotoxicity, their proper monitoring and the available treatment options for this group.

**Methodology:** The literature review will be done through consultation from the following electronic databases: PubMed and ScienceDirect focusing predominantly between 2000 and 2014.

**Keywords:** elderly, chronic kidney disease, nephrotoxicity, kidney aging, treatment

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Prof. Doutora Idalina Beirão pelo apoio, disponibilidade e orientação neste trabalho.

À minha família e amigos que sempre estiveram presentes neste percurso para me apoiar.

Ao Diogo pela paciência e incentivo.

## Índice

Abreviaturas.....	1
1) Introdução.....	2
1.1) Relevância do tema face ao envelhecimento demográfico .....	2
1.2) Envelhecimento e a disfunção celular .....	4
1.3) Envelhecimento fisiológico do rim .....	7
1.3.1) Alterações estruturais .....	7
1.3.2) Alterações funcionais.....	8
2) Prevalência da Doença Renal Crónica .....	10
3) Diagnóstico e Estadiamento da Doença Renal Crónica.....	11
4) Particularidades da Doença Renal Crónica no Idoso .....	13
4.1) Avaliação da função renal .....	15
5) Progressão da Doença Renal Crónica.....	18
6) Sobreposição de Doença Renal Aguda .....	19
7) Suscetibilidade farmacológica aumentada.....	21
7. 1) Abordagem para a prescrição segura no idoso .....	21
8) Seguimento da Doença Renal Crónica no Idoso.....	23
8.1) Abordagem farmacológica e dietética.....	23
8.1.1) Hipertensão .....	23
8.1.2) Anemia .....	23
8.1.3) Insuficiência cardíaca .....	24
8.1.4) Dieta .....	24
9) Tratamento da Doença Renal Terminal no Idoso.....	26
9.1) Tratamento conservador ou Diálise .....	26
9.2) Diálise .....	27
9.2.1) Acessos vasculares .....	27
9.2.2) Complicações dialíticas .....	27
9.2.3) Hemodiálise versus Diálise Peritoneal .....	28
9.3) Transplantação renal no idoso .....	29
10) Conclusão e perspetivas futuras.....	31
11) Referências bibliográficas.....	32

## **Abreviaturas**

ADN: Ácido desoxirribonucleico  
AINEs: Anti-inflamatórios não esteroides  
ARAs: Antagonistas do recetor da angiotensina  
BIS: Berlin Initiative Study  
CG: Cockcroft-Gault  
CICr: Clearance da creatinina  
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration  
DCV: Doença cardiovascular  
DM: Diabetes mellitus  
DP: Diálise peritoneal  
DRC: Doença renal crónica  
DRT: Doença renal terminal  
ESA: Agentes estimuladores da eritropoiese  
FSR: Fluxo sanguíneo renal  
Hb: Hemoglobina  
HTA: Hipertensão arterial  
IC: Insuficiência cardíaca  
IECAs: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina  
IL: Interleucina  
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes  
LRA: Lesão renal aguda  
MDRD: Modification of Diet in Renal disease  
NTA: Necrose tubular aguda  
PA: Pressão arterial  
QV: Qualidade de vida  
ROS: Espécies reativas de oxigénio  
TFG: Taxa de filtração glomerular  
TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada  
TFGm: Taxa de filtração glomerular medida  
TR: Transplante renal  
TSFR: Tratamento substitutivo da função renal

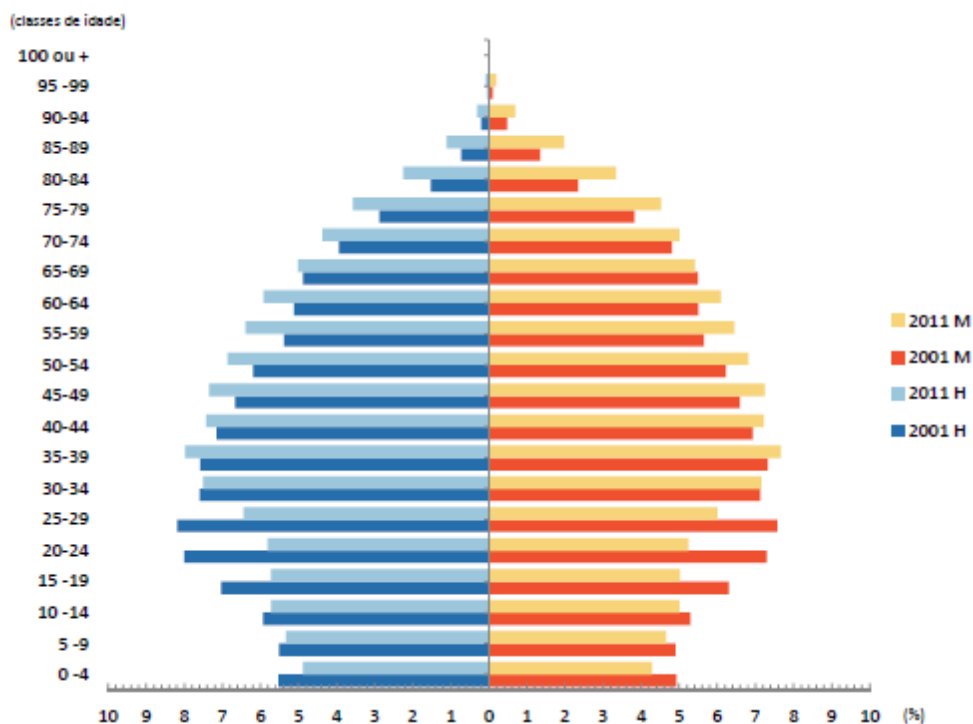
## 1) Introdução

### 1.1) Relevância do tema face ao envelhecimento demográfico

Ao longo do século XX, a esperança média de vida aumentou e as principais causas de doença e morte modificaram-se. Enquanto no início desse século, as doenças infecciosas e parasitárias, representavam as principais ameaças à saúde, hoje em dia são as doenças crónicas, que ocupam o maior peso na saúde pública (1).

No mundo ocidental, os idosos representam o segmento populacional em maior crescimento (2). O envelhecimento da população resulta não só do aumento da esperança média de vida, mas também da queda da fertilidade (3). Este processo conduziu a uma redução relativa na proporção de crianças e a um aumento na faixa da população em idade laboral e dos idosos (4). A quota global de pessoas com  $\geq 60$  anos aumentou de 9.2% em 1990 para 11.7% em 2013 e espera-se que continue a crescer como uma proporção cada vez mais significativa da população mundial, atingindo 21% em 2050 (4).

Portugal não é exceção à tendência global de envelhecimento da população. De acordo com dados oficiais dos Censos 2011, a base da pirâmide etária portuguesa correspondente à população mais jovem, diminuiu em relação a 2001 e o topo alargou-se devido ao crescimento da população idosa. Entre 2001 e 2011, Portugal perdeu população em todos os grupos etários compreendidos entre os 0-29 anos. A situação inverte-se a partir dos 30 anos, com o crescimento de 9% da população para o grupo dos 30-69 anos e de 26% para idades superiores a 69 anos (5).



**Figura 1** - Pirâmide etária da população residente em Portugal por sexo, em 2001 e 2011 (5).

**Tabela 1** - Estrutura etária da população residente em Portugal, em 2001 e 2011 (5).

Estrutura etária da população residente por sexo (%)	2001			2011		
	Total	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres
<b>Jovens</b>	16,00	16,95	15,11	14,89	15,93	13,93
<b>Idosos</b>	16,35	14,16	18,40	19,03	16,69	21,17



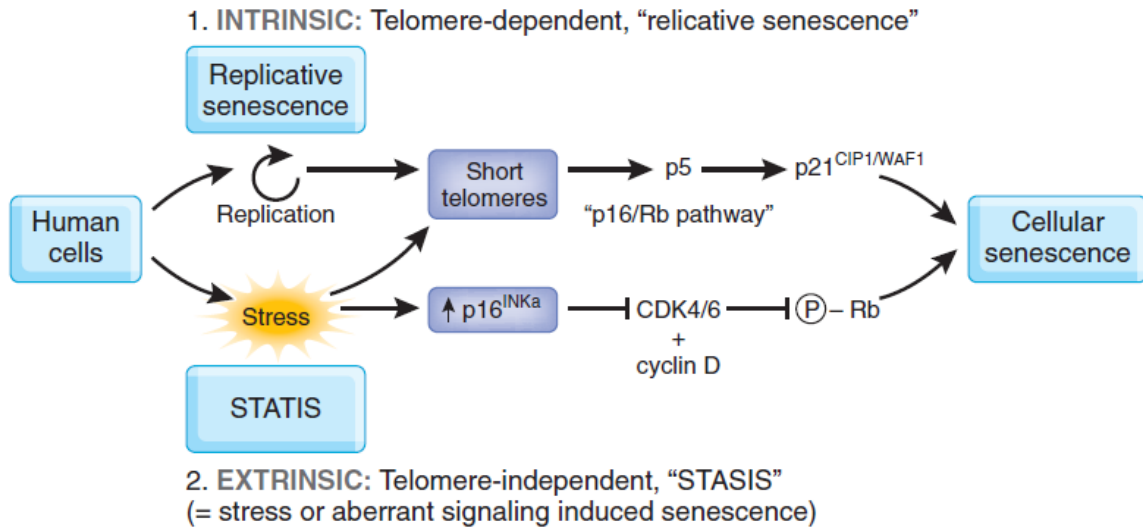
## 1.2) Envelhecimento e a disfunção celular

O envelhecimento está associado a um comprometimento progressivo e generalizado das funções corporais e com frequência, é acompanhado por uma elevada incidência de doenças que afetam os órgãos e os tecidos (6).

Os mecanismos biológicos do envelhecimento não são ainda totalmente conhecidos. Contudo, têm sido descritos diversos mecanismos de lesão que podem contribuir para o envelhecimento de órgão (7).

A senescência celular é um elemento chave que tem sido associado a várias doenças relacionadas com a idade (7). Existem dois tipos de senescência, a senescência replicativa, induzida pelo encurtamento crítico dos telómeros e a senescência induzida pelo *stress* prematuro independente da primeira (8). Tanto *in vitro* como *in vivo*, a senescência é induzida por diversos fatores exógenos como endógenos, nomeadamente espécies reativas de oxigênio (ROS), radiação ultravioleta, radiação ionizante e dano no ácido desoxirribonucleico (ADN) que condicionam *stress* e senescência celular (9). Ambas poderão estar envolvidas na disfunção dos tecidos associada à idade, diminuição da capacidade de regeneração e doença (9).

As células senescentes possuem um fenótipo particular caracterizado pela paragem irreversível do ciclo celular mediado por p21 e/ou p16Ink4a, morfologia alterada, resistência à apoptose, expressão genética alterada inclusive aumento da expressão de  $\beta$ -galactosidase associada à senescência e um perfil secretório único (9, 10). A senescência, pelo seu fenótipo pró-inflamatório poderá contribuir para a inflamação crónica ao estimular a secreção de fatores pró-inflamatórios com efeito direto nas células vizinhas (11). Evidências cumulativas sugerem que o envelhecimento constitui um estado de inflamação crónica, de baixo grau. Além disso, diversas doenças relacionadas com a idade, como a aterosclerose, osteoartrite e a doença renal crónica têm uma natureza inflamatória (12). A inflamação crónica pode aumentar o *stress oxidativo* já que os fatores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa, interleucinas IL-6 e IL-1 estimulam a produção de ROS nas células (11).



**Figura 2** - Formas de senescência: senescência replicativa e senescência induzida pelo *stress*. A senescência celular caracteriza-se pela presença aumentada de inibidores do ciclo celular e diminuição da expressão de proteínas envolvidas na progressão do ciclo celular (13).

O *stress* oxidativo poderá desempenhar um papel major no envelhecimento celular. Com o envelhecimento, os níveis de ROS aumentam em todos os órgãos, inclusivamente no rim, devido à produção excessiva de radicais livres e à diminuição das defesas antioxidantes. Em níveis excessivos constitui um fator nocivo que pode contribuir para a senescência celular, inflamação crônica e dano no ADN (11).

O *background* genético pode estar envolvido na senescência renal. O gene *klotho* codifica uma proteína transmembranar, expressa maioritariamente no rim (14). Kuro-o *et al.* reportaram que mutações no gene *klotho* em ratos causavam uma síndrome idêntica ao envelhecimento: diminuição da esperança de vida, infertilidade, osteoporose, aterosclerose entre outros.(14) Por outro lado, a sua sobreexpressão resultava na supressão da degeneração de órgãos relacionada com a idade, levando a um aumento da esperança de vida nos ratos (15). Em modelos experimentais com ratos, a expressão m-RNA de *klotho* foi regulada negativamente pelo *stress* circulatório e metabólico, e pela angiotensina II (16, 17).

Os telómeros são sequências repetitivas de ADN, localizadas nas extremidades dos cromossomas e que os protegem da perda de material genético (18). Em cada divisão celular os telómeros encurtam, já que a maioria das células somáticas não sintetiza telomerase, enzima responsável pela síntese do ADN telomérico (19). O encurtamento crítico dos telómeros despoleta a paragem do ciclo celular e a senescência replicativa através da ativação de p53 e p16 (20). Melk *et al.* ao estudarem tecidos de rins humanos, provenientes de nefrectomias e autópsias, verificaram que o comprimento dos telómeros diminuía com a idade, sobretudo no córtex renal (21).

A angiotensina II exerce uma variedade de funções biológicas no rim. A estimulação do recetor da angiotensina II tipo 1 promove a síntese de ROS e fator transformador de crescimento  $\beta_1$  que produz fibrose (19). Num estudo experimental, fármacos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e antagonistas do recetor da angiotensina (ARAs) tiveram um efeito protetor na função e estrutura renal de ratos envelhecidos (22).

O género tem sido reconhecido como um dos determinantes da progressão do declínio da função renal observado com a idade, em estudos animais e humanos (23). Foi observado em estudos com ratos, que o dano glomerular com a idade estava relacionado com a produção de androgénios e que a castração limitava a progressão dessas alterações (24). Contudo, num estudo que comparava a histologia glomerular de homens e mulheres da infância até aos 90 anos de idade em amostras de autópsia, não foram encontradas diferenças significativas entre os sexos no desenvolvimento de glomeruloesclerose com a idade (25).

## **1.3) Envelhecimento fisiológico do rim**

### **1.3.1) Alterações estruturais**

O rim, um dos órgãos mais afetados pela idade, é alvo de alterações estruturais e funcionais (26).

A massa renal aumenta de cerca de 50 gramas ao nascimento para 400 gramas durante a quarta década, após a qual diminui para menos de 300 gramas por volta da 9ª década (27). A perda da massa renal é mais acentuada no córtex do que na medula (28).

As alterações estruturais estão resumidas na tabela 2.

#### **1.3.1.1) Alterações glomerulares**

A forma dos glomérulos modifica-se, os glomérulos esféricos no rim fetal desenvolvem indentações lobulares à medida que maturam (28). Com a idade, a lobulação tende a diminuir e o perímetro do tufo glomerular diminui com atrofia do mesmo e aumento do espaço urinário (27).

O número de glomérulos funcionais tende a diminuir durante a vida, com aumento do número de glomérulos escleróticos e hipertrofia compensatória dos restantes glomérulos funcionantes (29).

#### **1.3.1.2) Alterações tubulo-intersticiais**

A fibrose localizada do córtex renal torna-se mais frequente com o envelhecimento com atrofia tubular nestas áreas (redução do número, volume e comprimento dos túbulos) (23, 30). Há também um aumento do volume intersticial associado a fibrose intersticial (30).

Os túbulos contornados distais podem desenvolver divertículos, cujo número aumenta com a idade (23) e os quistos renais simples tornam-se comuns (31). Estes divertículos podem ser precursores dos quistos renais simples (23), e facilitar o crescimento bacteriano e as infeções renais frequentes nos idosos (19).

#### **1.3.1.3) Alterações vasculares**

Com o envelhecimento, ocorre uma diminuição do fluxo sanguíneo renal (FSR) (28). A arteriosclerose é o principal achado, com o espessamento das paredes das artérias e o estreitamento do lúmen dos vasos. A deposição hialina nas paredes das arteríolas provoca obliteração do lúmen e está associada à esclerose dos glomérulos (32). Também se observam “arteríolas aglomerulares”, isto é, comunicações diretas entre as arteríolas aferentes e eferentes devido à esclerose justamedular glomerular (33, 34).

**Tabela 2** – Alterações morfológicas com o envelhecimento renal.

Adaptado de Karam e Tuazon (28).

Local	Alterações
<b>Glomérulo</b>	<p>Espessamento da membrana basal</p> <p>Hipertrofia dos glomérulos funcionantes</p> <p>Glomeruloesclerose</p>
<b>Tubulo interstício</b>	<p>Fibrose tubulointersticial</p> <p>Atrofia tubular</p>
<b>Vasos</b>	<p>Arteriosclerose</p> <p>Hialinização dos vasos</p> <p>“Arteriolas aglomerulares”</p>

### 1.3.2) Alterações funcionais

A taxa de filtração glomerular (TFG) é baixa à nascença, atinge os níveis de adulto por volta do segundo ano de vida, mantendo-se aproximadamente nos 140 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> até à quarta década de vida (27). A partir daí a TFG diminui cerca de 8 mL/min/1.73m<sup>2</sup> por década (35). Contudo, no estudo longitudinal de *Baltimore* sobre o envelhecimento, entre 254 indivíduos saudáveis, com um declínio médio da clearance da creatinina (CICr) de cerca de 0.75 mL/min/ano, 36% não tinham nenhum declínio relacionado com a idade na CICr, e alguns apresentavam um aumento na sua clearance (36). Esta variabilidade sugere que outros fatores que não a idade possam estar envolvidos na aparente redução da função renal (19).

À semelhança da TFG, o FSR também diminui com a idade. Esposito *et al.* verificaram que após vasodilatação máxima induzida pela administração de aminoácidos e dopamina a TFG e o FSR aumentavam marcadamente nos jovens, enquanto que nos idosos apenas o FSR aumentava ligeiramente (37), o que pode dever-se a um desequilíbrio entre influências vasoconstritoras e vasodilatadoras nos rins envelhecidos (19).

Em estudos animais, observou-se que com o envelhecimento ocorre um aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular, com perda de seletividade e aumento da proteinúria (38). Num estudo transversal realizado nos EUA a incidência da microalbuminúria aumentou com a idade, mesmo na ausência de diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HTA) ou DRC (39).

A capacidade do rim concentrar e diluir urina também diminui com a idade (28). Por conseguinte, o idoso é mais propenso a distúrbios hidroeletrólíticos, nomeadamente hiper e hiponatremia (19).

A excreção de potássio na urina através das células principais no túbulo coletor permite regular, em parte, os níveis de potássio (26). A aldosterona é um estímulo importante para a

excreção de potássio. A diminuição dos níveis de aldosterona com a idade, devido ao decréscimo da atividade da renina (diminuição da atividade do aparelho justaglomerular) é uma explicação possível para a menor excreção de potássio (40). De facto, o hipoaldosteronismo hiporreninémico é descrito com frequência em idosos. A atrofia tubular ou fibrose tubulointersticial e a redução do aporte de água e sódio ao nefrónio distal também podem contribuir para limitar a excreção de potássio (41, 42).

**Tabela 3-** Alterações funcionais relacionadas com o envelhecimento renal.

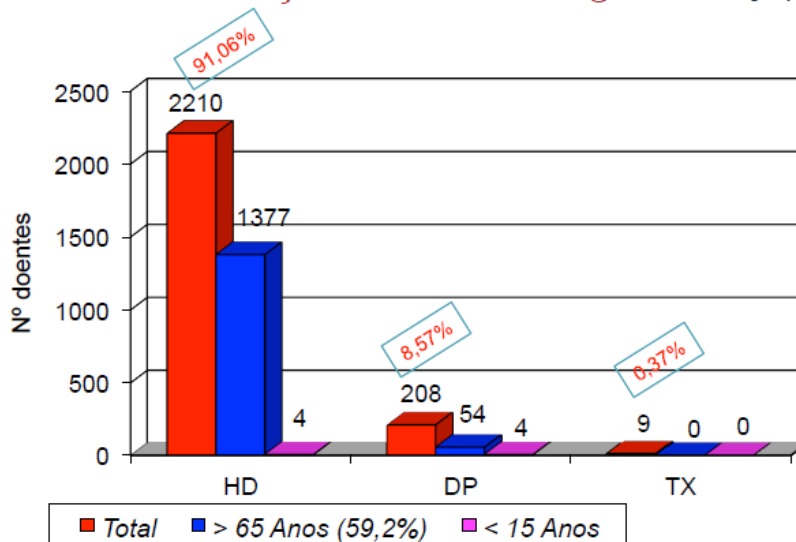
Adaptado de Karam e Tuazon. (2013) (28).

Diminuição da TFG em $8 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ por década após os 30 anos
Diminuição do FSR
Aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular
Diminuição da capacidade de diluir e concentrar urina
Diminuição da capacidade de excretar potássio

## 2) Prevalência da Doença Renal Crónica

A doença renal crónica (DRC) representa um problema de saúde global, com elevado número de mortes atribuíveis. A incidência e prevalência da doença renal terminal (DRT) varia a nível mundial mas espera-se que venha a aumentar nos países em desenvolvimento (43). Há uma elevada prevalência de DRC nos idosos (44). Isto poderá dever-se, por um lado, ao facto da prevalência de vários fatores de risco para a DRC, como a HTA e a DM, aumentar com a idade (45) e por outro às novas definições de DRC (44). Nos Estados Unidos da América, de acordo com dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* colhidos entre 2007 e 2012 a prevalência da DRC em pessoas com mais de 60 anos de idade foi de 33.2%. Em Portugal, segundo dados do registo da Sociedade Portuguesa de Nefrologia relativos a 2013, 58.96% dos doentes que iniciaram tratamento substitutivo da função renal (TSFR) nesse ano tinham idade superior a 65 anos. No ano de 2014 a DM foi a principal causa de DRC estadio 5 a iniciar TSFR, em Portugal.

### Doentes que iniciaram tratamento substitutivo da função renal em 2013 (Ni = 2427)



**Figura 3-** Doentes que iniciaram tratamento substitutivo da função renal em 2013. Registo 2013 da Sociedade Portuguesa de Nefrologia.

### 3) Diagnóstico e Estadiamento da Doença Renal Crônica

A DRC integra um grupo heterogêneo de distúrbios que afetam a estrutura e a função renal com uma apresentação variável (46). Os estadios iniciais são com frequência assintomáticos (47). Os sintomas são habitualmente decorrentes de complicações devidas à diminuição da função renal (46).

Em 2012 o diagnóstico da DRC foi sujeito a revisão pela *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) *group*. A DRC define-se pela diminuição da TFG ( $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) e/ou evidência de dano renal, presentes por mais de 3 meses com implicações para a saúde (tabela 4) (46).

**Tabela 4-** Critérios de diagnóstico de DRC. (46)

Critérios diagnóstico de DRC (qualquer um dos seguintes por > 3 meses)	
<b>Marcadores de dano renal (um ou mais)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albuminúria (<math>&gt;30\text{mg}/24\text{h}</math>; razão albumina/creatinina <math>\geq 30\text{mg}/\text{g}</math>)</li> <li>• Anomalias do sedimento urinário</li> <li>• Distúrbios eletrolíticos e outras anomalias devidas a lesões tubulares</li> <li>• Anomalias detetadas por exame histológico</li> <li>• Anomalias estruturais detetadas por exame de imagem</li> <li>• História de transplante renal</li> </ul>
<b>Diminuição da TFG</b>	TFG $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (categorias de TFG G3a-G5)

As últimas guidelines da KDIGO propõem que a DRC seja classificada com base na causa, categoria de TFG e de albuminúria (tabela 5). Deve ser definido primeiro se a causa de DRC está relacionada com uma doença sistêmica, e depois a localização presumida ou observada de alterações anátomo-patológicas no rim. Para os estadios da TFG G1 e G2 devem estar presentes outros marcadores de lesão renal para que se faça o diagnóstico de DRC (46).



**Tabela 5-** Categorias de TFG e de Albuminúria (46).

Categorias TFG na DRC		
Classe TFG	TFG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Termo
G1	≥90	Normal ou alta
G2	60-89	Levemente diminuída
G3a	45-59	Leve a moderadamente diminuída
G3b	30-44	Moderada a severamente diminuída
G4	15-29	Severamente diminuída
G5	<15	Falência renal
Categorias Albuminúria na DRC		
Estádios Albuminúria	Razão albumina-creatinina ou Taxa de excreção da albumina (mg/24h ou mg/g)	Termo
A1	<30	Normal a ligeiramente aumentada
A2	30-300	Moderadamente aumentada
A3	>300	Severamente aumentada

Os principais fatores de risco para DRC são a DM e a HTA, ambos mais comuns em idosos. Obesidade, tabagismo, hiperuricemia, dislipidemia, doença cardiovascular (DCV) e história familiar de doença renal são outros fatores de risco (45) (tabela 6).

**Tabela 6-** Fatores de risco para DRC.

Adaptado de Mallappallil, Friedman, Delano, McFarlane e Salifu. (2014) (44)

FR tradicionais modificáveis
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensão arterial</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Obesidade</li> <li>• Proteinúria</li> <li>• Hiperlipidemia</li> <li>• Doença cardiovascular</li> <li>• Doença glomerular e tubulointersticial</li> <li>• Acidose metabólica</li> <li>• Tabagismo</li> <li>• Dieta rica em proteínas</li> </ul>
FR não tradicionais modificáveis
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia</li> <li>• Hiperuricemia</li> <li>• Contraste radiológico</li> <li>• Plantas nefrotóxicas</li> <li>• Anti-inflamatórios não esteroides</li> <li>• Antibióticos</li> <li>• Níveis elevados de FGF-23</li> </ul>
FR não modificáveis
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade avançada</li> <li>• Raça/etnia</li> <li>• Gênero</li> <li>• Baixo peso à nascença</li> <li>• História familiar</li> </ul>

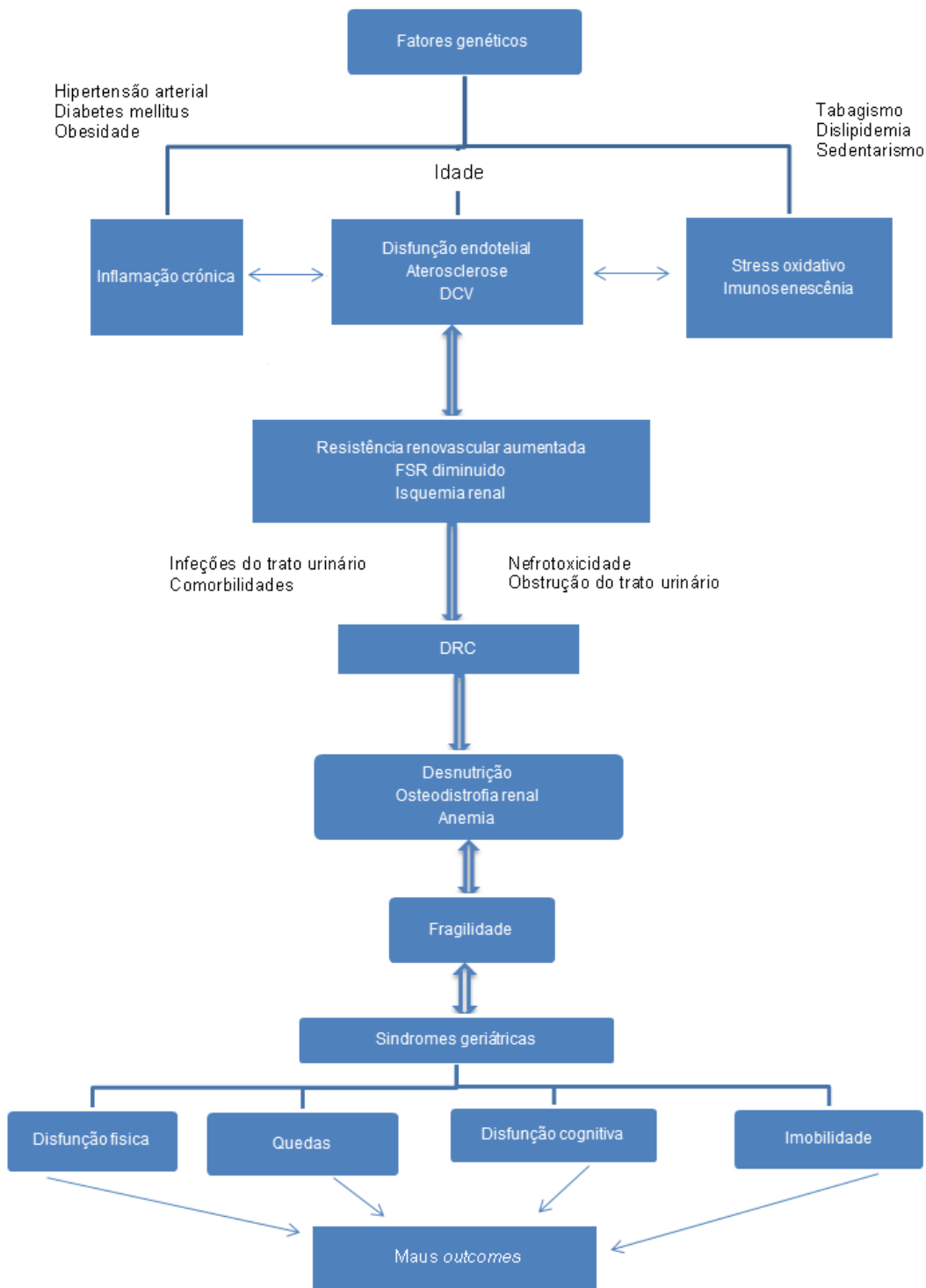
FGF-23: fator de crescimento fibroblástico 23; FR: fatores de risco

#### **4) Particularidades da Doença Renal Crónica no Idoso**

Ainda que ocorra um declínio na função renal com o avanço da idade, nem todos os indivíduos desenvolvem DRC quando envelhecem. Naqueles em que há predisposição genética e exposição a fatores de risco cardiovasculares parece haver maior probabilidade de desenvolver aterosclerose sistémica e DRC (48). Num estudo prospetivo com 4.380 indivíduos e  $\geq 65$  anos verificaram uma associação independente de aterosclerose clínica, insuficiência cardíaca (IC) e medidas subclínicas de DCV com o declínio da função renal com a idade, sugerindo que esse declínio resulte de aterosclerose microvascular (49). De facto, evidência epidemiológica sugere que a doença vascular possa ser a etiologia predominante de DRC nos idosos (50).

O dano vascular, inclusive a nível capilar (glomerular), causaria isquemia renal e progressivo declínio da função renal. Nesses indivíduos, a taxa de declínio da função renal pode ser acelerada por episódios de lesão renal aguda (LRA), nefrotoxicidade ou obstruções do trato urinário. Os idosos com uma função renal normal poderiam não ter sido predispostos geneticamente ao envelhecimento vascular e/ou ter tido uma exposição menor aos fatores de risco cardiovasculares (51).

A DRC está associada a algumas síndromes geriátricas, principalmente pelo declínio na função física e cognitiva. Estas síndromes, mais comuns nos idosos, manifestam-se como incontinência, quedas e comprometimento cognitivo e são responsáveis por doença severa (48).



**Figura 4** - Associação da DRC com o envelhecimento e síndromes geriátricas. Adaptado de Abdelhafiz, Ahmed, Flint, e Nahas (2011) (48). A predisposição genética e a exposição a fatores de risco cardiovascular podem desencadear inflamação crônica, aterosclerose e *stress* oxidativo, que por sua vez contribuem para o aumento da resistência renovascular, diminuição do FSR e isquemia renal. Isto, associado à exposição a outros elementos, como infecções urinárias e nefrotóxicos poderia acelerar o desenvolvimento de DRC. A fragilidade é provavelmente um dos processos que causa/agrava os sintomas observados nas síndromes geriátricas nos idosos com DRC. Pensa-se que possa haver um mecanismo de *feedback* positivo entre as síndromes geriátricas e a fragilidade, que resulta em maus *outcomes*.

#### 4.1) Avaliação da função renal

A avaliação correta da função renal tem inúmeras implicações clínicas, desde o ajuste da dosagem de fármacos, auxílio na decisão do *timing* para iniciar TSFR, a aspetos psicológicos e financeiros de erradamente rotular alguém como tendo DRC (52).

A TFG é considerada o melhor indicador de função renal (48). Pode ser medida pela clearance de marcadores exógenos, que são totalmente filtrados pelos glomérulos, não sofrem secreção ou reabsorção no túbulo renal, nem são metabolizados. Todavia, estes marcadores não são adequados à prática clínica (53).

A creatinina sérica é um marcador pouco sensível da função renal, em especial nos idosos. (48) Varia com a massa muscular, a dieta e uma parte é secretada pelos túbulos (48). A produção de creatinina e a excreção urinária de creatinina diminuem gradualmente em proporção à diminuição de massa muscular e peso corporal que ocorrem com a idade (19). Permanece dentro dos valores normais até que haja uma redução de 50% na TFG (54). A CICr é sujeita a erros de colheita em especial nos idosos (55).

Foram desenvolvidas diversas equações para estimar a TFG (TFGe) tendo por base a creatinina sérica (56). A equação *Cockcroft-Gault* (CG), a primeira a ser desenvolvida, não tem em conta a variabilidade da produção de creatinina e sobrestima a TFG em obesos e doentes edematosos (57). Verhave *et al.* apuraram que esta fórmula subestima a TFG em doentes com mais de 65 anos (58). Cirillo *et al.* observaram que subestimava sistematicamente a TFG em idosos (59).

A fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) foi desenvolvida num estudo com 1628 doentes com TFG <60 mL/min, para estimar a TFG ajustada para 1.73m<sup>2</sup> (60). Mais tarde foi redefinida para utilização com a creatinina sérica padronizada (61). Em comparação com a CG, a equação MDRD demonstrou ser mais exata nos idosos (58). Ambas as equações MDRD foram criadas numa população com DRC pelo que podem subestimar a TFG medida (TFGm) para níveis mais elevados de função renal (62).

A equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) surgiu com o intuito de ser uma equação mais exata que a equação MDRD (63). Mesmo com esta fórmula, a prevalência de DRC entre os idosos continuou a ser elevada (56). Os autores referem a inclusão de poucos participantes com mais de 70 anos e dados incompletos, nomeadamente nas medidas de massa muscular e outras condições, ou medicações que pudessem influenciar a creatinina sérica independentemente da TFG (63). Num estudo prospetivo de coorte, em França, numa população de idade superior a 65 anos, verificou-se que as equações CKD-EPI e MDRD forneciam estimativas de prevalência e risco a longo prazo idênticas (64).

Recentemente foram criadas duas novas equações, para uma população com idade igual ou superior a 70 anos no *Berlin Initiative Study* (BIS): uma baseada apenas na creatinina sérica (BIS1) e outra baseada na creatinina sérica e na cistatina C (BIS2) (52). Koppe *et al.* realizaram um estudo retrospectivo com o intuito de comparar a performance da equação BIS-1 com as equações MDRD e CKD-EPI e verificaram que BIS-1 era mais exata e precisa na avaliação da TFG, sobretudo com  $TFG_m > 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (65). No entanto, para  $TFG < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  a equação mais precisa era a CKD-EPI. Como os próprios autores referem o estudo só incluiu indivíduos com suspeita ou disfunção renal estabelecida pelo que são necessários estudos adicionais para avaliar BIS-1 em idosos com função renal normal para a sua idade (65).

A cistatina C foi proposta como um marcador da TFG potencialmente superior à creatinina sérica (66). Por ser livremente filtrada pelos glomérulos, totalmente reabsorvida e degradada pelos túbulos constitui um bom marcador (67). A sua concentração não é tão dependente da massa muscular, peso, estado de doença, dependendo sim da função renal, idade, sexo, tabagismo e inflamação (56, 68). A KDIGO sugere a medição da cistatina C em adultos com  $TFG_e 45\text{-}59 \text{ mL/min/1.73m}^2$  que não apresentam outros marcadores de dano renal e que requerem uma confirmação de DRC. Se a  $TFG_{e\text{cistatina C}} / TFG_{e\text{creatinina-cistatina}} \geq 60$ , a DRC não é confirmada (46).

**Tabela 7-** Fórmulas para estimativa da função renal.

Adaptada de Maw e Fried (2013) (45).

Nome	Fórmula
<b>CG</b>	$\text{ClCr} = [ (140 - \text{idade}) \times \text{peso} ] \div (72 - \text{Cr}_s) \times 0.85$ se mulher
<b>MDRD</b>	$\text{TFGe} = 186 \times (\text{Cr}_s)^{-1.154} \times (\text{idade})^{-0.203} \times (1.212 \text{ se N}) \times (0.742 \text{ se mulher})$
<b>MDRD reajustada</b>	$\text{TFGe} = 175 \times (\text{Cr}_s \text{ standardizada})^{-1.154} \times (\text{idade})^{-0.203} \times (0.742 \text{ se mulher}) \times (1.180 \text{ se N})$
<b>CKD-EPI creatinina</b>	<p>Mulher:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatinina <math>\leq 0.7</math> mg/dL           <ul style="list-style-type: none"> <li>- raça caucasiana <math>\text{TFGe} = 144 \times (\text{Cr}_s \div 0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{idade}}</math></li> <li>- raça negra <math>\text{TFGe} = 166 \times (\text{Cr}_s \div 0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{idade}}</math></li> </ul> </li> <li>• Creatinina <math>&gt; 0.7</math> mg/dL           <ul style="list-style-type: none"> <li>- raça caucasiana <math>\text{TFGe} = 144 \times (\text{Cr}_s \div 0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{idade}}</math></li> <li>- raça negra <math>\text{TFGe} = 166 \times (\text{Cr}_s \div 0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{idade}}</math></li> </ul> </li> </ul> <p>Homem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatinina <math>\leq 0.9</math> mg/dL           <ul style="list-style-type: none"> <li>- raça caucasiana <math>\text{TFGe} = 141 \times (\text{Cr}_s \div 0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{idade}}</math></li> <li>- raça negra <math>\text{TFGe} = 163 \times (\text{Cr}_s \div 0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{idade}}</math></li> </ul> </li> <li>• Creatinina <math>&gt; 0.9</math> mg/dL           <ul style="list-style-type: none"> <li>- raça caucasiana <math>\text{TFGe} = 141 \times (\text{Cr}_s \div 0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{idade}}</math></li> <li>- raça negra <math>\text{TFGe} = 163 \times (\text{Cr}_s \div 0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{idade}}</math></li> </ul> </li> </ul>
<b>BIS1</b>	$\text{TFGe} = 3736 \times \text{creatinina}^{-0.87} \times \text{idade}^{-0.95} \times 0.82$ (se mulher)
<b>BIS2</b>	$\text{TFGe} = 767 \times \text{cistatinaC}^{-0.61} \times \text{creatinina}^{-0.40} \times \text{idade}^{-0.57} \times 0.87$ (se mulher)

Cr<sub>s</sub>: creatinina sérica; N-raça negra

## 5) Progressão da Doença Renal Crónica

A grande maioria dos idosos com DRC tem um risco de mortalidade, sobretudo por complicações cardiovasculares, superior ao de progressão para DRT. (69, 70) Isto parece ser devido não só à progressão mais lenta da DRC nos idosos, mas também a diferenças na escolha de tratamento, relacionadas com a idade, já que alguns idosos optam por um tratamento mais conservador (70).

Nicola *et al.* verificaram que nos estadios iniciais de DRC, a presença de proteinúria elevada aumenta o risco de DRT em idosos (71). Os autores levantam a hipótese do rim dos idosos ser mais suscetível aos efeitos nefrotóxicos da proteinúria devido ao maior grau de fibrose renal e isquemia (71).

Entre os idosos a progressão da DRC varia de acordo com a severidade e a etiologia subjacente (72). Num estudo prospetivo que visava avaliar a progressão da disfunção renal numa comunidade com 10184 idosos ( $\geq 66$  anos), indivíduos com DM tiveram o maior declínio na TFG; de 2.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup> por ano nas mulheres e 2.7 por ano nos homens comparativamente a 0.8 e 1.4 mL/min/1.73m<sup>2</sup> por ano nas mulheres e homens respetivamente sem DM. No mesmo estudo, as maiores taxas de progressão foram encontradas nos indivíduos com TFG < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, com e sem DM. A relação entre a pressão arterial (PA) e o declínio na TFG foi avaliada em 2181 pessoas (idade média de 72 anos) no ramo placebo do estudo *Systolic Hypertension in the elderly program*. Neste estudo observaram que a pressão sistólica aumentada é um fator de risco independente importante para o declínio da função renal nos idosos com HTA sistólica isolada (73). Assim, tanto o tratamento da DM como da HTA podem modular o curso da doença nestes doentes (72).

## 6) Sobreposição de Doença Renal Aguda

A LRA define-se como o declínio na TFG que ocorre no período de horas ou dias, num indivíduo com função renal previamente normal, ou no contexto de DRC prévia (74).

A sua incidência tem aumentado nos últimos anos, nomeadamente na população mais velha (75). A idade é um fator de risco independente para o desenvolvimento de LRA.(76) Baraldi *et al.* verificaram que indivíduos hospitalizados com idade igual ou superior a 65 anos tinham uma incidência 10 vezes maior de LRA comparativamente aqueles com menos de 65 anos (77).

Esta predisposição pode ser imputada aos seguintes fatores: comorbilidades que conferem maior suscetibilidade ao desenvolvimento de LRA, exposição a múltiplos fármacos e procedimentos invasivos possivelmente nefrotóxicos, bem como alterações fisiológicas do rim (75). A diminuição da reserva renal que ocorre com a idade compromete a adaptação renal após isquemia aguda e, aumenta a suscetibilidade a LRA (74). A aterosclerose e a HTA comprometem a capacidade de autorregulação renal na manutenção da perfusão, especialmente no contexto de hipotensão. Assim, reduções modestas na PA podem gerar dano renal significativo no idoso (76).

A LRA que se desenvolve no idoso é mais severa e o doente tem menor probabilidade de recuperar (26). Hsu *et al.* verificaram que os doentes com LRA hospitalizados com necessidade de diálise eram mais velhos que os que não requeriam diálise (63.4 versus 47.6 anos) (78).

Tem vindo a ser reconhecido que a LRA ocorre com frequência no contexto de DRC. Os idosos que desenvolvem LRA no contexto de DRC têm menor probabilidade de recuperação e maior tendência a evoluir para DRT (79).

Nos idosos a etiologia da LRA é com frequência multifatorial e com um espectro idêntico ao encontrado nos mais jovens, mas com maior relevância das causas pré e pós-renais (80). Num estudo prospetivo, a isquemia foi a principal causa de LRA encontrada nos idosos (53.3%), seguida de cirurgia (33%), sépsis/infeção (10%) e nefrotoxinas (3%) (81).

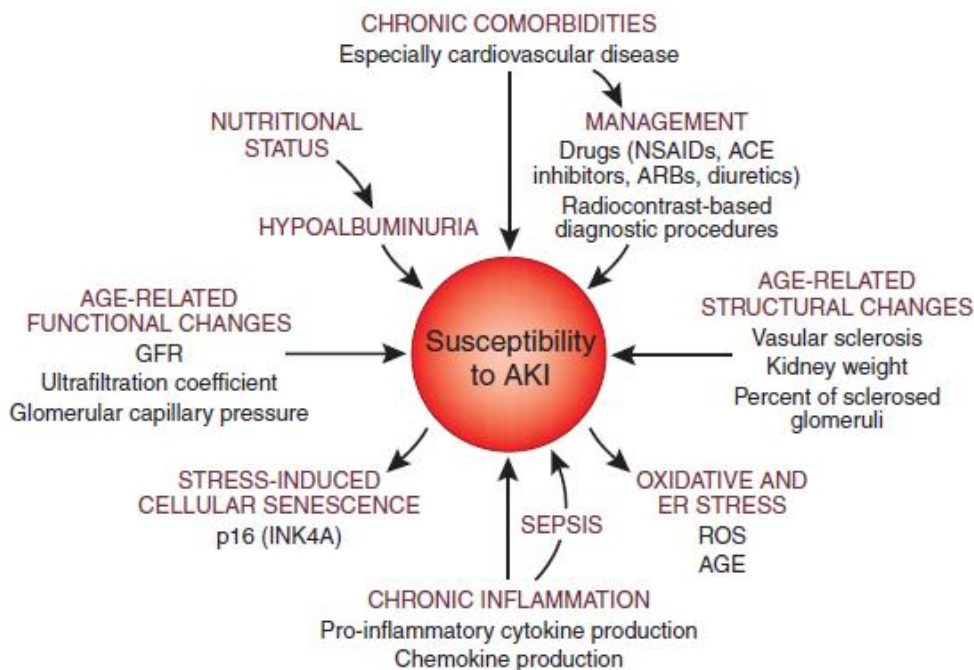
A principal causa pré-renal é a diminuição da perfusão renal por hipovolémia, verdadeira (desidratação, vômito, hemorragia) ou funcional (IC ou sépsis). Os idosos são mais propensos à depleção de volume e à desidratação devido à diminuição da capacidade de concentração da urina, toma de diuréticos, diminuição da sensação de sede e eventualmente, acesso limitado a líquidos (76). Achados ao exame físico como mucosas e pele seca, hipotensão são encontrados em idosos saudáveis, não implicando necessariamente desidratação (82).



Alguns fármacos também podem contribuir para a LRA pré-renal. A parede vascular renal envelhecida parece exibir uma vasoconstrição exagerada mediada pela angiotensina-II que afeta sobretudo a arteríola eferente, importante na manutenção da pressão intraglomerular quando o FSR diminui e responsável pela manutenção da pressão de filtração nestes doentes (80). Os IECAs e os ARAs, ao antagonizarem a atividade da angiotensina-II e ao reduzirem a pressão na arteríola eferente diminuem a pressão de filtração glomerular e condicionam agravamento da função renal. Em casos de depleção severa, este mecanismo de autorregulação renal que seria importante para manter a TFG fica comprometido. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ao inibirem a síntese das prostaglandinas vasodilatadoras intrarrenais anulam os mecanismos de compensação e reduzem a perfusão renal. Estas duas classes de fármacos são muito frequentemente usadas nos doentes idosos no contexto de HTA, IC e no controlo da dor (80).

Dentre as várias causas renais de LRA destaca-se no idoso a necrose tubular aguda (NTA) por isquemia ou nefrotóxicos (fármacos, como aminoglicosídeos; contraste; pigmentos) (76). A distinção entre as duas etiologias nem sempre é clara e com frequência sobreposta. À isquemia (por exemplo, por sépsis, depleção de volume ou cirurgia cardiovascular), que quando prolongada e severa pode causar NTA, associam-se nefrotóxicos exógenos e endógenos. O risco de sépsis é mais elevado no idoso devido à diminuição da eficácia do sistema imunitário (82).

As causas pós-renais são relativamente comuns nos idosos, com uma incidência de 10%. Nos homens idosos é sobretudo devida a hiperplasia benigna ou carcinoma da próstata enquanto nas mulheres idosas a principal causa é neoplasia pélvica (76).



**Figura 5** – Fatores que contribuem para o aumento da susceptibilidade do idoso à LRA (83).

## 7) Suscetibilidade farmacológica aumentada

A população idosa é particularmente suscetível à toxicidade farmacológica. O declínio da capacidade funcional do rim, e de outros órgãos, bem como a diminuição da água corporal e aumento da gordura que se verificam com o envelhecimento, contribuem para uma farmacocinética alterada (19).

Nos idosos a incidência de LRA nefrotóxica induzida por fármacos pode mesmo atingir os 66% (84). Os principais fatores de risco são idade superior a 60 anos, DRC, depleção do volume intravascular, exposição a diversas nefrotoxinas, diabetes, IC e sépsis (85).

Os doentes com DRC são também propensos a exposição aumentada a fármacos ativos dado que muitos medicamentos ou os seus metabolitos sofrem filtração no rim. Além disso, as alterações a nível hepático com a idade podem aumentar os níveis séricos dos fármacos e aumentar a semivida daqueles que sofrem metabolização hepática (86).

### 7. 1) Abordagem para a prescrição segura no idoso

Descrevem-se de seguida algumas das principais recomendações para a prescrição segura no idoso com DRC.

Em primeiro lugar, deve ser obtida uma história clínica e exame físico completos. Deve-se rever a medicação que o idoso realiza para evitar potenciais interações e exposição nefrotóxica. O estado do volume, intra e extracelular, deve ser avaliado. Alguns fármacos, como o lítio e os aminoglicosídeos, possuem volumes de distribuição pequenos e janelas terapêuticas estreitas (86). Nestes, uma pequena variação no volume extracelular pode ser suficiente para afetar as suas concentrações plasmáticas. Os doentes desidratados são mais propensos a toxicidade farmacológica. Deve ser despendida particular atenção na prescrição de IECAs, ARAs e AINES em doentes com depleção severa por alterarem a hemodinâmica renal (85).

Em segundo lugar, para o doseamento dos fármacos nos idosos é primordial avaliar a TFG (86).

A semivida de diversos fármacos pode estar aumentada no idoso, sobretudo quando apresentam DRC. Nestes doentes, a dose de carga pode ser útil para reduzir o tempo necessário para se alcançar os níveis terapêuticos (86). Esta é calculada pela seguinte fórmula:

Dose de carga = Volume de distribuição (L/kg) x Peso corporal Ideal x Concentração plasmática alvo (mg/L) (86)

Geralmente, as doses de carga não são ajustadas com base em doenças renais ou hepáticas (87). No entanto, alguns fármacos requerem doses de carga menores devido ao volume de distribuição alterado nos doentes com DRC. A digoxina, por exemplo, requer a redução da dose em 25 a 50% nos doentes em diálise para que não surja toxicidade (86).

Pelo contrário, as doses de manutenção requerem frequentemente um ajuste nos idosos e nos doentes com DRC. Caso os fármacos sejam excretados inalterados ou tenham metabolitos ativos excretados pelo rim deve-se alterar a dose. A redução na dose, o aumento no intervalo entre as doses, ou ambos são métodos possíveis para o ajuste da dose de manutenção (86). A redução da dose tem a vantagem de permitir concentrações mais estáveis de fármaco (87). Todavia, se o intervalo de dosagem for insuficiente para a eliminação do fármaco, a redução da dose associa-se a maior risco de toxicidade. Apesar do método de aumento do intervalo das doses se associar a menor risco de toxicidade, o risco de se estar a usar níveis subterapêuticos aumenta (87).

As principais recomendações da KDIGO relativamente à prescrição medicamentosa nos doentes com DRC constam da tabela 8.

**Tabela 8-** Recomendações para prescrição medicamentosa na DRC. Adaptado de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2012) (46)*.

Recomendações	Grau de evidência
O clínico deve estar atento à TFG ao ajustar a dose.	1A
Recomenda-se uso da cistatina C ou medição direta da TFG quando o ajuste da dose tem que ser preciso (por exemplo, por janela terapêutica ou tóxica estreita) e/ou as estimativas podem não ser confiáveis.	1C
Recomenda-se a interrupção temporária de possíveis fármacos nefrotóxicos (excreção renal) se a $TFG < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ e houver doença intercorrente que aumente o risco de LRA. Por exemplo: IECAs, ARAs, inibidores da aldosterona, inibidores diretos da renina, diuréticos, AINEs, metformina, lítio e digoxina	1C
Procurar aconselhamento médico ou farmacêutico antes da toma de medicamentos não prescritos.	1B
Não é recomendado uso de medicamentos de ervanária.	1B

A: elevada; B: moderada; C: baixa evidência. 1: recomendação

## 8) Seguimento da Doença Renal Crónica no Idoso

### 8.1) Abordagem farmacológica e dietética

Atualmente, não existem *guidelines* específicas para o seguimento e tratamento dos idosos com DRC e as existentes baseiam-se em evidência obtida em populações mais jovens.(88) O principal objetivo do tratamento deve ser parar ou atrasar a progressão da DRC.

#### 8.1.1) Hipertensão

Num estudo de coorte que visava avaliar a associação entre a mortalidade em veteranos americanos com DRC, observou-se que para valores de PA mais baixos a mortalidade aumentava (89). Os autores concluem que a PA ideal deve ser 130-149 mmHg de pressão sistólica e 70-89 mmHg de pressão arterial diastólica (89). A KDIGO recomenda que a PA seja  $\leq 140/90$  mmHg se a albuminúria for  $<30$  mg/dia e uma PA  $\leq 130/80$  mmHg se a albuminúria for  $>30$  mg/dia em não diabéticos (90).

A seleção dos fármacos deve ser individualizada ao idoso e às suas comorbilidades com especial atenção aos efeitos laterais e interações de alguns anti-hipertensores. Os diuréticos, em especial neste grupo etário potenciam os efeitos de diminuição da PA dos IECAs (88). A combinação de  $\beta$ -bloqueadores lipofílicos (atravessam a barreira hematoencefálica) com outros fármacos que atuam centralmente como a clonidina pode causar sonolência e confusão, em particular no idoso.(90) Alguns idosos podem apresentar hipotensão ortostática que pode ser agravada pelo tratamento anti-hipertensivo e exacerbar o risco de quedas e fraturas (56).

#### 8.1.2) Anemia

A anemia desenvolve-se habitualmente no estadio 3 da DRC. Os agentes estimuladores da eritropoiese (ESA), como a eritropoetina e análogos permitiram reduzir a necessidade de transfusões e melhorar a qualidade de vida (QV) dos doentes (44). Idosos com tratamento pré-dialise com epoetina tinham menor risco de morte no 1º ano de diálise após entrarem em DRT.(91)

É recomendado não se iniciar o tratamento com ESA nos indivíduos com DRC e níveis de hemoglobina (Hb)  $>10$ g/dL nem usa-los para manter uma Hb  $\geq 11.5$  g/dL (92). Valores alvo de Hb mais elevados no tratamento com ESA associaram-se a um risco aumentado de AVC e hipertensão numa meta-análise de 27 ensaios com 10,452 doentes (93).

Apesar da maioria dos estudos que avaliam o uso de ESA no tratamento da anemia na DRC não incluírem idosos, sobretudo com mais de 75 anos, a sua utilização para melhorar a QV é uma opção razoável nestes doentes (88).

### **8.1.3) Insuficiência cardíaca**

A IC pode causar ou agravar a lesão renal através da isquemia e diminuição da perfusão enquanto a DRC pode contribuir para a retenção de sódio e água, HTA e anemia crónica (94).

As últimas guidelines da KDIGO sugerem que o nível de cuidado oferecido aos doentes com IC e DRC seja o mesmo que aos doentes sem DRC. Recomendam ainda que nos doentes com IC e DRC perante qualquer alteração na terapia e/ou agravamento clínico se proceda à monitorização da TFGe e concentração de potássio sérico (46).

O controlo de volume é alcançado pela restrição de fluidos e controlo da PA (95). A restrição de fluidos no idoso deve ser balanceada já que o excesso de volume pode levar a edema pulmonar e volume a menos agravar a função renal (96). Fármacos  $\beta$ -bloqueadores, como o bisoprolol ou carvedilol melhoraram a sobrevivência em pacientes com IC e DRC (97, 98). Num estudo retrospectivo em doentes internados por IC, estratificados por TFG, o uso de IECAs e ARAs teve bons resultados na diminuição da mortalidade a 30 dias e 1 ano, independentemente da função renal (99).

Os idosos são mais propensos à hipovolémia induzida pelos diuréticos que pode provocar ou exacerbar hipotensão ortostática (100).

### **8.1.4) Dieta**

O aconselhamento dietético tem um papel importante na prevenção da desnutrição, hipercalémia, hiperfosfatémia, obesidade, tratamento da hipertensão e à medida que a DRC avança, no alívio dos sintomas urémicos. Deve ainda ser individualizado às necessidades nutricionais do idoso em causa (101).

#### **8.1.4.1) Restrição de proteínas**

O excesso de proteínas desencadeia a acumulação de toxinas urémicas nos doentes com DRC. Acresce ainda que o consumo de proteínas aumenta os níveis de fosfatos. Por sua vez, estes iões também contribuem para a síndrome urémica: a retenção de fosfato pode desencadear hiperparatiroidismo. Assim, compreende-se que uma dieta com baixo teor de proteínas possa ser benéfica (102). A KDIGO recomenda a diminuição do consumo de proteínas para 0.8g/kg/dia em adultos com ou sem diabetes e com uma TFG  $<30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> (categorias de TFG G4-G5). Aconselham ainda evitar o consumo elevado de proteínas ( $> 1.3$ g/kg/dia) em doentes com DRC em elevado risco de progressão. Contudo, deve ser tida em atenção os doentes em risco de desnutrição (46).

#### **8.1.4.2) Sódio**

Relativamente à restrição de sódio a KDIGO recomenda a diminuição do consumo de sal por dia (<2g) em adultos com DRC, a não ser que existam contraindicações (46).

#### **8.1.4.3) Fosfato**

A hiperfosfatemia desenvolve-se habitualmente na DRC nos estádios 4 e 5. A restrição de fosfato na dieta pode não ser suficiente, e com frequência são prescritos quelantes de fosfato para limitar a sua absorção gastrointestinal (101). Numa dieta ocidental não vegetariana mais de metade do fosfato dietético provém de proteínas animais (46).

A KDIGO recomenda a monitorização sérica dos níveis de cálcio, fosfato e paratormona pelo menos uma vez em adultos com TFG <45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> para determinar os níveis basais (46). Em doentes com TFG <45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> sugerem a manutenção dos níveis de fosfato dentro de níveis normais (46). As *guidelines* do *National Kidney Foundation* recomendam que o consumo seja limitado a 800 a 1000 mg/dia (ajustado para as necessidades de proteína na dieta) caso os níveis séricos de fósforo sejam elevados (>4.6 mg/dL nos estádios 3 e 4, e >5.5 mg/dl no estadio 5 da DRC) (103).

#### **8.1.4.4) Potássio**

Os doentes com DRC têm um risco aumentado de desenvolver hipercalémia devido à menor excreção de potássio. Por norma, não se deve restringir o potássio da dieta a não ser que o doente apresente níveis séricos aumentados (101). As principais fontes de potássio na alimentação são as frutas e os vegetais (46).

A acidose metabólica que ocorre na DRC também contribui para a hipercalémia ao desviar o potássio para o espaço extracelular. A correção da acidose com suplementação com bicarbonato de sódio pode ajudar ao controlo do potássio sérico (104).

## 9) Tratamento da Doença Renal Terminal no Idoso

### 9.1) Tratamento conservador ou Diálise

As opções de tratamento disponíveis para o idoso com DRT são idênticas às oferecidas aos mais jovens, apesar de na prática haver um menor acesso ao transplante renal (105).

A decisão entre diálise ou tratamento conservador revela-se particularmente complexa no idoso. Não porque a sua idade exclui a realização de diálise mas porque questões como comorbilidades, redução da esperança média de vida e impacto da diálise na QV se tornam mais comuns à medida que a idade avança. O benefício da diálise em idosos com múltiplas comorbilidades tem sido questionado (106).

O tratamento conservador maximizado é uma abordagem multidisciplinar para os doentes com falência renal que recusam ou abandonam a diálise focado sobretudo na QV e preferências do doente (47). Envolve controlo de sintomas e correção de condições como a anemia com epoetina se necessário, tratamento farmacológico, recomendações dietéticas e acompanhamento no final de vida (56).

Murtagh *et al.* compararam a sobrevivência de doentes com mais de 75 anos com DRC e TFG  $<15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , submetidos a diálise ou tratamento conservador (106). Encontraram taxas de sobrevivência no 1º e 2º ano de 84% e 76% no grupo de diálise e 68% e 47% no grupo de tratamento conservador, respetivamente. Entre os doentes com 2 ou mais comorbilidades, especialmente nos que tinham doença cardíaca isquémica esta vantagem era perdida (106).

Chandna *et al.* estudaram, num período de 18 anos, 844 doentes, 689 submetidos a diálise e 155 a tratamento conservador (107). Foi atribuída uma pontuação à severidade e número das seguintes comorbilidades: doença cardíaca, vascular periférica, cerebrovascular e respiratória, cancro e cirrose. Uma pontuação  $>4$  representava muitas comorbilidades e uma pontuação  $<4$  poucas comorbilidades. Nos doentes com pontuação  $<4$  e  $>75$  anos, a sobrevivência foi significativamente maior no grupo da diálise (36.8 vs 29.4 meses;  $P=0.03$ ). Enquanto que nos doentes com  $>75$  anos e  $\text{score} >4$ , a vantagem de sobrevivência oferecida pela diálise, em relação ao tratamento conservador era pequena (média de 5 meses).

Diversos fatores como dependência funcional, DM, subnutrição (albumina sérica baixa), doença periférica vascular e referenciamento tardio para TSFR são associados a um mau prognóstico nos idosos (108).

## 9.2) Diálise

Ainda que a sobrevivência seja um parâmetro importante, nos idosos pode não ser tão relevante como os *outcomes* funcionais ou a QV, uma vez que a idade avançada *per se* representa um fator de risco para mortalidade (109).

A falência renal não tratada é mais prevalente no idoso, em particular com idade superior a 75 anos (110).

Tamura *et al.* identificaram 3702 idosos residentes em lares (média 73.4+/- 10.9 anos) a realizar hemodiálise e verificaram que no 1º ano 58% morreram e que apenas 13% mantiveram o estado funcional pré-diálise. Os autores salientam que por não ter havido um grupo de controlo (com DRT que não estivesse a realizar diálise) não foram capazes de inferir se a diálise era a causa do declínio do estado funcional (111).

### 9.2.1) Acessos vasculares

Um bom acesso vascular é fundamental para o sucesso da hemodiálise (56). A fístula arteriovenosa constitui o acesso preferencial devido às menores taxas de complicações e maior duração. A referenciação precoce visa preservar o leito vascular e dar tempo ao planeamento, criação e maturação do acesso vascular. O planeamento do acesso vascular deve começar no estadio 4 da DRC. Uma fístula autóloga requer pelo menos 6 semanas de maturação antes de ser usada (112). Porém, idealmente a fístula arteriovenosa deve ser criada até um ano antes do início da diálise (113).

O planeamento vascular pré-operatório é fundamental na escolha do local de acesso mais adequado e inclui a anamnese, exame físico e ultrassonografia Doppler dos membros superiores (112). No caso dos idosos, comorbilidades como a DM, aterosclerose e IC podem limitar o sucesso de um bom acesso vascular (56).

Os cateteres venosos centrais têm inúmeras complicações associadas, em particular o maior risco de infeções, pelo que devem ser a última escolha quando é necessário um acesso de longa duração (112).

### 9.2.2) Complicações dialíticas

O início da diálise pode contribuir para o declínio funcional e/ou cognitivo do idoso (105). Alguns idosos apresentam patologias cardiovasculares que predis põem ao desenvolvimento de hipotensão intradialítica, a qual por sua vez pode precipitar uma interrupção precoce das sessões de diálise e causar uma menor eficácia desta e, eventualmente aumentar o risco de mortalidade. A desnutrição também é mais prevalente em idosos hemodialisados, pela perda de proteínas, restrição dietética, anorexia, isolamento ou depressão e condiciona perda de



força muscular (114). Alguns distúrbios psiquiátricos, como a depressão podem ser agravados ou despoletados com o início da diálise devido às exigências físicas e/ou tempo do tratamento, bem como à maior dependência e interferência na vida quotidiana (115).



**Figura 6** - Efeitos do início da diálise na saúde. Estes efeitos podem acentuar/agravar a morbilidade geriátrica. Adaptado de Malavade, Sokwala e Jassal (2013) (105).

### 9.2.3) Hemodiálise versus Diálise Peritoneal

A hemodiálise é a opção mais comumente oferecida aos idosos uma vez que não requer que o doente esteja envolvido no tratamento. De facto, não sobrecarrega tanto os cuidadores nem o próprio idoso, permitindo-lhe algum convívio social e evita o seu isolamento (105).

A diálise peritoneal (DP) tem a vantagem de permitir a preservação da função renal e da diurese por um período de tempo superior (114). Não requer a criação de um acesso vascular, tem menor risco de hipotensão e não requer deslocações (116). No entanto, requer que o idoso seja capaz de realizar o tratamento sozinho, ou com assistência de familiares o que nem sempre é exequível sobretudo se existir disfunção cognitiva e/ou dificuldades na aprendizagem do procedimento (105). Outros fatores como *burden* nos cuidadores, risco de peritonite e até mesmo isolamento social podem tornar esta opção menos atrativa (114). Esta modalidade de tratamento pode agravar a desnutrição nos idosos devido à perda de proteínas e aminoácidos livres pelas soluções de DP (56).

### 9.3) Transplantação renal no idoso

Atualmente, a idade *per se* não constitui uma contraindicação absoluta para o transplante renal (TR). Contudo, o acesso a esta opção continua a ser limitado nos idosos com DRT (56, 88).

O envelhecimento associa-se a alterações funcionais no sistema imunitário e a diversas comorbilidades que podem afetar o resultado do transplante renal (117).

A seleção de um candidato idoso deve ter em conta o estado de saúde, a função cognitiva, fragilidade, fatores psicossociais e a distância no caso de transplante renal de dador cadáver. Deve ser feito *screening* para cancro e infeções crónicas que possam ser afetadas pela imunossupressão. Os fatores psicossociais são particularmente relevantes uma vez que os idosos podem ter uma rede de apoio insuficiente (doença ou morte do cônjuge ou falta de disponibilidade da família). Este processo de seleção deve ser criterioso dado que a cirurgia e o tratamento imunossupressor podem reduzir a esperança média de vida em indivíduos com elevado nível de comorbilidades (117). De facto, se selecionados corretamente, o TR mesmo nos idosos, associa-se a uma melhoria da esperança de vida e da QV (118). Heldal *et al.* reportaram benefício na sobrevivência a longo prazo em doentes com mais de 70 anos transplantados e previamente submetidos a diálise versus aqueles que permanecerem apenas em diálise (119).

Os idosos com DRT tem maior probabilidade de morrer na lista de espera do transplante pelo que é imperativo tentar reduzir o tempo de espera (120). Uma forma de aumentar o pool de órgãos e assim reduzir o tempo de espera é o alargamento dos critérios de doação. Nesse sentido, foi criado o *Eurotransplant senior program* (ESP) que visa promover a doação de rim de dadores cadavéricos com  $\geq 65$  anos para recetores com idade igual ou superior a 65 anos independentemente do HLA. Órgãos de dadores fisiologicamente subótimos (dadores idosos) têm maior probabilidade de se manterem funcionais por um período de tempo superior à esperança média de vida do recetor idoso (120).

O transplante de dador vivo apresenta menor mortalidade peri-operatória e melhores resultados a longo prazo entre os recetores idosos. A relutância de muitos idosos em aceitar órgãos de familiares, de indivíduos mais jovens ou mesmo destes em serem os doadores constitui um entrave ao transplante de dador vivo (121). Como forma de ultrapassar este problema tem sido proposto o uso de dadores vivos idosos (117).

Enquanto a idade do dador é um fator de risco major para a rejeição do enxerto, a idade do recetor não parece afetar a sobrevivência do enxerto (122). Com o envelhecimento o sistema imunitário experiencia um conjunto de alterações fenotípicas e funcionais, designadas por imunosenescência. Por um lado, a perda da função efetora que se verifica com a

imunosenescência confere proteção contra a rejeição mas por outro aumenta o risco de infeção e cancro nestes doentes. A imunossupressão pode exacerbar esse risco e obrigar à redução da dose de fármacos. (117)

## 10) Conclusão e perspectivas futuras

O envelhecimento renal é um fenômeno complexo ao qual se sobrepõe o efeito de várias comorbidades, tornando difícil destriçar o verdadeiro envelhecimento fisiológico do patológico.

A prevalência da DRC tem vindo a aumentar, principalmente entre os idosos. O aumento da esperança de vida e a exposição a fatores de risco cardiovasculares parecem ser a explicação. Por outro lado, alguns autores defendem que as atuais equações sobrestimam a verdadeira prevalência desta doença nos idosos.

A maioria dos idosos não parece progredir para DRT e acaba mesmo por morrer devido a complicações cardiovasculares. A identificação precoce destes fatores de risco e o seu tratamento poderá ter um papel importante na prevenção da morbimortalidade cardiovascular.

Uma abordagem individualizada ao tratamento do idoso com DRC parece ser essencial. Na decisão do tratamento do idoso com DRT deve ser dada particular atenção aos seus desejos, às comorbidades e QV. Em alguns idosos a diálise poderá não ser a melhor opção sendo o tratamento conservador uma alternativa. O TR, em idosos selecionados com bom estado geral e poucas comorbidades parece ter bons resultados.

Contudo, a inclusão de mais idosos no futuro em estudos e ensaios clínicos será importante para que se possa otimizar o seu cuidado.

No futuro, a melhor compreensão das alterações que ocorrem a nível celular e molecular com o envelhecimento poderá permitir o desenvolvimento de tratamento dirigido para prevenir e atrasar a progressão da DRC no idoso.

## 11) Referências bibliográficas

1. World Health Organization (Who); US National Institute of aging. Global Health and Aging. 2011.
2. Costello DC, G. Can Europe afford to grow old? Int Monet Fund Finance Dev Mag. 2006;43(28).
3. Kinsella K, Phillips DR. Global Aging: The Challenge of Success. Population Reference Bureau: 2005.
4. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Ageing 2013. 2013.
5. Instituto Nacional de Estatística IP. Censos 2011 Resultados Definitivos - Portugal. 2012.
6. Lauri A, Pompilio G, Capogrossi MC. The mitochondrial genome in aging and senescence. Ageing research reviews. 2014;18:1-15.
7. Yang H, Fogo AB. Cell senescence in the aging kidney. J Am Soc Nephrol. 2010;21(9):1436-9.
8. Zou H, Stoppani E, Volonte D, Galbiati F. Caveolin-1, cellular senescence and age-related diseases. Mech Ageing Dev. 2011;132(11-12):533-42.
9. Naylor RM, Baker DJ, van Deursen JM. Senescent cells: a novel therapeutic target for aging and age-related diseases. Clin Pharmacol Ther. 2013;93(1):105-16.
10. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8(9):729-40.
11. Mei C, Zheng F. Chronic inflammation potentiates kidney aging. Semin Nephrol. 2009;29(6):555-68.
12. Izquierdo MC, Perez-Gomez MV, Sanchez-Nino MD, Sanz AB, Ruiz-Andres O, Poveda J, et al. Klotho, phosphate and inflammation/ageing in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2012;27 Suppl 4:iv6-10.
13. Anderson S, Halter JB, Hazzard WR, Himmelfarb J, Horne FM, Kaysen GA, et al. Prediction, progression, and outcomes of chronic kidney disease in older adults. J Am Soc Nephrol. 2009;20(6):1199-209.
14. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature. 1997;390(6655):45-51.
15. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. Science. 2005;309(5742):1829-33.
16. Nagai R SY, Ohyama Y, Aizawa H, Suga T, Nakamura T, Kurabayashi M, Kuroo M. Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in

- various animal models of vascular and metabolic diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57(5):738-46.
17. Saito K, Ishizaka N, Mitani H, Ohno M, R. N. Iron chelation and a free radical scavenger suppress angiotensin II-induced downregulation of klotho, an anti-aging gene, in rat. *FEBS Letters.* 2003;551(1-3):58-62.
  18. Schmitt R, Cantley LG. The impact of aging on kidney repair. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294(6):F1265-72.
  19. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. *Kidney Int.* 2008;74(6):710-20.
  20. Melk A. Senescence of renal cells: molecular basis and clinical implications. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(12):2474-8.
  21. Melk A, Ramassar V, Helms LM, Moore R, Rayner D, Solez K, et al. Telomere shortening in kidneys with age. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(3):444-53.
  22. Basso N, Paglia N, Stella I, de Cavanagh EM, Ferder L, del Rosario Lores Arnaiz M, et al. Protective effect of the inhibition of the renin-angiotensin system on aging. *Regul Pept.* 2005;128(3):247-52.
  23. Pannarale G, Carbone R, Del Mastro G, Gallo C, Gattullo V, Natalicchio L, et al. The aging kidney: structural changes. *J Nephrol.* 2010;23 Suppl 15:S37-40.
  24. Baylis C. Age-dependent glomerular damage in the rat. Dissociation between glomerular injury and both glomerular hypertension and hypertrophy. Male gender as a primary risk factor. *J Clin Invest.* 1994;94(5):1823-9.
  25. Neugarten J, Gallo G, Silbiger S, Kasiske B. Glomerulosclerosis in aging humans is not influenced by gender. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(5):884-8.
  26. Wang X, Bonventre JV, Parrish AR. The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2014;15(9):15358-76.
  27. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(4):302-7.
  28. Karam Z, Tuazon J. Anatomic and physiologic changes of the aging kidney. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(3):555-64.
  29. Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int.* 2012;82(3):270-7.
  30. Martin JE, Sheaff MT. Renal ageing. *J Pathol.* 2007;211(2):198-205.
  31. Eknoyan G. A clinical view of simple and complex renal cysts. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):1874-6.
  32. Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS, Rashid A, Abrams HL, Merrill JP. Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res.* 1974;34(3):309-16.

33. Takazakura E, Sawabu N, Handa A, Takada A, Shinoda A, Takeuchi J. Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int.* 1972;2(4):224-30.
34. Ljungqvist A, Lagergren C. Normal intrarenal arterial pattern in adult and ageing human kidney. A microangiographical and histological study. *J Anat.* 1962;96:285-300.
35. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol.* 1976;31(2):155-63.
36. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33(4):278-85.
37. Esposito C, Plati A, Mazzullo T, Fasoli G, De Mauri A, Grosjean F, et al. Renal function and functional reserve in healthy elderly individuals. *J Nephrol.* 2007;20(5):617-25.
38. Bolton WK, Benton FR, Maclay JG, Sturgill BC. Spontaneous glomerular sclerosis in aging Sprague-Dawley rats. I. Lesions associated with mesangial IgM deposits. *Am J Pathol.* 1976;85(2):277-302.
39. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engलगau M, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(3):445-59.
40. Musso CG, Miguel R, Algranati L, Farias Edos R. Renal potassium excretion: comparison between chronic renal disease patients and old people. *Int Urol Nephrol.* 2005;37(1):167-70.
41. Michelis MF. Hyperkalemia in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 1990;16(4):296-9.
42. Perazella MA, Mahnensmith RL. Hyperkalemia in the elderly: drugs exacerbate impaired potassium homeostasis. *J Gen Intern Med.* 1997;12(10):646-56.
43. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):260-72.
44. Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG, McFarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clin Pract (Lond).* 2014;11(5):525-35.
45. Maw TT, Fried L. Chronic kidney disease in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(3):611-24.
46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl.* 2013;3:1-150.
47. Rivas Velasquez KM, Hames E, Masri H. Evaluation and management of the older adult with chronic kidney disease. *Prim Care.* 2014;41(4):857-74.
48. Abdelhafiz AH, Ahmed S, Flint K, Nahas ME. Is chronic kidney disease in older people a new geriatric giant? *Aging Health.* 2011;7(5):749-52.

49. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Siscovick D, Sarnak MJ. Clinical and subclinical cardiovascular disease and kidney function decline in the elderly. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):298-303.
50. Stevens LA, Viswanathan G, Weiner DE. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(4):293-301.
51. Abdelhafiz AH, Brown SH, Bello A, El Nahas M. Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both? *Nephron Clin Pract*. 2010;116(1):19-24.
52. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012;157(7):471-81.
53. Drenth-van Maanen AC, Jansen PA, Proost JH, Egberts TC, van Zuilen AD, van der Stap D, et al. Renal function assessment in older adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(4):616-23.
54. Hood B, Attman PO, Alhemén J, Jagenburg R. Renal hemodynamics and limitations of creatinine clearance in determining filtration rate in glomerular disease. *Scand J Urol Nephrol*. 1971;5(2):154-61.
55. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2009(20):2305–13.
56. Dousdampanis P, Trigka K, Fourtounas C. Diagnosis and management of chronic kidney disease in the elderly: a field of ongoing debate. *Aging Dis*. 2012;3(5):360-72.
57. Rolin HA, 3rd, Hall PM, Wei R. Inaccuracy of estimated creatinine clearance for prediction of iothalamate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*. 1984;4(1):48-54.
58. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(2):233-41.
59. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):1791-8.
60. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
61. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007;53(4):766-72.
62. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(10):2749-57.



63. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
64. Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(10):3286-95.
65. Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aissa A. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol.* 2013;26(4):716-23.
66. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):221-6.
67. Chew JS, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Cystatin C--a paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev.* 2008;29(2):47-62.
68. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65(4):1416-21.
69. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med.* 2011;26(4):379-85.
70. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2758-65.
71. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Borrelli S, Zoccali C, Postorino M, et al. The effect of increasing age on the prognosis of non-dialysis patients with chronic kidney disease receiving stable nephrology care. *Kidney Int.* 2012;82(4):482-8.
72. Ahmed AK, Brown SH, Abdelhafiz AH. Chronic kidney disease in older people; disease or dilemma? *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21(5):835-41.
73. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(11):2776-82.
74. Himmelfarb J. Acute kidney injury in the elderly: problems and prospects. *Semin Nephrol.* 2009;29(6):658-64.
75. Coca SG. Acute kidney injury in elderly persons. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(1):122-31.
76. Rosner MH. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(3):565-78.
77. Baraldi A, Ballestri M, Rapana R, Lucchi L, Borella P, Leonelli M, et al. Acute renal failure of medical type in an elderly population. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 7:25-9.
78. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(1):37-42.
79. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):223-8.

80. Rosner MH. The pathogenesis of susceptibility to acute kidney injury in the elderly. *Curr Aging Sci.* 2009;2(2):158-64.
81. Gong Y, Zhang F, Ding F, Gu Y. Elderly patients with acute kidney injury (AKI): clinical features and risk factors for mortality. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54(2):e47-51.
82. Musso CG, Liakopoulos V, Ioannidis I, Eleftheriadis T, Stefanidis I. Acute renal failure in the elderly: particular characteristics. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(3-4):787-93.
83. Anderson S, Eldadah B, Halter JB, Hazzard WR, Himmelfarb J, Horne FM, et al. Acute kidney injury in older adults. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):28-38.
84. Kohli HS, Bhaskaran MC, Muthukumar T, Thennarasu K, Sud K, Jha V, et al. Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(2):212-7.
85. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008;78(6):743-50.
86. Lassiter J, Bennett WM, Olyaei AJ. Drug dosing in elderly patients with chronic kidney disease. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(3):657-705.
87. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician.* 2007;75(10):1487-96.
88. Fassett RG. Current and emerging treatment options for the elderly patient with chronic kidney disease. *Clin Interv Aging.* 2014;9:191-9.
89. Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, Ma JZ, Sim JJ, Cushman WC, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):233-42.
90. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl* 2012;2:337-414.
91. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, Everson SE, Collins AJ. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1153-61.
92. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl.* 2012;2:279-335.
93. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2010;153(1):23-33.
94. Abdo AS, Basu A, Geraci SA. Managing chronic heart failure patient in chronic kidney disease. *Am J Med.* 2011;124(1):26-8.
95. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:937398.

96. Santoro A. Heart failure and cardiorenal syndrome in the elderly. *J Nephrol.* 2012;25 Suppl 19:S67-72.
97. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: A prospective, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;41(9):1438-44.
98. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(4):469-79.
99. Berger AK, Duval S, Manske C, Vazquez G, Barber C, Miller L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2007;153(6):1064-73.
100. Shannon RP, Wei JY, Rosa RM, Epstein FH, Rowe JW. The effect of age and sodium depletion on cardiovascular response to orthostasis. *Hypertension.* 1986;8(5):438-43.
101. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic Kidney Disease: Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. National Clinical Guideline Centre. 2014;182:227-8.
102. Fouque D, Mitch WE. Low-protein diets in chronic kidney disease: are we finally reaching a consensus? *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(1):6-8.
103. Foundation NK. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(3):1-201.
104. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(11):653-62.
105. Malavade T, Sokwala A, Jassal SV. Dialysis therapies in older patients with end-stage renal disease. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(3):625-39.
106. Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, Ekbal NJ, Sheerin NS, Harris FE. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(7):1955-62.
107. Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C, Warwicker P, Greenwood RN, Farrington K. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(5):1608-14.
108. Joly D, Anglicheau D, Alberti C, Nguyen AT, Touam M, Grunfeld JP, et al. Octogenarians reaching end-stage renal disease: cohort study of decision-making and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(4):1012-21.
109. Ng BL, Anpalahan M. Management of chronic kidney disease in the elderly. *Intern Med J.* 2011;41(11):761-8.
110. Hemmelgarn BR, James MT, Manns BJ, O'Hare AM, Muntner P, Ravani P, et al. Rates of treated and untreated kidney failure in older vs younger adults. *JAMA.* 2012;307(23):2507-15.

111. Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2009;361(16):1539-47.
112. Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, et al. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl 2:ii88-117.
113. Fluck R, Kumwenda M. Renal Association Clinical Practice Guideline on vascular access for haemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2011;118 Suppl 1:c232.
114. Somma C, Trillini M, Kasa M, Gentile G. Managing end-stage renal disease in the elderly: state-of-the-art, challenges and opportunities. *Aging Health.* 2013;9(5):539-52.
115. McIntyre CW, Rosansky SJ. Starting dialysis is dangerous: how do we balance the risk? *Kidney Int.* 2012;82(4):382-7.
116. Buemi M, Lacquaniti A, Bolignano D, Donato V, Fazio MR, Campo S, et al. Dialysis and the elderly: an underestimated problem. *Kidney Blood Press Res.* 2008;31(5):330-6.
117. Keith DS. Transplantation in the elderly patient. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(3):707-19.
118. Jassal SV, Krahn MD, Naglie G, Zaltzman JS, Roscoe JM, Cole EH, et al. Kidney transplantation in the elderly: a decision analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(1):187-96.
119. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(5):1680-7.
120. Danovitch G, Savransky E. Challenges in the counseling and management of older kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(4 Suppl 2):S86-97.
121. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S, Dong J, Rose C, Johnston O, et al. Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(2):427-32.
122. Otero-Ravina F, Rodriguez-Martinez M, Gude F, Gonzalez-Juanatey JR, Valdes F, Sanchez-Guisande D. Renal transplantation in the elderly: does patient age determine the results? *Age Ageing.* 2005;34(6):583-7.