

DOENÇA RENAL OCULTA E USO DE FÁRMACOS NEFROTÓXICOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS EM ENFERMARIAS DE CLÍNICA MÉDICA

Data de aceite: 01/03/2023

Rilva Lopes de Sousa Munõz

Docente (Departamento de Medicina Interna, Centro de Ciências Médicas), doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Biotivos
Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal da Paraíba, *Campus I*, João Pessoa, Paraíba, Brasil

Raissa Bezerra Dias

Médica graduada
Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal da Paraíba, *Campus I*, João Pessoa, Paraíba, Brasil

Géssica Samyra Lopes Ferreira Gomes

Médica graduada
Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal da Paraíba, *Campus I*, João Pessoa, Paraíba, Brasil

Heitor Cabral Frade

Médico graduado
Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal da Paraíba, *Campus I*, João Pessoa, Paraíba, Brasil

potencial de causar danos renais. A falha na identificação destes pacientes aumenta a possibilidade de erros medicamentosos, que podem exacerbar a disfunção renal e a progressão da doença. **Objetivos:** Identificar o uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos em pacientes com alto risco de doença renal crônica (DRC) avapelo Questionário SCORED. **Métodos:** Realizaram-se entrevistas diretas com aplicação do Questionário Rastreamento da Doença Renal Oculta (*Screening for Occult Renal Disease - SCORED*), um formulário elaborado para registro de uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos, e de eliminação renal, baseado em Morales (2010) e um formulário de dados clínico-demográficos a pacientes internados nas enfermarias de clínica médica do HULW, além de revisão documental de seus prontuários. **Resultados:** Avaliaram-se 58 pacientes, com média de idade de 46,6 ($\pm 15,2$) anos, 50% do sexo masculino. A prevalência de risco de DRC foi de 24 participantes (41,8%), que apresentaram 4 ou mais pontos no SCORED. Dos 58 pacientes, 25 usaram agentes nefrotóxicos (43,1%). Destes, 17 usaram apenas um agente, enquanto oito usaram dois ou mais. Dos 24 pacientes que apresentaram risco

RESUMO: **Introdução:** Pacientes hospitalizados requerem o uso de uma variedade de fármacos, muitos dos quais, individualmente ou em combinação, têm o

de DRC, 7 utilizaram agentes nefrotóxicos e/ou de eliminação renal (29,1%). **Conclusões:** O risco de DRC mediante aplicação do questionário SCORED a pacientes internados em enfermarias de clínica médica foi elevado e possivelmente relacionado à gravidade das comorbidades apresentadas pelos usuários de um hospital terciário, onde são atendidos pacientes com doenças crônicas de alto nível de complexidade. Ainda que com perfil associado a alto risco de DRC, o uso de fármacos nefrotóxicos foi expressivo na amostra, na qual o uso de cefalosporinas foi o mais frequente. São necessárias estratégias educativas e de gestão do cuidado para aprimorar a detecção de DRC em enfermarias de clínica geral e a redução de fármacos de prescrição inapropriada nessa população.

PALAVRAS-CHAVE: Rastreamento. Doença Renal. Hospitalização. Pontuações de Risco. Falhas no Diagnóstico.

OCCULT KIDNEY DISEASE AND USE OF NEPHROTOXIC DRUGS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN MEDICAL CLINICAL WARDS

ABSTRACT: Introduction: Hospitalized patients require the use of a variety of drugs, many of which, individually or in combination, have the potential to cause kidney damage. Failure to identify these patients increases the possibility of medication errors, which can exacerbate renal dysfunction and disease progression. **Objectives:** To identify the use of potentially nephrotoxic drugs in patients at high risk of chronic kidney disease (CKD) using the SCORED Questionnaire. **Methods:** Direct interviews were carried out with the application of the Screening for Occult Renal Disease Questionnaire (SCORED), a form designed to record the use of potentially nephrotoxic drugs and renal elimination, based on Morales (2010) and a clinical-demographic data form for patients hospitalized in the medical clinic wards of the HULW, in addition to document review of their medical records. **Results:** 58 patients were evaluated, with a mean age of 46.6 (\pm 15.2) years, 50% male. The prevalence of CKD risk was 24 participants (41.8%), who had 4 or more points on the SCORED. Of the 58 patients, 25 used nephrotoxic agents (43.1%). Of these, 17 used only one agent, while eight used two or more. Of the 24 patients at risk for CKD, 7 used nephrotoxic and/or renal elimination agents (29.1%). **Conclusions:** The risk of CKD by applying the SCORED questionnaire to patients hospitalized in medical clinic wards was high and possibly related to the severity of comorbidities presented by users of a tertiary hospital, where patients with chronic diseases of a high level of complexity are treated. Although with a profile associated with a high risk of CKD, the use of nephrotoxic drugs was significant in the sample, in which the use of cephalosporins was the most frequent. Educational and care management strategies are needed to improve CKD detection in general practice wards and to reduce inappropriately prescribed drugs in this population.

KEYWORDS: Screening. Kidney disease. Hospitalization. Risk Factors. Diagnostic Errors.

INTRODUÇÃO

O encaminhamento precoce de doentes com elevado risco de doença renal crônica para atendimento por nefrologista é um problema de saúde pública que está entre utopia e realidade (GÓRRIZ; PALLARDÓ, 2006). A utopia como um ideal, e as tentativas de materializar o esse conceito, foram expressas como o conceito de “Hospital Global

2050” (NAGASAWA et al., 2007), no sentido de que a prestação de cuidados de saúde em patamares perfeitos é um ideal para atender às novas necessidades de prestação de cuidados de saúde para a sociedade superenvelhecida no ano de 2050. O processo de envelhecimento da população inevitavelmente aumentará as comorbidades relacionadas à idade, incluindo a doença renal crônica (DRC).

A prevalência da DRC é estimada de 8 a 16% na população mundial (LOTUFO, 2016), chegando a frequências de 23,4% a 35,8% em idosos (ZHANG; ROTHENBACHER, 2008). A DRC pode evoluir de forma assintomática (Doença Renal Oculta), até que complicações associadas à insuficiência renal avançada se manifestem (PEÑA-PORTA et al., 2007). Apesar de a condição de doença renal oculta (DRO) já envolver disfunção renal, a maioria dos portadores desconhecem que possuem este problema (CORESH et al., 2005; FINKELSTEIN et al., 2008).

No Brasil, o número estimado de pacientes em terapia de substituição renal aumentou em 56,2% entre os anos de 2000 e 2012 (PEREIRA et al., 2016). Acredita-se que este crescimento esteja relacionado a mudanças na demografia da população, como o envelhecimento populacional e o aumento da expectativa de vida contribuíram para o aumento da prevalência de doenças crônicas, incluindo doença renal crônica, incluindo subdiagnóstico desta em estágios iniciais, assim como de seus fatores de risco (COUTINHO, 2011), que incluem diabetes mellitus, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e história familiar de doença renal.

Pacientes hospitalizados requerem o uso de uma variedade de fármacos, muitas dos quais, individualmente ou em combinação, têm o potencial de causar danos renais. Demonstrou-se recentemente que pacientes com DRC hospitalizados apresentam complicações e desfechos adversos, incluindo maior permanência hospitalar e pior mortalidade. Uma proporção significativa de medicamentos disponíveis, sobretudo no campo hospitalar, é metabolizada pelos rins ou pode ser nefrotóxica (RASCHID et al., 2022; FINK; CHERTOW, 2009). Hug et al. (2009) mencionam estudos que documentaram que muitos medicamentos usados no hospital tem o potencial de serem nefrotóxicos ou exigem a modificação da sua prescrição para serem administrados com mais segurança em pacientes com DRC.

O termo nefrotoxicidade engloba todo o conjunto de distúrbios da função renal condicionado por fármacos, agentes químicos ou de diagnóstico (BICALHO et al., 2015). Finlay et al. (2013) definem drogas nefrotóxicas como agentes terapêuticos que podem causar efeitos adversos na função renal como resultado de toxicidade direta ou comprometimento de perfusão renal, e essa toxicidade pode depender do contexto clínico envolvido. Estima-se que 19%-25% desses quadros de insuficiência renal aguda ocorram em pacientes que já se encontram doentes e em estado crítico (METHA et al., 2004).

A falha na identificação de DRO hospitalares aumenta o índice de erros medicamentosos, que podem exacerbar a disfunção renal e promover a progressão da doença (BICALHO et

al., 2015). Estratégias direcionadas para reduzir as complicações em pacientes com DRC admitidos no hospital já foram recomendadas por estudos prévios (BOHLOULI et al., 2016). O acompanhamento de pacientes de risco que se encontram internados em enfermarias de clínica médica permitiria a adoção de medidas que limitariam a progressão do dano, assim como a mudariam os fatores de risco associados ao aumento correspondente da morbidade.

A hipótese deste estudo foi de que pacientes com alto risco de DRC fazem uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos em enfermarias de clínica médica.

Os objetivos foram avaliar o uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos em pacientes com alto risco de DRC internados nas enfermarias de clínica médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW).

MÉTODOS

Este estudo teve modelo observacional e transversal, de abordagem quantitativa. A amostragem foi não-probabilística, recrutando-se consecutivamente 58 pacientes internados entre 2 de setembro de 2016 a 2 de julho de 2017 para tratamento nas enfermarias de clínica médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW). Estas enfermarias têm 70 leitos, onde são atendidos anualmente 800 pacientes acima de 18 anos, com predominância de clientes de meia idade e idosos, portadores de variadas doenças no âmbito da medicina interna e que requerem tratamento hospitalar.

Os critérios de inclusão no estudo foram os seguintes: (a) idade igual ou superior a 18 anos; (b) admissão para tratamento clínico nas enfermarias de clínica médica do HULW; e (c) consentimento informado para participação da pesquisa. Os critérios de exclusão foram: (a) doença renal aguda à admissão; (b) doença renal previamente reconhecida; (c) permanência menor de 24 horas nas referidas enfermarias; (d) progressão, durante a hospitalização, para lesão renal aguda de acordo com critérios AKIN11 (aumento da creatinina sérica igual ou superior a 0,3 mg/dL nos pacientes sem diagnóstico clínico de DRC); e (e) gravidez.

As enfermarias foram visitadas semanalmente pelos pesquisadores (três estudantes de medicina do 10^o e 11^o períodos) para avaliar os critérios de elegibilidade do estudo dos novos pacientes admitidos na última semana. Os pacientes elegíveis foram submetidos a uma entrevista direta com aplicação do Questionário Rastreamento da Doença Renal Oculta (*Screening For Occult Renal Disease - SCORED*), um formulário elaborado para registro de uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos e de eliminação renal, baseado em Morales (2010) e um formulário contendo dados sociodemográficos e clínicos. Realizou-se também revisão documental dos prontuários.

O Questionário SCORED contém 11 questões, cada uma recebe uma pontuação para respostas “sim”: idade em anos completos (50 a 59, 2 pontos; 60 a 69, 3 pontos; 70

a 60, 4 pontos), sexo (feminino, 1 ponto); anemia, 1 ponto; hipertensão arterial, 1 ponto, diabetes mellitus (DM), 1 ponto; história de doença cardiovascular (DCV), 1 ponto; história de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 1 ponto; doença vascular periférica (DVP), 1 ponto; perda de proteína em exame de urina (proteinúria), 1 ponto (SANTOS et al., 2014). A pontuação final varia de 0 a 12 (BANG et al., 2007).

O resultado da aplicação do SCORED prevê uma chance de 20% para DRC em caso de pontuação global resultante do somatório dos escores de cada item igual ou acima de 4 pontos (ponto de corte para determinação de risco de DRC). Foi realizado o somatório de cada questionário, para classificar o risco dos indivíduos em desenvolver DRC. Os valores do SCORED foram, então, estratificados em duas categorias: positivo (alto risco) e negativo (baixo risco), a partir do referido ponto de corte. Posteriormente, os pesquisadores revisaram os prontuários médicos dos participantes para registrar os exames laboratoriais realizados desde a admissão, além de valores diários de pressão arterial média e glicose plasmática.

As variáveis demográficas e clínicas foram registradas em formulário elaborado pelos autores. Os dados laboratoriais registrados foram creatinina e ureia séricas. A creatinina avaliada foi a primeira dosagem registrada após admissão, não sendo necessário que fosse a mesma dosagem da data da admissão. DRC preexistente foi definida como a presença de um diagnóstico médico relativo a esta condição registrada em pelo menos uma ocasião no prontuário médico. No mesmo formulário, sob a forma de lista de verificação, registraram-se os fármacos potencialmente nefrotóxicos e de eliminação renal, com base em publicação de Morales (2010).

Foi considerado portador de DRC todo paciente com *clearance* de creatinina menor que 60 mL/min/1,73m² (TFG normal ≥ 90 mL/min/1,73m²), estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault. O ponto de corte da TFG estimada (TFGe) para diagnóstico da DRC no presente estudo foi o mesmo escolhido na validação original do SCORED.

As características sociodemográficas e clínicas foram apresentadas por meio de estatística descritiva, mediante valores médios e desvio padrão para variáveis contínuas, e como frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar associações entre TFGe, pontuação no SCORED e outras variáveis. Usou-se o teste *t* de Student para comparar as médias das variáveis quantitativas com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para comparar as distribuições interquartis. Para avaliar associação entre variáveis categóricas, usou-se o teste de qui-quadrado (ou teste exato de Fisher). A análise estatística foi conduzida no pacote estatístico R versão 3.4.0 para Mac OS X 10.11. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

O projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HULW/UFPB, em Parecer Consubstanciado número 1.617.700.

RESULTADOS

Foram avaliados neste estudo 58 pacientes consecutivamente internados nas enfermarias de clínica médica do HULW, após a exclusão de oito por já apresentarem evidência laboratorial de injúria renal aguda à admissão hospitalar. A média de idade foi de 46,6 (\pm 15,2) anos, 29 (50%) do sexo masculino, a maioria procedente da cidade de João Pessoa (67,2%) e 48% com ensino fundamental. Observou-se que 31% dos participantes referiram praticar alguma atividade física regularmente, enquanto 22,4% e 24,1% eram etilistas e tabagistas, respectivamente. Hábitos e condições clínicas estão descritos na Tabela 1.

A prevalência de risco de desenvolvimento de DRC foi observada em 24 participantes (41,8%), que apresentaram 4 ou mais pontos na aplicação do SCORED. A Tabela 2 mostra as frequências relativas de cada um dos itens componentes do Questionário SCORED. Destacam-se as frequências de anemia (39,6%), hipertensão arterial (34,5%), obesidade (27,6%) e doença venosa periférica (27,5%).

Entre os 58 participantes, quatro não tinham disponível a dosagem sérica de creatinina até o momento da entrevista, e suas pontuações no SCORED foram de 1, 1, 3 e 8. Entre os pacientes que possuíam dosagem de creatinina sérica, seis (11,1%) apresentaram TFGe menor que 60mL/min.

Dos 58 pacientes da amostra, 25 pacientes usaram agentes nefrotóxicos e/ou de eliminação renal (43,1%). Destes, 17 usaram apenas um fármaco, enquanto oito usaram dois ou mais. Sobre os medicamentos usados por esses pacientes, observou-se que três usaram meios de contraste, enquanto os demais usaram apenas cefalosporinas (6), penicilina (2), paracetamol (2), levofloxacino (2), ciprofloxacino (1), metronidazol (1), penicilina + piperaciclina com tazobactam (2), ceftriaxona + ciprofloxacino (1), ceftriaxona + levofloxacino (1), ceftriaxona + ampicilina com sulbactam (1), ceftriaxona + anfotericina B (1), ceftriaxona + aciclovir (1) e penicilina + inibidor de enzima conversora de angiotensina (1). Os medicamentos que apresentaram maior destaque foram os antibióticos da classe das cefalosporinas.

Variáveis	Frequências	
	F	%
Hábitos		
Atividade física	18	31,0
Tabagismo	14	24,1
Etilismo	13	22,4
Condições clínicas		
Uso prévio de medicamentos	49	84,4
Hipertensão arterial	20	34,5
Obesidade	16	27,6
Diabetes mellitus	14	23,6
Dislipidemia	11	18,9
Doença autoimune	10	17,2
Síndrome metabólica	9	15,5
Antecedentes familiares		
Hipertensão arterial	43	74,1
Diabetes mellitus	34	58,6

Tabela 1 – Hábitos e condições clínicas apresentados pela amostra de pacientes internados para tratamento nas enfermarias de clínica médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley entre 2 de setembro de 2016 a 2 de julho de 2017 (n=58)

Fonte: Dados primários da pesquisa

Variáveis	Frequências	
	f	%
Idade (anos)		
50-59	13	22,4
60-69	9	15,4
≥ 70	4	6,9
Sexo feminino	29	50,0
Anemia	23	39,6
Hipertensão arterial	20	34,5
Obesidade	16	27,6
Diabetes mellitus	14	23,6
História de doença cardiovascular	7	12,1
História de insuficiência cardíaca	11	18,9
Síndrome metabólica	9	15,5
Doença venosa periférica	16	27,5
Proteinúria	1	1,7

Tabela 2- Frequências dos fatores de risco do SCORED na amostra de pacientes internados para tratamento nas enfermarias de clínica médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley entre 2 de setembro de 2016 a 2 de julho de 2017 (n=58)

Fonte: Dados primários da pesquisa

Agentes potencialmente nefrotóxicos	Frequências	
	f	%
Cefalosporinas	6	10,3
Meios de contraste	3	5,17
Penicilina	2	3,44
Paracetamol	2	3,44
Levofloxacino	2	3,44
Ciprofloxacino	1	1,72
Metronidazol	1	1,72
Penicilina + Piperaciclina com Tazobactam	2	3,44
Ceftriaxona + Ciprofloxacino	1	1,72
Ceftriaxona + Levofloxacino	1	1,72
Ceftriaxona + Ampicilina com Sulbactam	1	1,72
Ceftriaxona + Anfotericina B	1	1,72
Ceftriaxona + Aciclovir	1	1,72
Penicilina + IECA	1	1,72

IECA: Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Tabela 3 – Frequências de pacientes que utilizaram agentes potencialmente nefrotóxicos e/ou de eliminação renal em amostra de pacientes internados em enfermarias de clínica médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley entre 2 de setembro de 2016 a 2 de julho de 2017 (n=58)

Fonte: Dados primários da pesquisa

Dos 24 pacientes que apresentaram risco de desenvolvimento de DRC (4 ou mais pontos no SCORED), sete estavam recebendo agentes potencialmente nefrotóxicos e/ou de eliminação renal (29,1%). Esses sete receberam os seguintes fármacos com risco de nefrotoxicidade: meios de contraste (2), penicilina e IECA (1), penicilina (2), ceftriaxona (1), ceftriaxona + levofloxacino (1). Dos seis pacientes que apresentaram TFG menor que 60 mL/min entre os que tinham dosagem de creatinina sérica, três receberam agente nefrotóxico e/ou de eliminação renal (5,5%).

Agentes potencialmente nefrotóxicos	Frequências	
	f	%
Meios de contraste	2	3,44
Penicilina	2	3,44
Cefalosporina	1	1,72
Ceftriaxona + Levofloxacino	1	1,72
Penicilina + IECA	1	1,72

Tabela 4 – Frequência de pacientes de uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos em amostra de pacientes com alto risco de DRC nas enfermarias de clínica médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley entre 2 de setembro de 2016 a 2 de julho de 2017 (n=58)

IECA: Inibidos da enzima conversora da angiotensina

Fonte: Dados primários da pesquisa

DISCUSSÃO

A frequência de risco elevado de DRC (41,8%) observada no presente estudo foi alto, porém inferior ao encontrado em outro trabalho brasileiro realizado com 89 pacientes atendidos na atenção primária em um município do Rio Grande do Sul, com média de idade de 56,6 ($\pm 11,8$ anos), 31,5% com diabetes mellitus e 86,5% com hipertensão arterial (HOSLSTEIN et al., 2017), 74,1% do sexo feminino. No referido estudo, realizado com amostra clínica, embora recrutada em um diferente nível de atenção à saúde, também se aplicou o Questionário SCORED através do qual 80,9% alcançaram o ponto de corte de 4 (HOSLSTEIN et al., 2017). Embora no referido estudo, tenham sido avaliados pacientes ambulatoriais, da atenção primária à saúde e, portanto, de diferente nível de complexidade, a amostra incluiu especificamente pacientes hipertensos e diabéticos.

Assim, elevada frequência de indivíduos com risco importante de DRC também foi observada mesmo em estudo realizado na comunidade, ou seja, fora de ambientes clínicos. Em estudo realizado em Portugal com 88 indivíduos da população geral recrutados em uma campanha do Dia Mundial do Rim (32 homens, média de idade de 59,7 \pm 14,8 anos, 58% hipertensos e 15,9% diabéticos), demonstrou-se pela aplicação do SCORED, que 80,8% tiveram uma pontuação de alto risco de DRC (ALMEIDA et al., 2012). Esse alto risco tem alta relevância clínica e epidemiológica, pois o manejo da doença renal crônica é muito desafiador, e os pacientes são, em sua maioria, assintomáticos durante os estágios iniciais da doença, sua inevitável progressão para estágios mais avançados e seu diagnóstico tardio (RASCHID et al., 2022). Portanto, estratégias para reduzir a incidência de doença renal terminal requerem a instituição de formas eficazes de triagem precoce no processo da doença e, neste sentido, a avaliação da taxa de filtração glomerular é essencial para a prática clínica para detectar, gerenciar e estimar o prognóstico da DRC. Esta pode ser detectada por meio de exames laboratoriais relativamente simples, prevenindo ou retardando as complicações da diminuição da função renal (LEVEY et al., 2007). Contudo, esse rastreamento pode ser feito de forma mais acessível e simples por meio da aplicação do Questionário SCORED.

A frequência de elevado risco de DRC encontrada foi, no entanto, superior às dos demais estudos brasileiros realizados pela aplicação do Questionário SCORED na comunidade, que foram de 24,4% a 37,2% (MAGACHO et al, 2012; SANTOS et al, 2014; CAMPOS et al., 2014; COUTINHO, 2011). Portanto, os participantes dos estudos comparados foram diferentes, não constituindo amostras clínicas, e sim por sujeitos da população geral. Em um destes estudos, em que se relata a tradução e validação do Questionário SCORED no Brasil, envolveu servidores da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil (MAGACHO et al, 2012). Em outro estudo feito na comunidade e mencionado anteriormente, o SCORED foi aplicado a 41 acompanhantes de um hospital de referência do Ceará, onde se verificou que 24,4% apresentaram valor do questionário

SCORED superior a 4, portanto, cerca de metade da frequência encontrada no nosso estudo, embora os participantes do estudo não fossem parte de uma amostra clínica, pois apenas acompanhavam pacientes hospitalizados (CAMPOS et al., 2014). Nesse último estudo referido, 70,7% apresentam idade inferior a 50 anos e 75,6% eram mulheres, com os fatores de risco componentes do SCORED presentes em menor frequência que o observado na nossa. Por outro lado, no estudo de SANTOS et al. (2014), foram avaliados 160 indivíduos da comunidade durante atividades de educação em saúde à população geral de um município do interior do Estado do Paraná.

Em estudo de base populacional realizado em Palmas (Tocantins) envolvendo 873 indivíduos da população geral mostrou que 25,7% apresentou 4 ou mais pontos pela aplicação do SCORED (COUTINHO, 2011), o que, por ser de uma população geral, e não de uma amostra clínica, era esperado que fosse de menor magnitude, pois a prevalência de DRO varia de acordo com o tipo de amostra e cenário de realização da pesquisa. Esse deve ser o fator mais importante para explicar as diferentes frequências de alto risco de DRC pelo SCORED, pois diferentes características dos pacientes em diferentes níveis de atenção clínica (primária vs terciária) ou de amostra da comunidade (população geral) resultam em discrepâncias na comparação, pois não é possível associar ao sexo, pois observou-se igual proporcionalidade de homens e mulheres em nossa amostra. No presente estudo, também não se observou diferença entre homens e mulheres, embora haja relato de que mulheres apresentam maior prevalência de doença renal oculta que os homens (RODRIGUEZ-PONCELASA et al., 2010). Características como idade, sexo e escolaridade da amostra avaliada no nosso estudo foram semelhantes às referidas por Pinho et al. (2015), que teve como objetivo identificar pacientes com DRC em hospital universitário brasileiro no estado de São Paulo.

O uso de drogas potencialmente nefrotóxicas geralmente é inevitável no âmbito de enfermarias de clínica médica e, por isso, a necessidade de ajuste da dose deve ser avaliada sistematicamente (BICALHO et al., 2015). Os médicos generalistas desempenham um papel crucial na detecção e gestão precoce da DRC. Todas as pessoas que são atendidas no âmbito da clínica geral, sobretudo quando o nível de atenção a ser considerado é o terciário, devem ser estudadas quanto aos fatores de risco da DRC como parte da avaliação. Métodos de triagem para detecção precoce da doença podem ser aplicados na população geral ou em ambientes clínicos, quer seja a atenção primária, secundária ou terciária (JAAR et al., 2008), mas nestes últimos contextos a estratificação de riscos de determinada condição patológica apresenta níveis mais elevados.

Nas amostras estudadas em contextos hospitalares, o escore de risco também pode contribuir para que os médicos prescritores tenham maior atenção ao indicar medicamentos, pela maior frequência de pacientes com alto risco de DRC, evitando, assim, exacerbar a disfunção renal e promover a progressão da doença. Além deste atributo de utilidade clínica, o SCORED é facilmente calculado com dados clínicos, de antecedentes patológicos

e demográficos prontamente disponíveis em uma entrevista direta e breve. As validações dessas pontuações de risco, bem como outros estudos são necessárias para desenvolver uma pontuação de risco renal aplicável a uma população mais geral de pacientes com DRC. O emprego deste tipo de regra de predição clínica é importante, considerando que quase 10% dos pacientes hipertensos atendidos por médicos são subdiagnosticados em termos de disfunção renal moderada, o que significa que uma população com risco muitas vezes não é detectada (FÁCILA et al., 2009).

Homens (57,2%) e pessoas com idade entre 45-64 anos (43,4%) são as mais afetadas pela DRC no Brasil, e as causas subjacentes a esta condição no país são predominantemente hipertensão (20,4%), diabetes (12,0%) e glomerulonefrite (7,7%) (LOTUFO, 2016). Na nossa amostra o fator idade foi um item importante no preenchimento do questionário SCORED, pois 44,7% dos pacientes avaliados pontuaram no somatório de forma a contribuir para aumentar o escore. A clientela de usuários das enfermarias de clínica médica de hospitais universitários geralmente tem idade acima de 50 anos e apresenta múltiplas morbidades, sobretudo de natureza cardiovascular.

Em estudo para prevalência e fatores associados à DRC em pacientes internados em um hospital universitário de São Paulo, verificou-se também que os principais fatores de risco cardiovascular foram hipertensão arterial e diabetes (PINHO et al., 2015). Tais fatores de risco, além da idade, são reconhecidos mundialmente pelo seu grande impacto no perfil de morbimortalidade. Sabe-se que aproximadamente um terço da população não apresenta declínio na TFG com a idade (LINDEMAN et al., 1985). Embora este último estudo citado seja antigo, é importante incluí-lo nesta discussão porque são dados do único estudo longitudinal existente para abordar esta questão (*Boston Longitudinal Study of Aging*) e sugere que o declínio na TFG com o aumento da idade é, em grande parte, atribuível à hipertensão arterial. De outros estudos de coorte observacional sugerem que o declínio relacionado à idade pode ser amplamente atribuído a comorbidades, como insuficiência cardíaca (FLISER et al., 1997) e doença cardiovascular coexistente (BAGGIO et al., 2005). Além disso, uma TFG inferior a 45 mL/min/1,73m² prevê riscos significativamente aumentados de doença cardiovascular e progressão da DRC em todos os grupos etários e, portanto, geralmente devem ser considerados patológicos (isto é, DRC) em vez de fisiológico ou adequado à idade.

Dessas evidências, depreende-se que fatores de risco para DRC raramente atuam isoladamente em idosos porque o envelhecimento aumenta a prevalência de múltiplas morbidades com efeitos sinérgicos no desenvolvimento de DRC, ou seja, a idade é o principal fator de risco para DRC. Cerca de 11% dos indivíduos com mais de 65 anos sem comorbidades principais têm DRC estágio 3 ou superior. Além da idade, hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 são os fatores de risco mais significativos para DRC. O efeito sinérgico destas duas doenças é quase inevitável dada a sua elevada prevalência (acima de 50%) em adultos com idade igual ou superior a 65 anos (ALFANO et al., 2022).

Tais considerações corroboram o achado do presente estudo quanto às comorbidades presentes na amostra estudada. Por outro lado, em outro estudo com 250 pacientes internados em um hospital universitário, como média de idade de 45 ($\pm 16,7$) anos mostrou que a maioria apresentava pelo menos hipertensão arterial, diabetes mellitus ou doença cardíaca estabelecida como condições primárias antes de desenvolver DRC. Na referida amostra, 9,2% eram tabagistas e 6,8% eram etilistas (CHIH-YEN et al., 2015). A hipertensão arterial também foi um item do SCORED que contribuiu no somatório de pontos da nossa amostra. A hipertensão arterial tem sido reconhecida como uma causa e uma consequência da DRC. Estudo de observação prospectivo realizado na comunidade e envolvendo mais de 23 mil homens e mulheres americanos (HAROUM et al., 2003) mostrou uma relação significativa entre os níveis de pressão arterial e o desenvolvimento de DRC, com risco crescente com a gravidade da hipertensão.

Dos 58 pacientes da nossa amostra, 25 pacientes usaram agentes nefrotóxicos e/ou de eliminação renal (43,1%). Em um estudo realizado em Lisboa com pacientes internados no serviço de Oncologia Médica, 98,9% dos pacientes receberam algum medicamento potencialmente nefrotóxico durante a internação, o que representa quase o dobro do nosso resultado (RUSSO, 2013). Em nossa amostra, os medicamentos que apresentaram maior destaque foram os antibióticos da classe das cefalosporinas. A nefrotoxicidade das cefalosporinas depende, sobretudo, da concentração intracortical e da reatividade intrínseca do fármaco (FANOS; CUZZOLIN, 2008).

As classes terapêuticas relacionadas à nefrotoxicidade mais encontradas no presente estudo foram as mais citadas no que se refere ao dano renal medicamentoso na literatura: os antibióticos, os anti-inflamatórios não esteroides, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os agentes de radiocontraste (NOLIN e HIMMELFARB, 2010; SINGH et al., 2003). Os efeitos tóxicos nos rins relacionados a medicamentos são comuns e esperados, dado o papel desses órgãos na filtração do plasma e manutenção da homeostase metabólica. Os marcadores de lesão precoce estão sendo investigados, entretanto, anormalidades ligeiras do sedimento urinário associadas com medicamentos são frequentemente não reconhecidas. A detecção muitas vezes é adiada até uma alteração evidente na capacidade funcional renal, medida como um aumento na ureia e creatinina séricas. A verdadeira incidência de nefrotoxicidade induzida por drogas é, portanto, difícil de determinar (CHOUDHURY; AHMED, 2006). Por outro lado, a nefrotoxicidade condicionada por alguns fármacos pode variar na sua expressão, dependendo de fatores relacionados com o fármaco propriamente dito, com a dose ministrada, com a duração da exposição e com fatores do próprio doente. Este último fator pode ser representado pela presença de alto risco de DRC.

Ao contrário do que foi observado por Russo (2013), em que se verificou aumento da creatinina sérica, sem o cumprimento dos critérios de diagnóstico de lesão renal aguda, em cerca de 60% dos pacientes internados em uso de pelo menos uma droga nefrotóxica,

no nosso estudo, não se observou diferença significativa nos níveis de TFGe entre os pacientes em uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos e os que não fizeram uso de tais fármacos. Não se registraram sinais e sintomas de DRC, pois a nefrotoxicidade muitas vezes é clinicamente expressa por disfunção renal laboratorial, geralmente sem oligúria.

Em estudo realizado por Pinto et al. (2009), 12% dos pacientes hospitalizados possuíam disfunção renal aguda nefrotóxica isolada e 24% multifatorial associada ao uso de drogas nefrotóxicas (analisados em conjunto). Fink e Chertow (2009) observaram incidência de 10% de eventos causados por drogas adversas e 55,3% de potenciais eventos por drogas adversas em pacientes internados com concentrações elevadas de creatinina sérica. Esses resultados diferem do atual estudo por avaliarem pacientes hospitalizados já com alteração de função renal ou com insuficiência renal aguda, fatores que foram critérios de exclusão da presente pesquisa.

Verificou-se que os níveis de ureia apresentaram correlação inversa estatisticamente significativa com o número de agentes potencialmente nefrotóxicos em uso ($\rho = -0.59$, $p < 0.01$). Esse achado pode ser explicado pelo fato de os profissionais estarem mais atentos ao prescreverem medicamentos aos pacientes que possuem alterações nos níveis plasmáticos de ureia. Blix et al. (2006) afirmam que a atenção à ocorrência de problemas relevantes relacionados a medicamentos é uma forma valiosa de monitorar a terapia medicamentosa, ajudar os médicos e outros profissionais de saúde a atuarem e ajustar os regimes de medicamentos antes que surjam eventos adversos. A relação entre doença renal e toxicidade de drogas é dupla. Por um lado, substâncias de uso comum podem produzir diferentes formas de dano renal e, por outro lado, a doença renal associada à disfunção renal pode afetar a eliminação de substâncias cuja acumulação provoca toxicidade a diferentes níveis de parênquima (MORALES, 2010).

Nos últimos anos, percebe-se a introdução de um número crescente de potentes fármacos, existindo uma grande variedade de fármacos potencialmente nefrotóxicos. Também a lista de patologias, causadas pelos efeitos indesejáveis dos fármacos, é muito longa e diversificada. Além disso, é importante ter em consideração a existência de alguns fatores de risco que permitem o aparecimento da nefrotoxicidade dos fármacos. O mais importante é a idade avançada, que representa um fator de risco significativo para deterioração da função renal.

Os resultados observados neste estudo de que cerca de 43% da amostra estava recebendo drogas potencialmente nefrotóxicas, incluindo pacientes com alto risco de DRC, leva à consideração de que o corpo clínico do serviço não está atento precisamente ao potencial nefrotóxico dos diferentes fármacos e dos fatores que predisõem ao desenvolvimento deste dano. Uma atuação médica esclarecida deverá ter em conta, não só a prevenção e atenuação dos danos nefrotóxicos, como também a sua detecção, monitorização e terapêutica precoces. É de grande importância obter a descrição detalhada

e sistemática de todos os fármacos utilizados pelos pacientes hospitalizados, pois medicamentos nefrotóxicos podem agravar ainda mais uma deterioração renal em curso, ou uma doença renal oculta, não diagnosticada ou não tratada (NAKAGAWA; NISHIO, 2022). Nesta perspectiva, alguns antibióticos exigem obrigatoriamente a redução da dose ou a alteração dos intervalos entre as tomadas, assim como a monitorização da função renal.

Os antibióticos foram os fármacos considerados potencialmente nefrotóxicos muito usados pela amostra do nosso estudo, e em doses terapêuticas, e sob condições normais, não são nefrotóxicos. Contudo, são fármacos que provocam doença iatrogênica devido ao seu uso crônico e indiscriminado, tornando-se num problema potencialmente grave de saúde pública. A realização de uma história clínica minuciosa e detalhada também é fundamental. Não há nenhum protocolo clínico que sirva para todas as situações e a atenção clínica precisa ser individualizada e centrada na pessoa. Além disso, o paciente deve ser avaliado periodicamente para eventuais ajustes da medicação de modo a obter a melhor relação risco/benefício. Considerando a morbidade significativa e a taxa de mortalidade muito alta entre os pacientes com DRC, esforços são feitos em todo o mundo na prevenção e detecção precoce da DRC. A prevenção, a detecção precoce e o tratamento adequado dos principais fatores de risco da DRC, como diabetes, hipertensão arterial e obesidade, constituem uma importante estratégia de saúde pública a esse respeito e são extremamente importantes no Brasil, onde esses fatores de risco são altamente prevalentes. A prevalência de doença renal crônica é alta em populações gerais e de alto risco de países em desenvolvimento. Estima-se que a prevenção bem-sucedida desses fatores de risco por intervenções de saúde pública em nível populacional pode resultar em uma redução de até 40% na incidência de DRC (ALBAIDI, 2021).

Mesmo diante da importância do monitoramento desses pacientes, ao coletar os dados, ficou evidente que uma parte expressiva dos prontuários não possui registro de todos os exames necessários para avaliar o risco de progressão para lesão renal. Isso evidencia a fragilidade do serviço em acompanhar esses pacientes no que se refere à monitorização da função renal. Além disso, não foi possível avaliar o desfecho dos pacientes, uma vez que existe uma alta rotatividade de doentes no serviço, não sendo possível acessar todos os prontuários na data da alta hospitalar ou após esta. Por outro lado, alguns pacientes entrevistados permaneceram internados mesmo após o período de coleta de dados.

Este estudo seguiu um estudo de levantamento transversal e, portanto, a sequência temporal entre os fatores de risco registrados e a DRC é questionável. Além disso, a validade externa do estudo é limitada a pacientes atendidos na atenção terciária. Por outro lado, como os dados obtidos são ainda preliminares, e os resultados observados não são conclusivos. Para o cálculo do tamanho dessa amostra, utilizou-se a estimativa da prevalência DRC de 13%, tal como descrito por Pinho et al. (2015), com uma variação de 5%, erro do tipo I de 5% e poder estatístico de 80%, estimando-se que uma amostra

representativa da população de pacientes internados na enfermaria de clínica médica do HULW seria de, no mínimo, 386 indivíduos. Portanto, os resultados ora apresentados são apenas parciais, pois que a amostra alcançada neste momento do relatório final da pesquisa é estatisticamente insuficiente para o estudo do problema de pesquisa levantado, ou seja, o de determinar a estratificação de risco de DRO através do SCORED em pacientes internados em enfermarias de clínica médica de um hospital universitário.

Táticas voltadas à redução de complicações em pacientes com alto risco de DRC atendidos em enfermarias de clínica geral são necessárias. Também são necessários programas de educação da população sobre DRC e de educação médica a respeito da necessidade de rastreamento como ações importantes para reconhecimento do risco e tomada de decisão sobre a gestão desse problema.

CONCLUSÕES

O risco de doença renal mediante aplicação do questionário SCORED em pacientes adultos sem diagnóstico prévio de DRC internados nas enfermarias de clínica médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) foi elevado e possivelmente relacionado à gravidade das comorbidades apresentadas pelos usuários de um hospital terciário, onde são atendidos pacientes com doenças de alto nível de complexidade.

Os achados demonstraram que o uso de drogas nefrotóxicas ocorreu em um percentual significativo da amostra avaliada e mesmo os pacientes com alto risco de DRC fizeram uso desses medicamentos. Os antibióticos da classe das cefalosporinas foram os fármacos considerados potencialmente nefrotóxicos ou de eliminação renal mais utilizados. Estudos longitudinais e estudos com uma amostra maior são necessários para auxiliar e melhor precisar o efeito de agentes nefrotóxicos em pacientes com risco de doença renal crônica.

Estratégias direcionadas para reduzir as complicações em pacientes com alto risco de DRC atendidos em enfermarias de clínica geral são necessárias. Programas de educação da população sobre DRC e de educação médica a respeito da necessidade de rastreamento são ações importantes para reconhecimento do risco e tomada de decisão sobre a gestão do problema.

RECONHECIMENTO

Os autores agradecem a todos os participantes do estudo por dispenderem seu tempo, interesse e terem dado consentimento de participação, com entrega voluntária das informações essenciais para a coletados dados.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum.

REFERÊNCIAS

ALFANO, G. et al. Rethinking Chronic Kidney Disease in the Aging Population. **Life**, 12: 1724, 2022. Disponível em: <https://bityli.com/FVZ0q>

ALMEIDA, E. A. F. et al. Evaluation of an instrument for screening patients at risk for chronic kidney disease: Testing SCORED (screening for occult renal disease) in a Portuguese population. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 35, n. 6, p. 568–572, 2013.

ALBAIDI, S. Knowledge of Chronic Kidney Disease Among the Population of Saudi Arabia Evaluated Using a Validated Questionnaire: A Cross-Sectional Study. **Patient Prefer Adherence**. 15:1281-1288, 2021. Disponível em: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=70450>

ALVARENGA, M. R.; MENDES, M. M. El perfil de los reingresos de ancianos en un hospital general del municipio de Marília, SP. **Rev. Latino-Am. Enfermagem** 11 (3): 305-311, 2003.

BAGGIO, B.; BUDAKOVIC, A.; PERISSINOTTO, E. et al. Atherosclerotic risk factors and renal function in the elderly: the role of hyperfibrinogenaemia and smoking. Results from the Italian Longitudinal Study on Ageing (ILSA). **Nephrology Dialysis Transplantation**. 20: 114-23, 2005.

BANG, H.; VUPPUTURI, S.; SHOHAM, D. A. et al. SCreening for Occult REnal Disease (SCORED): a simple prediction model for chronic kidney disease. **Arch Intern Med** 167:374- 81, 2007.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. **Jornal brasileiro de nefrologia**, v. 33, n. 1, p. 93–108, 2011.

BICALHO, M. D. et al. Drug-Induced Nephrotoxicity and Dose Adjustment Recommendations: Agreement Among Four Drug Information Sources. **Int J Environ Res Public Health**. v. 2, n. 9, p. 11227-40, 2015.

BOHLOULI, B. et al. Risk of Hospital-Acquired Complications in Patients with Chronic Kidney Disease. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 11, n. 6, p. 956–963, 2016.

BOULWARE, L. et al. Screening for proteinuria in us adults: A cost-effectiveness analysis. **JAMA**, v. 290, n. 23, p. 3101–3114, 17 dez. 2003.

CAMPOS, A. M. B.; SANTOS, P. R.; SALLES JÚNIOR, L. D. et al. Aplicação do SCORED em acompanhantes de um hospital de referência da região norte do Ceará. **Anais do XXVII Congresso Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 3 Suppl 1, 2014

CORESH, J. et al. Chronic Kidney Disease Awareness, Prevalence, and Trends among U.S. Adults, 1999 to 2000. **J Am Soc Nephrol**, v. 16, n. 6, p. 180–188, 2005.

COUTINHO, I. H. L. S. **Estudo do rastreamento precoce da doença renal na população de Palmas-TO: Uma aplicação do SCORED aos métodos convencionais.** Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

FÁCILA, L.; BERTOMEU-GONZÁLEZ, V.; BERTOLOMEU, V. et al. Importance of Recognizing Occult Renal Disease in Hypertensive Patients. **Rev Esp Cardiol.** 62(3):282-7, 2009.

FANOS, V.; CUZZOLIN, L. Causes and manifestations of nephrotoxicity. **Comprehensive Pediatric Nephrology**, p. 1003-1016, 2008.

FINK, J. C.; CHERTOW, G. M. Medication errors in chronic kidney disease: one piece in the patient safety puzzle. **Kidney Int.** 76(11):1123-5, 2009

FINKELSTEIN, F. O. et al. Perceived Knowledge among Patients Cared for by Nephrologists About Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease Therapies. **Kidney international**, v. 74, n. 9, p. 1178–1184, 2008.

FINLAY, S. et al. Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. **Clin Med (Lond)**. v. 13, n. 3, p. 233-8, 2010.

FLISER, D.; FRANEK, E.; JOEST, M. et al. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. **Kidney International**. 51: 1196-204, 1997.

FRASER, S. D. et al. The burden of comorbidity in people with chronic kidney disease stage 3: a cohort study. **BMC Nephrol.** 1;16:193, 2015.

GAMBARO, G.; BAX, G.; FUSARO, M. et al. Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. **Diabetes, Nutrition & Metabolism - Clinical & Experimental**. 14: 337-42, 2001.

GHAFAARI, A. et al. Screening for asymptomatic kidney disease in high-risk population of Urmia, Iran. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 4, n. 4, p. 307–311, 2010.

GÓRRIZ, J. L.; PALLARDÓ, L. M. Remisión precoz del paciente a nefrología: utopía o realidad. **Nefrología**. 26 Suppl 3:6-11, 2006.

HAROUN, M. K.; JAAR, B. G.; HOFFMAN, S. C. et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. **Journal of the American Society of Nephrology**. 14: 2934-41, 2003.

HOLSTEIN, J. M.; AUSANI, V. N.; GUTIERREZ, MVB. et al. A Aplicação do Questionário Scored como Preditor de Doença Renal no Município de Uruguaiana, RS. **Anais do 8º Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão** – Universidade Federal do Pampa, 2017

HUG, B. L. et al. Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney. **Kidney International**, v. 76, n. 11, p. 1192–1198, 2009.

JAAR, B. G.; KHATIB, R.; PLANTINGA, L. et al. Principles of Screening for Chronic Kidney Disease. **Clin J Am Soc Nephrol** v. 3, s. n., p. 601-609, 2008.

JESKY M. et al. The impact of chronic kidney disease and cardiovascular comorbidity on mortality in a multiethnic population: a retrospective cohort study. **BMJ Open**. 3:e003458, 2013.

KADAM, U. T.; CROFT, P. R.; STAFFORDSHIRE, G. P. CONSORTIUM GROUP. Clinical multimorbidity and physical function in older adults: a record and health status linkage study in general practice. **Fam Pract** 24(5):412-9. 2007.

LEVEY, A. S. et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. **Kidney Int**.72(3):247-59, 2007.

LINDEMAN, R. D.; TOBIN, J.; SHOCK, N. W. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. **Journal of the American Geriatrics Society**. 33: 278-85, 1985.

LOTUFO, P. A. Rastreamento para doença renal: Uma ferramenta em potencial para reduzir a desigualdade na saúde. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 134, n. 1, p. 1–2, 2016.

MAEDA, I.; HAYASHI, T.; SATO, K. K. et al. Cigarette smoking and the association with glomerular hyperfiltration and proteinuria in healthy middle-aged men. **Clinical Journal of The American Society of Nephrology**: CJASN. 6: 2462-9, 2011.

MAGACHO, E. J. DE C. et al. Tradução, adaptação cultural e validação do questionário Rastreamento da Doença Renal Oculta (Screening For Occult Renal Disease - SCORED) para o português brasileiro. **J Bras Nefrol**, v. 34, n. 3, p. 251–258, 2012.

MEHTA, R. L. et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. **Kidney Int**. v. 66, s. n., p. 1613-1621, 2014

NAKAGAWA, N.; NISHIO, S. Knowledge of Chronic Kidney Disease among the General Population: A Questionnaire Survey in Hokkaido Prefecture, Japan. **J. Pers. Med**. 12: 1837, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/11/1837>

NOLIN, T. D.; HIMMELFARB, J. Mechanisms of drug-induced nephrotoxicity. **Handb Exp Pharmacol**. v. 196, s. n., p. 111-130, 2010.

OBRADOR, G. T.; PEREIRA, B. J. G.; KAUSZ, A. T. Chronic Kidney Disease in the United States: An Underrecognized Problem. **Seminars in Nephrology**, v. 22, n. 6, p. 441–448, 23 ago. 2017.

PEÑA PORTA, J. M.; BLASCO OLIVETE, M.; DE VERA FLORISTAN, C. V. Insuficiencia renal oculta y prescripción de fármacos en atención primaria. **Atencion Primaria**, v. 41, n. 11, p. 600–606, 2009.

PEREIRA, E. R. S. et al. Prevalence of chronic renal disease in adults attended by the family health strategy. **Jornal brasileiro de nefrologia : orgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 38, n. 1, p. 22–30, 2016.

PINHO, N. A.; SILVA, G. V.; PIERIN, A. M. S. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease among hospitalized patients in a university hospital in the city of São Paulo, SP, Brazil. **J. Bras. Nefrol**. 37 (1): 91-97, 2015.

- RASCHID, I. et al. Assessment of Public Knowledge and Attitude towards Chronic Kidney Disease by Using a Validated Questionnaire: An Observational Study. **Biomed J Sci & Tech Res** 41 : 33053-33060, 2022
- RATTANASOMPATTIKUL, M. et al. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. **Int Urol Nephrol**. 44(6):1813-23, 2012
- RODRÍGUEZ-ITURBE, B.; BELLORIN-FONT, E. End-stage renal disease prevention strategies in Latin America. **Kidney International, Supplement**, v. 68, n. 98, p. 30–36, 2005.
- RODRIGUEZ-PONCELASA, A.; SABATEB, M. Q.; TUEROA, G. C. et al. Prevalencia de insuficiencia renal oculta y variables asociadas en una población de pacientes con diabetes tipo 2. **Med Clin (Barc)**. v. 134, n. 6, p. 239–245, 2010.
- SANTOS, R. P. DOS; MARIANO, L. R.; PERES, L. A. B. Identificação de variáveis na versão brasileira do questionário Screening for Occult Renal Disease (SCORED) em uma ... Screening for Occult Renal Disease (SCORED) em uma. v. 12, n. 3, p. 209–213, 2014.
- SCHIEPPATI, A.; REMUZZI, G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. **Kidney Int Suppl**. v. 98, S7-S10, 2005.
- WOUTERS, O. J. et al. HHS Public Access. v. 11, n. 8, p. 491–502, 2016.
- SINGH, N. P.; GANGULI, A.; PRAKASH, A. Drug-induced kidney diseases. **J. Assoc. Phys. India**. v. 51, s. n., p. 970-979, 2003.
- STARFIELD, B. Global health, equity, and primary care. **J Am Board Fam Med**. 20 (6):511-324 (5): 412-9, 2007.
- TONELLI, M. et al. Comorbidity as a driver of adverse outcomes in people with chronic kidney disease. **Kidney International** 88 (4): 859-866, 2015
- ZHANG, Q.-L.; ROTHENBACHER, D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. **BMC public health**, v. 8, p. 117, 2008.