

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE FARMÁCIA



MONOGRAFIA

A AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA EM GERIATRIA

Inês Alexandra Tita Fernandes

ORIENTAÇÃO:

Professora Dra. Maria João Silva

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

LISBOA 2016

RESUMO

A população geriátrica carece de especial atenção no que diz respeito à interpretação dos resultados laboratoriais em análises clínicas pois trata-se de um grupo especial mas muito representativo relativamente ao total de indivíduos que realizam análises nos laboratórios. As alterações fisiológicas causadas pelo envelhecimento vão naturalmente reflectir-se nos resultados obtidos em exames e testes laboratoriais, sendo que a interpretação dos resultados laboratoriais de um idoso apresenta alguns desafios. Desta forma, apresentamos aqui as alterações mais comuns no idoso, contemplando a função renal, função hepática, função cardiovascular e função endócrina. Os valores de referência são um dos pontos mais sensíveis aquando da interpretação das análises dos idosos, uma vez que o clínico terá que ter em linha de conta todas as alterações fisiológicas ou fisiopatológicas decorrentes do processo de envelhecimento.

Palavras-Chave:

População Geriátrica; Análises Clínicas; Envelhecimento; Alterações Bioquímicas; Valores de Referência

ABSTRACT

The geriatric population needs particular attention as regards the interpretation of the laboratory results in clinical analysis because it is a special group very representative in relation to the total of individuals who carry out analysis in laboratories. The physiological changes caused by aging significantly interfere with the functioning of the systems and organs, which of course is reflected in the results obtained in the examinations and laboratory tests, being that the interpretation of the laboratory results of an elderly presents some challenges. In this way, we are presenting here what are the most common changes in elderly's analysis, contemplating the renal function, liver, cardiovascular function and endocrine function. The reference values are one of the most sensitive points during the interpretation of the analysis of the elderly, since we will have to take into consideration all the physiological and physiopathological changes of the aging process.

Keywords:

Geriatric Population; Clinical Analysis; Aging; Biochemical Changes; Reference Values

AGRADECIMENTOS

Venho desta forma exprimir os meus mais profundos agradecimentos à minha orientadora, a Professora Doutora Maria João Silva, que demonstrou o seu apoio e acompanhamento, os quais foram indispensáveis para que conseguisse atingir o objectivo deste trabalho da melhor forma.

Aos meus pais e irmã, por sempre terem demonstrado um apoio e carinho valiosos, por terem dado sempre o melhor de si na minha educação, obrigado por estarem presentes nos momentos mais importantes.

Aos meus colegas de curso, por todos os minutos dentro e fora da faculdade, todos os momentos, ideias trocadas, paciência e consolo nas horas difíceis.

E por último, um agradecimento muito especial ao David, pelo grande companheirismo, amor e compreensão. Obrigado pela motivação e sobretudo pela eterna paciência que foram fundamentais em cada momento, desde os mais fáceis aos mais difíceis.

A todos o meu Muito Obrigado!

ÍNDICE

Índice de figuras.....	Pág. 7
Lista de abreviaturas	Pág. 8
Introdução	Pág. 9
1. Método	Pág. 11
2. A avaliação bioquímica no idoso	Pág. 13
2.1. A fase pré-analítica	Pág. 14
2.2. Alterações bioquímicas	Pág. 15
2.2.1. Função Renal	Pág. 16
2.2.1.1. Ionograma	Pág. 17
2.2.1.2. Ácido úrico.....	Pág. 19
2.2.1.3. Ureia e creatinina.....	Pág. 19
2.2.2. Função hepática	Pág. 24
2.2.2.1. Albumina	Pág. 24
2.2.2.2. Proteínas totais	Pág. 25
2.2.2.3. Aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase.....	Pág. 26
2.2.2.4. Bilirrubinas	Pág. 27
2.2.3. Função cardiovascular	Pág. 27
2.2.3.1. Colesterol e triacilgliceróis.....	Pág. 27
2.2.3.2. Proteína C reactiva	Pág. 30
2.2.4. Função endócrina	Pág. 31
2.2.4.1. TSH e hormonas tiroideias	Pág. 31
2.2.4.2. Hormonas sexuais	Pág. 33
2.2.5. Diabetes <i>Mellitus</i> e Resistência à Insulina	Pág. 35

2.2.5.1. Glucose	Pág. 35
2.2.5.2. Resistência à insulina	Pág. 36
2.2.5.3. Hemoglobina glicada	Pág.38
2.2.6. Outros parâmetros	Pág. 38
2.2.6.1. Antígeno específico da próstata	Pág.38
2.3. Perspectivas futuras: novos valores de referência?	Pág. 39
3. Conclusão	Pág. 42
Bibliografia	Pág. 43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolução da ureia ao longo da idade.....	Pág. 23
Figura 2. Causas de hipoalbuminémia na população geriátrica.....	Pág. 25
Figura 3. Concentração de Colesterol Total no Plasma ao longo do tempo em homens e mulheres.....	Pág. 29
Figura 4. Interpretação da PCR ultrasensível para previsão do risco cardiovascular em idosos.....	Pág. 30
Figura 5. Valores de TSH ao longo do tempo em diferentes grupos etários.....	Pág. 33

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

FSH – *Follicle-stimulating hormone* - Hormona foliculoestimulante

GFR – *Glomerular filtration rate* - Taxa de filtração glomerular

GRH - *Gonadotropin-releasing hormone* - Hormona libertadora de gonadotrofina

HbA_{1c} – Hemoglobina glicada

HDL – *High density lipoprotein* - Lipoproteína de alta densidade

LDL – *Low density lipoprotein* - Lipoproteína de baixa densidade

LH - *Luteinizing hormone* - Hormona luteinizante

PCR – Proteína C reactiva

PSA – *Prostate specific antigen* - Antígeno específico da próstata

SHBG – *Sex hormone binding globulin* - Globulina transportadora de hormonas sexuais

T3 – Triiodotironina

T4 – Tiroxina

TSH – *Thyroid-stimulating hormone* - Hormona estimulante da tiróide

TRH - *Thyrotropin-releasing hormone* – Hormona libertadora de tireotropina

VLDL – *Very low density lipoprotein* - Lipoproteína de muito baixa densidade

INTRODUÇÃO

A geriatria, definida como o grupo etário que compreende os indivíduos a partir dos 65 anos de idade, é considerada uma população que carece de especial atenção em muitos aspectos, nomeadamente no que concerne à interpretação dos resultados laboratoriais em análises clínicas. O aumento da população geriátrica é uma realidade do nosso país, sendo um grupo muito representativo relativamente ao total de indivíduos, existindo, assim, uma necessidade crescente de o estudar, não só do ponto de vista das políticas institucionais mas, também, no que se refere às relevantes alterações fisiológicas que se reflectem clinicamente.

As alterações fisiológicas causadas pelo envelhecimento poderão interferir significativamente com o funcionamento dos sistemas e órgãos o que, naturalmente, se reflecte nos resultados obtidos em exames e testes laboratoriais. Desta forma, a correcta interpretação dos resultados analíticos depende, mais do que nos jovens adultos, da conjugação das características clínicas e sociais de cada doente. (1)

Assim, a interpretação dos resultados laboratoriais de um idoso apresenta alguns desafios, não sendo consensual o que deverá ser considerado “normal”. É importante ter em consideração um conjunto complexo de factores, dos quais podemos destacar as alterações fisiopatológicas decorrentes do envelhecimento, a elevada prevalência de doenças crónicas, carências nutricionais e alterações dos hábitos alimentares, estilos de vida e terapêuticas utilizadas. (1)

Esta revisão de conjunto tem como objectivo principal apresentar quais as alterações bioquímicas que ocorrem com mais frequência nos idosos. Desta forma, pretende-se que este trabalho possa contribuir como um documento de apoio e consulta para todos os colegas que se estão a iniciar no universo das análises clínicas de forma

entenderem como a população geriátrica é um grupo com características especiais que devem ser atendidas como tal.

1. MÉTODO

No decorrer da identificação de estudos que abordassem a temática da avaliação bioquímica em geriatria, realizou-se uma revisão da literatura através de uma abrangente pesquisa bibliográfica na área da saúde. A pesquisa *online* efectuou-se utilizando diversas bases de dados, tais como: Google Académico, *PubMed*, Biblioteca do conhecimento ONline (*B-ON*) e Web Of Knowledge. Algumas fontes foram, também, identificadas a partir da lista de referências bibliográficas dos artigos previamente pesquisados, bem como de alguns livros de Bioquímica Clínica. As palavras-chave pesquisadas foram as seguintes: *Clinical analysis in elderly*, *Increased clinical parameters in older people*, *Changes in biochemistry with aging*, *Aged-related changes in clinical analysis*, bem como os respectivos correlatos em português. Foram seleccionados artigos publicados desde o ano de 1992 até 2015, no idioma de Português e Inglês.

Os critérios estabelecidos para a inclusão dos artigos nesta revisão de literatura foram: a) focar quais as principais alterações associadas ao envelhecimento; b) abordar a fisiopatologia da cada alteração; c) descrever como essas alterações influenciam os analitos em estudo; d) analisar a melhor forma de interpretação de resultados associados à geriatria; e) verificar novas perspectivas e aplicações de valores de referência.

Após a aquisição dos artigos identificados nas fontes referidas, cada um deles foi submetido a leitura para apreciação do conteúdo. Decorrente dessa selecção foram excluídos alguns artigos, os quais não apresentavam elementos suficientes para a realização da análise do conceito em questão. Os artigos seleccionados foram sujeitos a uma leitura criteriosa e objectivada, destacando-se, durante a leitura, os excertos que

correspondiam aos elementos de interesse, excertos esses que foram digitados e analisados individualmente.

2. A AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA NO IDOSO

O envelhecimento é definido como uma perda de adaptação progressiva e desfavorável que conduz a um aumento de vulnerabilidade do indivíduo e diminuição da viabilidade e esperança de vida. (2) Verifica-se que em ambos os sexos ocorrem alterações fisiológicas graduais com a idade, que podem influenciar alguns analitos, como parte integrante de todo o processo de envelhecimento. (3)

Um dos factores que tem maior impacto nas alterações relativas à população mais jovem, é o tipo de alimentação dos idosos; muitos deles sofrem de má nutrição e, conseqüentemente, de insuficiência calórica e déficit proteico. Alterações nos padrões do sono, redução da mobilidade, dificuldades na colheita das diferentes amostras para análise e alteração dos padrões comportamentais também são aspectos que contribuem para a variabilidade biológica desta faixa etária. Os órgãos começam a sofrer alterações morfológicas e funcionais, como por exemplo, diminuição da absorção gastrointestinal e da sua motilidade, do tamanho do fígado e rins, bem como da circulação sanguínea, declínio da *clearance* da creatinina, perda de nefrónios, alterações ácido-base, diminuição da produção hormonal, entre muitas outras. Com todas estas alterações, não é surpreendente depararmo-nos com valores diferentes relativamente aos intervalos de referência definidos para cada analito. Certos parâmetros terão tendência para aumentar com a idade, outros para diminuir, e muitos deles não apresentam valores de referência adaptados à população geriátrica, podendo implicar a prescrição de exames (invasivos) desnecessários, bem como doenças não diagnosticadas. (4)

Desde a atenção e cuidados redobrados a ter na fase pré-analítica, até à proposta de novos valores de referência ajustados à população geriátrica, este trabalho pretende

apresentar uma revisão das principais alterações bioquímicas que podem surgir num boletim analítico de um idoso que se apresenta para fazer análises de rotina.

2.1. A fase pré-analítica

A fase pré-analítica, a qual inclui a colheita das amostras, é uma fase bastante importante e essencial para manter uma elevada qualidade dos resultados. Quando um doente geriátrico procura os serviços de um laboratório de análises clínicas, a primeira preocupação será, naturalmente, receber correctamente o indivíduo. O espaço deverá ter um acesso fácil, estar equipado de forma a facilitar a deslocação dos idosos, de forma confortável e segura. Calma e paciência são essenciais ao lidar com este grupo etário, de forma a que não se sintam confusos ou incompreendidos. (5)

Apesar de existirem problemas nas colheitas inerentes a toda a população, os desafios são claramente maiores na população geriátrica. Os doentes idosos têm maior probabilidade de apresentarem dificuldades auditivas e visuais, ou deficiências cognitivas que podem afectar a capacidade de seguir o raciocínio e entender quaisquer instruções de colheita, ou informações importantes respeitantes a qualquer questão relacionada com os exames laboratoriais. Tudo isto pode resultar em informações incompletas, amostras inaceitáveis e, conseqüentemente, resultados de pouca confiança e diagnósticos errados. Poderão, também, surgir outras complicações, como a falta de equilíbrio e reduzida mobilidade dos doentes, requerendo, assim, serviços especializados de assistência. (5)

A colheita de sangue muitas vezes também representa um obstáculo, uma vez que, grande parte dos idosos apresentam pele mais fina e veias mais frágeis, as quais são mais susceptíveis de colapsar durante a punção, existindo também uma maior tendência à formação de hematomas após o procedimento. (6)

O estado destes doentes depende não só da coexistência de múltiplas doenças como, também, de aspectos relacionados com os tratamentos que estão a efectuar. Muitos deles encontram-se polimedicados e, devido a interações medicamentosas, podem desenvolver-se outras situações patológicas. Desta forma, é essencial obter o máximo de informação possível fazendo um questionário antes da colheita, anotando quaisquer regimes medicamentoso do doente, doenças pré-existentes ou condições subjacentes de que tenham conhecimento e as razões pelas quais vai fazer as análises de rotina, se apresenta alguma suspeita específica. (5)

2.2. Alterações Bioquímicas

De uma forma geral, ocorrem alterações nos diferentes sistemas de órgãos de um idoso. A nível do sistema imunitário verifica-se um declínio da capacidade funcional geral, um aumento da produção de anticorpos mas uma redução do autorreconhecimento dos mesmos, o que facilita o aparecimento de doenças autoimunes. No que diz respeito ao sistema cardiovascular há um espessamento do miocárdio, deposição de colagénio nos tecidos com conseqüente rigidez, diminuição da perfusão renal, etc. O fluxo sanguíneo renal tende a diminuir em 50% devido à progressiva diminuição da taxa de filtração glomerular. Os idosos têm, também, uma tendência maior para apresentarem doença coronária do que os adultos mais jovens. No sistema respiratório é mais comum observarmos redução da força dos músculos respiratórios, da capacidade vital, aumento do volume residual e redução da difusão pulmonar. Há uma diminuição do metabolismo basal, uma redistribuição da massa corporal com o aumento da percentagem de gordura e alterações no sistema digestivo. Como resultado, aumenta a prevalência de patologias como a *diabetes mellitus*, obesidade e hipertensão, entre outras. (5)

Todas estas alterações vão naturalmente dar origem a algumas oscilações nos parâmetros bioquímicos, não sendo todos afectados da mesma forma pelas alterações fisiopatológicas decorrentes do envelhecimento. De seguida, apresentam-se as alterações mais comuns.

2.2.1. Função Renal

Alguns aspectos da função renal sofrem alterações com o processo de envelhecimento. A função renal começa a entrar em declínio a partir dos 30 anos de idade, até que aos 60 anos fica reduzida em cerca de metade. Na origem deste declínio está a perda gradual de nefrónios, diminuição da actividade enzimática e metabólica das células tubulares e maior incidência de processos patológicos. (7,8)

A função renal pode ser avaliada através dos mais variados testes laboratoriais, sendo eles ureia, ácido úrico, creatinina, volume urinário, etc. A *clearance* da creatinina, a taxa de filtração glomerular (GFR) e o fluxo sanguíneo renal são parâmetros que diminuem com o envelhecimento. (9)

Adicionalmente, a incidência de doenças renais nos idosos é maior, bem como outras doenças que afectam indirectamente o rim (hipertensão arterial, diabetes) e, também, a diminuição da taxa de excreção de fármacos. (8)

A função renal alterada vai ter influência em diversos parâmetros bioquímicos, os quais se apresentam.

2.2.1.1. Ionograma

Na avaliação dos electrólitos podem observar-se algumas alterações nos valores, sem que haja comprometimento renal significativo e que ocorrem, sobretudo, devido às alterações estruturais e funcionais associadas ao envelhecimento do rim. A deterioração histológica renal foi demonstrada num estudo (10), o qual relata que estruturalmente o rim diminui de tamanho em cerca de 10 a 30 % devido à esclerose dos glomérulos na zona cortical. Isto leva a que a taxa de filtração glomerular, a capacidade de diluição e concentração do rim, bem como a secreção de electrólitos fiquem comprometidas. Em condições normais, um idoso seria capaz de manter o equilíbrio electrolítico contudo, grande parte da população idosa apresenta condições subjacentes, *stress* e morbilidades que podem provocar desequilíbrios, tornando-os mais propensos a situações de hiponatrémia e hipercaliémia. (10)

De uma forma geral, o rim envelhecido perde progressivamente a sua capacidade para manter o equilíbrio sódio/potássio devido à redução na secreção tubular de sódio e absorção de potássio. (7)

- Sódio

O sódio é um parâmetro que não costuma sofrer grandes alterações com a idade, no entanto, em relação ao ionograma é o electrólito que, geralmente, se encontra mais vezes alterado. Com o aumento da idade, a massa muscular vai sendo substituída por gordura, a água corporal total diminui e o volume intracelular modifica-se. (8,10)

Hiponatrémia

A hiponatremia é definida como a diminuição da concentração de sódio no sangue. Existem variados factores que contribuem para essa situação, nomeadamente o consumo de determinados medicamentos entre os idosos, como alguns diuréticos.

A redução da capacidade excreção de água e diluição urinária é também uma das causas de hiponatremia. Esta capacidade do rim processa-se de forma complexa e está dependente de muitas variáveis que incluem a manutenção do fluxo sanguíneo renal, taxa de filtração glomerular, concentração de solutos, presença de vasopressina e resposta dos receptores, transportadores e canais iónicos. (10)

A perda de sódio pode, também, ocorrer em consequência da diminuição da actividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (redução da resposta da fracção ascendente da ansa de Henle). Contudo, a redução na filtração e secreção tubular retardam significativamente a eliminação da carga de sódio. (7)

- Potássio

Hipercalemia

A concentração de potássio nos idosos poderá estar ligeiramente aumentada. Isto acontece na maioria das vezes devido a fármacos que interferem com a excreção urinária de potássio, como diuréticos poupadores de potássio ou inibidores dos receptores da angiotensina. Além disso, os idosos apresentam uma diminuição do gradiente transtubular, não conseguindo excretar o potássio da mesma forma que os mais jovens, provavelmente devido à redução dos níveis de renina e aldosterona. (8,11)

2.2.1.2. Ácido Úrico

Com o avançar da idade, vários estudos observaram que existe uma tendência para o aumento dos valores de ácido úrico, com maior incidência no sexo masculino. (12,13,14)

A produção de ácido úrico depende do equilíbrio entre a ingestão de purinas, a síntese intracelular *de novo* e a sua reciclagem. Cerca de dois terços de ácido úrico produzidos diariamente são eliminados pelo rim, um processo que envolve a filtração glomerular dos uratos seguida de um complexo conjunto de mecanismos de reabsorção e secreção que têm lugar nos túbulos proximais. Devido à sua solubilidade na água e baixa afinidade para as proteínas plasmáticas, os uratos são livremente filtrados pelos glomérulos. Pelo menos 90% do ácido úrico que é filtrado sofre reabsorção activa nos túbulos proximais mediada por transportadores específicos, onde actuam vários grupos de fármacos, nomeadamente alguns diuréticos. A utilização crónica deste tipo de fármacos pode levar à redução da excreção de ácido úrico, pois aumentam a reabsorção nos túbulos proximais secundariamente à depleção de volume ou por competição dos diuréticos com os uratos, nos mecanismos de secreção. No total, menos de 10% dos casos de hiperuricemia na população geriátrica é devida a excesso de produção, sendo quase a totalidade dos casos à redução da excreção renal. (12)

2.2.1.3. Ureia e Creatinina

O processo de envelhecimento determina alterações importantes a nível estrutural e funcional do rim, tais como modificações no seu sistema vascular e de filtração, associado a um declínio da massa dos rins em cerca de 20 a 25% (entre os 30

até aos 80 anos). A nível microscópico, o envelhecimento do rim é caracterizado pelo aparecimento de fibrose, atrofia tubular e aterosclerose. Estas transformações deixam o rim mais vulnerável ao desenvolvimento de doenças renais, sendo que, para além disso, os idosos apresentam uma maior incidência de condições que predispõe a falhas renais, sendo elas insuficiência cardíaca, desidratação, hemorragias gastrointestinais e uropatias obstructivas. (9,16)

A doença renal crónica vai-se instalando gradualmente estando, actualmente, classificada em cinco estadios com base na GFR, segundo a *guideline* (13). É definida por uma GFR abaixo dos 60 ml/min/1.73m² ou pela presença de danos renais durante três meses ou mais. Indivíduos com GFR entre 60 a 89 ml/min/m² consideram-se apenas como tendo a GFR diminuída. Verifica-se uma maior prevalência de doença renal crónica na população geriátrica, com maior percentagem entre os idosos a partir dos 80 anos. (7)

Uma GFR mais baixa vai originar uma redução da excreção urinária, resultando na retenção e acumulação de vários produtos nitrogenados no organismo, nomeadamente a ureia e creatinina. Desta forma, a avaliação da função renal é extremamente importante nos idosos, sendo que nas análises de rotina são geralmente avaliadas a ureia e creatinina, esta última particularmente importante para estimar a GFR. (14)

- Taxa de Filtração Glomerular e Creatinina

A GFR corresponde à avaliação padrão geralmente utilizada no estudo da função renal e consiste na taxa à qual as substâncias que se encontram no sangue são filtradas

nos glomérulos renais. Qualquer substância livremente filtrada pelo glomérulo e que não seja subsequentemente secretada, reabsorvida nem metabolizada, terá uma *clearance* equivalente à GFR. Os métodos convencionais para estimar a GFR utilizam o princípio da *clearance* de diversos marcadores, incluindo a creatinina. (7) A creatinina é um pequeno soluto cuja produção varia muito pouco diariamente, uma vez que deriva do metabolismo da creatina que se encontra no músculo. (14) Contudo, a sua produção poderá modificar-se ao longo do tempo se considerarmos o processo de envelhecimento, devido às alterações que ocorrem na composição corporal dos idosos (mais gordura e menos massa muscular). O que acontece é que a produção de creatinina e a função renal vão entrando em declínio simultaneamente e, desta forma, a maioria dos idosos, mesmo com alterações na função renal, apresentam valores normais de creatinina. A creatinina tem um peso molecular baixo, não se liga às proteínas plasmáticas e é livremente filtrada no glomérulo. Existe uma pequena (mas não desprezável) quantidade de creatinina que é secretada no túbulo renal, a qual aumenta com a deterioração da função renal, o que têm implicações importantes, pois a GFR pode decair mais rapidamente do que a *clearance* da creatinina, sobrestimando a função renal. (7)

A determinação da GRF baseada apenas na creatinina sérica não é aconselhável, especialmente na população geriátrica, porque a creatinina é influenciada por diversas variáveis como a massa muscular, a dieta e hábitos alimentares. Para além disso, a creatinina, por si só, não é um parâmetro muito sensível pois é necessário que haja uma redução de cerca de 50% na GFR para que os valores de creatinina comecem a aumentar. (7)

A *clearance* da creatinina pode ser estabelecida a partir concentração urinária a tempo determinado (geralmente a urina de 24 horas), mas este procedimento apresenta desvantagens nomeadamente, a grande probabilidade da colheita ter sido mal efectuada

e imprecisa, pois os idosos têm, por vezes, muitas dificuldades em compreender a forma correcta de colher uma urina de 24 horas e problemas de incontinência. (15) A *clearance* pode ser calculada após a determinação da creatinina na urina e no soro e sabendo o fluxo urinário (volume urinário em 24 horas - mL/min) aplica-se a fórmula:

$$Cl_{cr} = \frac{Cr_{urina} \times Volume}{Cr_{sérica}}$$

Na tentativa de chegar a resultados mais exactos, desenvolveram-se várias equações para o cálculo da *clearance* da creatinina com base na sua concentração sérica mas que têm em conta outras variáveis, como a idade e o peso. A mais utilizada tem sido a equação de Cockcroft-Gault:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - Idade) \times Peso (Kg)}{Cr_{sérica} (mg/dL)} \times 0.85 \text{ (mulher)}$$

Esta fórmula apresenta, como todas as outras, as suas limitações, nomeadamente o facto de sobrestimar a GFR por não ter em conta a questão da secreção de creatinina.

Pode concluir-se, então, que, qualquer que seja a equação utilizada, a interpretação dos resultados obtidos na população geriátrica nunca será fácil, pois as variáveis que afectam a creatinina tendem a ser mais pronunciadas devido às comorbilidades. (7,15)

- **Ureia**

A ureia é um produto do metabolismo proteico, formada no fígado e transportada pelo sangue até aos rins para ser excretada. Como a ureia é depurada pelos rins, a sua determinação poderá ser utilizada para avaliar a função renal, embora hajam muitos factores, além da doença renal, que podem causar alterações na concentração de ureia no soro, incluindo o estado de hidratação do indivíduo, falha hepática e alterações no metabolismo proteico.

Nos idosos a ureia poderá estar ligeiramente aumentada devido à incapacidade dos rins para a excretar. A redução da excreção de ureia pode não ser causada apenas pela diminuição da GFR mas também pelo estado de desidratação que muitos idosos apresentam. (16)

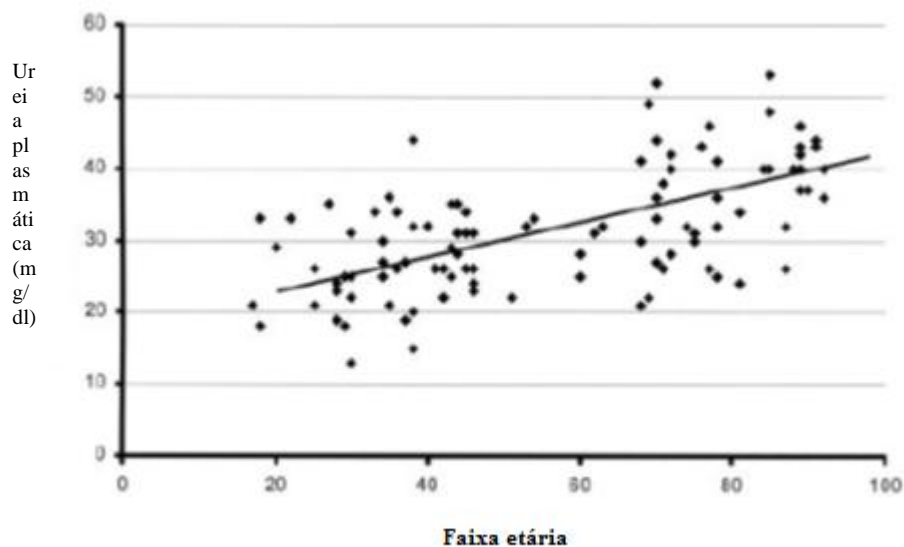


Figura 1. **Evolução da ureia ao longo da vida:** à medida que a idade vai avançando, verifica-se um aumento da concentração de ureia no plasma/soro (16)

2.2.2. Função Hepática

É comum verificar-se na população geriátrica uma atrofia e diminuição do tamanho do fígado, bem como o declínio das suas funções, nomeadamente da síntese proteica. Esta diminuição da síntese de proteínas é causada não só pela capacidade diminuída do fígado mas também devido a uma nutrição pobre, bastante comum entre os mais idosos. A função de destoxificação hepática também fica comprometida ao longo do tempo, o que pode levar a acumulação de fármacos e, conseqüentemente, a situações de toxicidade. (8) As alterações das enzimas hepáticas têm sido estudadas ao longo do tempo revelando resultados complexos e variados. A produção e concentração serológica das enzimas são influenciadas por factores genéticos e afectadas por hormonas. Não seguem, necessariamente, nenhum padrão de alteração relacionado com a idade, pelo que podem aumentar, diminuir ou permanecer constantes durante o processo de envelhecimento. (8)

2.2.2.1. Albumina

Os idosos saudáveis apresentam níveis normais de albumina, o que sugere que o envelhecimento, por si só, não representa um mecanismo fisiopatológico para a hipoalbuminémia. No entanto, existem muitos casos de hipoalbuminémia, que pode ser causada, por exemplo, por um maior volume de distribuição observado na fase aguda de um processo inflamatório. Cabrerizo *et al* demonstrou que existe uma redução progressiva na concentração de albumina sérica de cerca de 0,08 a 0,17 g/L por ano, sendo mais acentuada nos homens. (17)

Perda de peso e redução do índice de massa muscular são indicadores indirectos de subnutrição. Um consumo proteico inadequado às necessidades, em conjunto com a capacidade reduzida de produção e utilização de proteínas pelo fígado são os principais factores para a hipoalbuminémia. Além disso, também contribuem factores como patologias que aumentem o catabolismo proteico, doenças renais, estado de hidratação do doente e, ainda, a presença de citocinas pró-inflamatórias. (17)

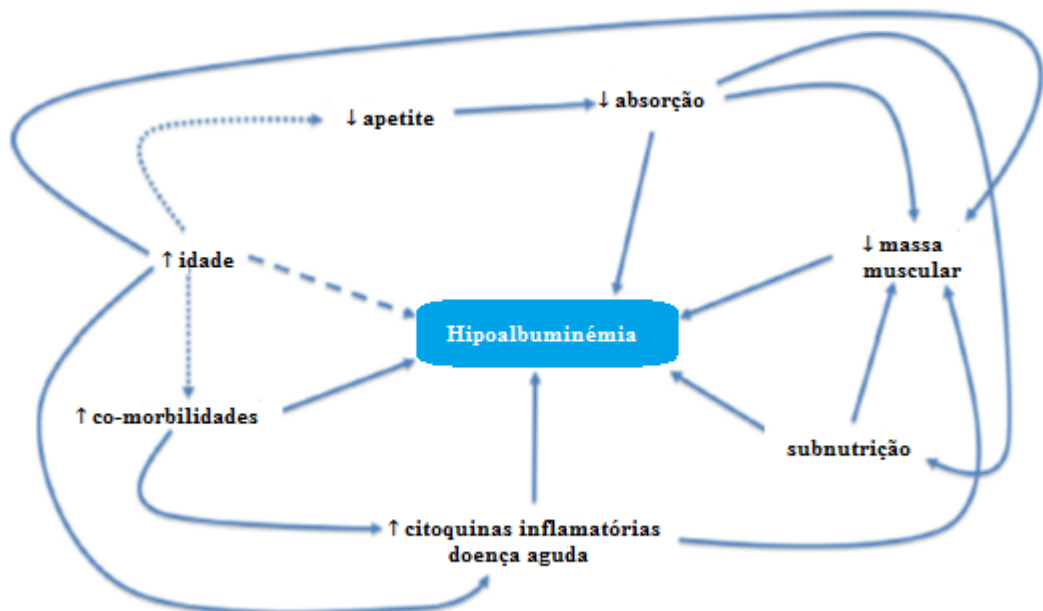


Figura 2. **Causas de hipoalbuminémia na população geriátrica:** a hipoalbuminémia é causada por diversos factores como o aumento das co-morbilidades, diminuição de apetite, diminuição da absorção a nível intestinal; diminuição da massa muscular; subnutrição; aumento das citocinas inflamatórias e doença aguda. (17)

2.2.2.2. Proteínas Totais

As proteínas totais do soro são constituídas por uma mistura complexa de várias proteínas das quais fazem parte a albumina, fibrinogénio, protrombina e outros factores

de coagulação, a maioria produzidas pelo fígado. Em geriatria, os valores de proteínas totais são geralmente inferiores ao da população mais jovem, devido às razões já atrás mencionadas para a albumina, como o decréscimo do volume e do número de células funcionais hepáticas, disfunções do sistema digestivo e perda de apetite. Desta forma, a determinação da concentração de proteínas totais sanguíneas pode ser utilizada na avaliação do estado nutricional dos idosos e no auxílio ao diagnóstico de doenças em que haja perda proteica, como em algumas doenças renais; será importante, também, no prognóstico, uma vez que doentes com valores mais baixos de proteínas totais têm tendência a prognósticos mais reservados. (18)

2.2.2.3. Aspartato Aminotransferase (AST) e Alanina Aminotransferase (ALT)

As transaminases hepáticas são dois parâmetros que na maioria dos estudos são referidos como não tendo alterações significativas com o decorrer da idade por si só, notando-se apenas uma possível tendência para o ligeiro aumento da AST. (19) No entanto, num estudo mais recente (20) foi relatado que os valores de ALT tendem a decrescer com a idade. Esta pesquisa sugere que a ALT possa ser considerada como um marcador de envelhecimento, demonstrando uma relação entre níveis mais baixos de ALT e a diminuição do tempo de sobrevivência do indivíduo. Contudo, a razão pela qual a ALT diminui ainda não foi esclarecida, existindo várias hipóteses nomeadamente, a diminuição do volume hepático ou da função hepática. Esta hipótese está de acordo com o facto dos níveis de albumina produzidos pelo fígado, também, diminuírem com a idade, concomitante ao aumento da bilirrubina, pela diminuição da sua capacidade de destoxificação (20)

2.2.2.4. Bilirrubinas

Diversos estudos referem que as bilirrubinas aumentam ligeiramente e que esse incremento manifesta-se ao longo do tempo. A bilirrubina é o produto do metabolismo do heme, sendo processada ao nível do fígado. Uma vez que nos idosos a capacidade hepática poderá estar diminuída, ocorre uma acumulação de bilirrubina no organismo, originando valores aumentados. (23,24,25)

2.2.3. Função cardiovascular

As doenças cardiovasculares continuam a ser uma das mais importantes causas de morte. A causa mais comum, a aterosclerose, causada por depósito de gorduras nas paredes vasculares vai-se desenvolvendo progressivamente ao longo dos anos. Para avaliação do risco cardiovascular é, geralmente, determinado o perfil lipídico. (8)

2.2.3.1. Colesterol e Triacilgliceróis

O colesterol e triglicéridos têm um papel fundamental no desenvolvimento de aterosclerose, um processo degenerativo que afecta as artérias de grande e médio calibre e responsável pela maioria das doenças cardiovasculares. A aterosclerose é um processo contínuo que culmina com a formação da placa aterosclerótica, podendo dar origem a lesões mais graves como a ruptura da artérias com o desenvolvimento, conseqüente de trombose, isquémia e enfarte. (21)

A hipercolesterolemia é altamente prevalente na população idosa, sendo muito associada a factores genéticos, ambientais e comorbilidades. Ao longo dos anos, tem vindo a ser bem documentada a relação entre valores de colesterol elevados e a presença de doenças cardiovasculares nos idosos, bem como na população em geral. (22)

A concentração do colesterol total no plasma é determinada pelo conjunto do colesterol proveniente das lipoproteínas transportadoras VLDL (*very low density lipoprotein*), LDL (*low density lipoprotein*) e HDL (*high density lipoprotein*). As LDL transportam a maior parte do colesterol do plasma (cerca de 60%) e são as responsáveis por veicular o colesterol desde o fígado até aos tecidos periféricos e o depositarem na parede arterial em determinadas circunstâncias, dando início ao processo aterosclerótico. Por outro lado, as HDL removem o excesso de colesterol das células, incluindo dos macrófagos saturados com colesterol que se encontram nas zonas de lesão pela placa aterosclerótica, transportando o excesso de volta ao fígado (transportam cerca de 30% do colesterol total). O equilíbrio entre estas lipoproteínas determina a progressão e as complicações da aterosclerose. Demonstrou-se em diversos estudos que a concentração de colesterol vai aumentando com o envelhecimento, até que começa a decair após uma certa idade, processo explicado provavelmente pela diminuição da síntese de LDL devido ao decréscimo da função hepática. No entanto, em muitos países, principalmente nos desenvolvidos, a maioria dos idosos continuam a apresentar valores de colesterol acima dos valores de referência. (21,22)

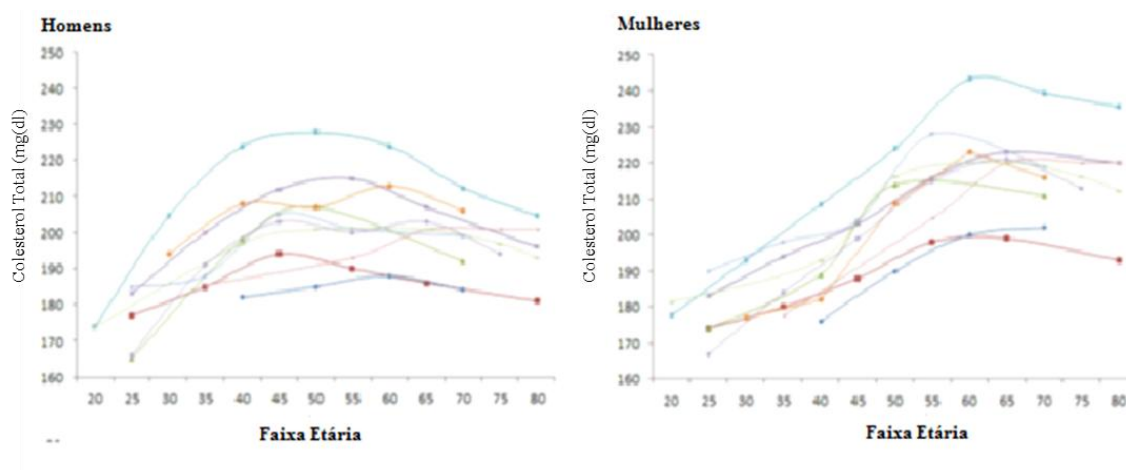


Figura 3. **Concentração de Colesterol Total no Plasma ao longo do tempo em homens e mulheres:** o colesterol total apresenta tendência para aumentar ao longo do tempo até apresentar um pico sensivelmente aos 50 anos nos homens e aos 60 anos na mulher. Após essa altura, o colesterol diminui ligeiramente, embora permaneça acima dos valores de referência. (21)

Apesar da ligeira diminuição do colesterol, as consequências de tantos anos com hipercolesterolemia permanecem. Os factores que determinam a concentração de colesterol plasmático são variados e dependem de circunstâncias específicas do idoso. Dentro dos factores, a dieta, normalmente rica em colesterol e gorduras saturadas, aumentam o LDL e os triglicéridos. Algumas patologias intestinais comuns nos idosos, como a diminuição do trânsito intestinal, poderão aumentar a concentração de LDL. Além da dieta, o exercício físico é outro factor que tem influência nos valores de colesterol, sendo que a maioria dos idosos mantêm um estilo de vida sedentário. Existem, ainda, vários distúrbios metabólicos frequentes, como um conteúdo adiposo corporal (especialmente visceral) elevado e a resistência à insulina, que estão associados a alterações lipídicas, síndrome metabólico e diabetes *mellitus*. (21,22)

2.2.3.2. Proteína C Reactiva (PCR)

A PCR é uma proteína de fase aguda produzida no fígado que aumenta durante a resposta inflamatória. Perante uma inflamação aguda, uma infecção, ou uma lesão tecidual, a sua produção é estimulada, resultando num aumento significativo. A PCR é geralmente utilizada pelos clínicos na monitorização da evolução de processos inflamatórios e infecciosos de variadas doenças. (23)

Mais recentemente, a PCR começou a ser utilizada, especialmente na população geriátrica, como um marcador da doença cardiovascular. Tem-se observado nos idosos elevações discretas da PCR em doentes cardiovasculares e sabe-se que a inflamação participa em todas as etapas da evolução da aterosclerose (inflamação do endotélio vascular). (24) Vários estudos demonstram que existe uma forte associação entre o processo de envelhecimento e o aumento da PCR bem como de outros marcadores inflamatórios. A determinação da PCR ultrasensível parece ter bastante interesse para prever o risco cardiovascular nesta população. (25)

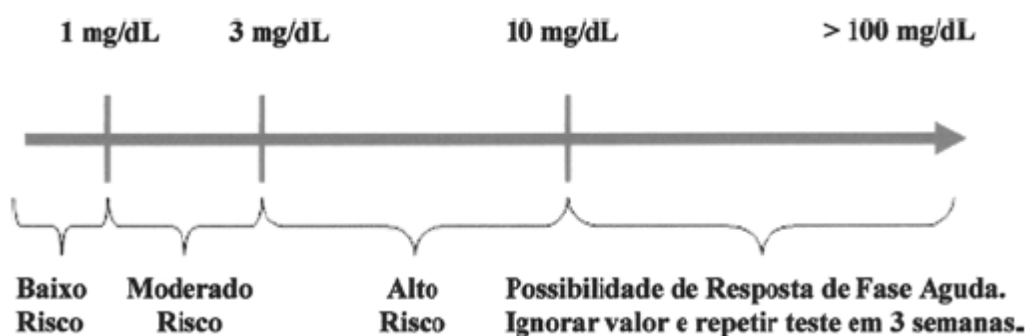


Figura 4. **Interpretação da PCR ultrasensível para previsão do risco cardiovascular em idosos:** Valores de PCR até 1mg/dl com indicação de baixo risco cardiovascular; entre 1mg/dl e 3mg/dl com indicação de risco moderado; de 3mg/dl até 10mg/dl com alto risco cardiovascular; acima destes valores considera-se associada à resposta de fase aguda positiva. (26)

2.2.4. Função Endócrina

Verifica-se que na população geriátrica ocorrem alterações endócrinas com mais frequência que nos adultos mais jovens. Além das mudanças mais óbvias em relação à produção de hormonas sexuais, também ocorrem alterações ao nível da tiróide, hipófise e função adrenal. As alterações mais proeminentes relacionam-se com as hormonas sexuais e da tiróide. (8)

2.2.4.1. TSH e Hormonas Tiroideias

A tiróide desempenha um papel central na regulação dos processos metabólicos através da produção de hormonas tiroideias como a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3). A produção destas hormonas é directamente estimulada pela hormona estimulante da tiróide (TSH), a qual é sintetizada e secretada pela hipófise anterior quando esta é, também, estimulada pela hormona libertadora de tireotropina (TRH), hormona produzida no hipotálamo. Num indivíduo com um eixo hipotálamo-hipófise-tiróide normal, existe um mecanismo de *feedback* negativo que controla o metabolismo da tiróide. A hipófise serve de biossensor dos níveis de hormonas tiroideias, regulando a TSH de acordo com o *feedback* da T4 e T3 livres, sendo que uma diminuição da sua produção estimula a secreção de TSH. (27)

Existem estudos que, por um lado, revelam que em indivíduos saudáveis sem patologias tiroideias, o envelhecimento parece estar associado à diminuição da concentração de TSH, o que poderá ser atribuído ao aumento da sensibilidade ao *feedback* negativo pelas hormonas tiroideias. A diminuição da TSH pode ser

considerada como sendo uma alteração fisiológica relacionada com o envelhecimento, da mesma forma que a diminuição da produção das hormonas da tiróide deve-se à fibrose e a nódulos que vão surgindo com a idade, alterando a estrutura da glândula. Por outro lado, na maioria dos estudos efectuados na população geriátrica, chega-se à conclusão que grande parte dos idosos apresentam valores de TSH aumentados relativamente aos adultos mais jovens, especialmente a mulheres, cujo título de anticorpos anti-tiroideus, também, aparece mais elevado. Níveis de TSH mais elevados, observados nos idosos, não parecem reflectir a influência da idade por si só mas sim uma maior prevalência das doenças da tiróide. O hipotiroidismo é a patologia tiroideia mais comum nesta população, especialmente nas mulheres, verificando-se o aumento da incidência e prevalência de tiroidite auto-imune. Várias pesquisas observaram que o risco de desenvolver hipotiroidismo aumenta com a idade. No entanto, poderá haver, também, uma explicação fisiológica para o aumento da TSH: redução da sensibilidade hipofisária às hormonas da tiróide, maior produção de isoformas com actividade biológica inferior e diminuição da capacidade funcional da tiroide. (27–29)

A maior dificuldade prende-se com o diagnóstico desta patologia nos idosos, em termos de sintomas, tais como fadiga, falta de concentração, pele seca, e muitos outros, que são considerados – correctamente ou não – normais do processo de envelhecimento. Desta forma, a determinação das concentrações de TSH e das hormonas tiroideias é crucial, embora a sua interpretação não seja tão clara e evidente, pois existem muitos casos de hipotiroidismo subclínico, o que torna este processo ainda mais complicado. (27–29)

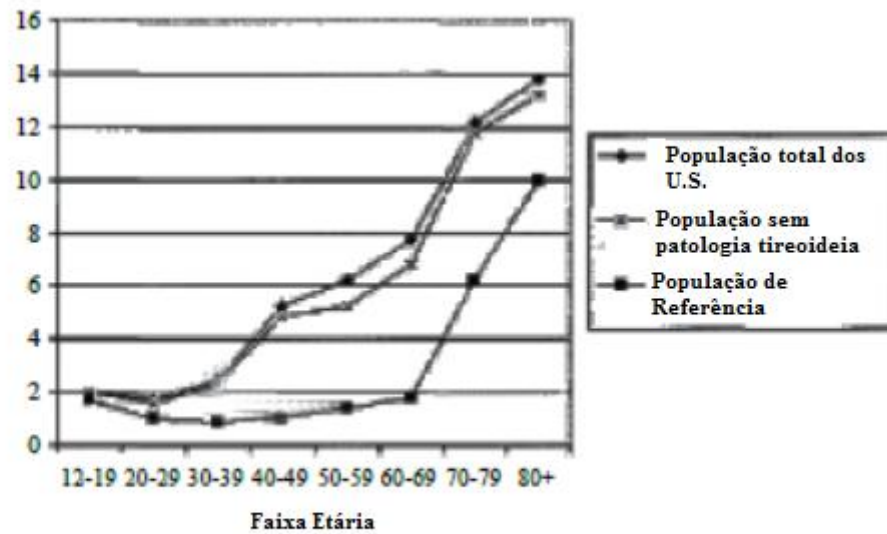


Figura 5. Valores de TSH ao longo do tempo em diferentes grupos etários: a maior percentagem de pesquisas revela que a TSH vai aumentando nos indivíduos ao longo do tempo. (28)

2.2.4.2. Hormonas sexuais

Tanto em homens como em mulheres idosos ocorrem diversas mudanças significativas e complexas relacionadas com o funcionamento das gónadas, incluindo a diminuição da produção de estrogénio nas mulheres e de testosterona nos homens. (8)

- Testosterona

Ao contrário das mulheres, o declínio da concentração sérica de testosterona nos homens é um processo gradual no qual existe muita variabilidade entre indivíduos. Por volta dos 80 anos de idade os valores de testosterona já diminuíram para cerca de

metade dos de um jovem adulto. A redução da testosterona biodisponível parece ser maior do que a redução da testosterona total, devido a um aumento da proteína transportadora SHBG. (30)

À medida que os homens vão envelhecendo, vão ocorrendo alterações fisiológicas que levam ao declínio dos níveis de testosterona no organismo. Este declínio pode ser atribuído à diminuição da sua produção pelos testículos devido à redução na secreção de hormona libertadora de gonadotropina (GRH) pelo hipotálamo, a qual resulta na secreção inadequada de hormona luteinizante (LH) pela hipófise. (31) Este mecanismo pode derivar de um aumento da sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise ao *feedback* negativo da testosterona. Nos homens mais idosos, a diminuição da testosterona circulante relaciona-se então com alterações ao nível dos testículos, diminuição do número de células de Leydig, desenvolvimento de vacuolizações destas células e redução da síntese de testosterona. A diminuição de testosterona é parcialmente responsável pela diminuição da massa muscular nos homens, osteoporose e distúrbios do humor observados nos mais idosos. (30)

- Estrogénios

Nas mulheres, com o avançar da idade surge a menopausa, uma fase que representa uma “falha fisiológica” ao nível dos ovários. A menopausa é “oficial” quando não existe menstruação durante 12 meses seguidos. Numa determinada altura, os folículos dos ovários começam a diminuir, diminuindo paralelamente a produção de estrogénios tornando-se, também, menos sensíveis à hormona folículo-estimulante - FSH. O processo de ovulação torna-se ineficiente e menos regular até que deixa de

existir. Os níveis de FSH vão aumentar na tentativa de compensar essa falha. Desta forma, existem valores de referência ajustados para as mulheres que se encontram na menopausa. (8)

2.2.5. Diabetes *Mellitus* e Resistência à Insulina

A incidência e prevalência de diabetes *mellitus* aumentam com o avançar da idade. O estado pré-diabético, incluindo a alteração dos valores de glucose em jejum, a tolerância à glucose e o aumento da hemoglobina glicada são, também, prevalentes entre os mais idosos. (32) A tolerância à glucose diminui com o avançar da idade, sendo que os idosos apresentam valores de glucose em jejum ligeiramente mais elevados, aumentando cerca de 1 a 2 mg/dL em cada década ao longo da vida.(8)

2.2.5.1. Glucose

Compreender o impacto clínico do aumento dos valores de glucose nos idosos é muito importante pois a prevalência de pré-diabetes e diabetes aumenta com a idade, sendo que cerca de 50% da população acima dos 75 anos são pré-diabéticos. Quando a diabetes se revela após os 65 anos aparenta ser menos grave em comparação com a diabetes diagnosticada em idades mais jovens, estando associada a um melhor controle dos valores de glicémia. (32)

O envelhecimento da população está associado à diminuição da tolerância à glucose e com o aparecimento de diabetes tipo 2. A intolerância à glucose manifesta-se primeiro pelo aumento da glucose pós-prandial, enquanto os níveis de glucose em

jejum, apenas, sobem ligeiramente. (33) O controlo da diabetes tipo 2 na geriatria não é fácil devido à existência de co-morbilidades e de um estado geralmente mais debilitado e menos funcional. O limiar renal da glucose aumenta e a glicosúria nem sempre é fácil de detectar. A polidipsia está muitas vezes ausente devido à diminuição generalizada da sede, sendo a desidratação e a hiperglicemia comuns entre os mais idosos. (34)

O mecanismo que leva ao aumento da diabetes com a idade ainda não se encontra totalmente esclarecido. A hipótese causal mais explorada tem sido o facto da resistência à insulina aumentar com o envelhecimento. Gunasekaran *et al* apresentou uma pesquisa na tentativa de clarificar a origem da diabetes mas os resultados mostraram-se inclusivos. (35) De qualquer modo, pensa-se que a fisiopatologia da diabetes nos idosos é multifactorial, surgindo de uma combinação de alterações do metabolismo dos hidratos de carbono relacionadas com o envelhecimento, diminuição da secreção de insulina, resistência periférica à insulina, alterações alimentares, inactividade física, aumento dos adipócitos e outros factores adversos relacionados com o estilo de vida. (33) As alterações do metabolismo dos hidratos de carbono incluem a perda da primeira fase de libertação de insulina em resposta ao aumento de glucose. O pico inicial de insulina pós-prandial não ocorre nos idosos diabéticos e verifica-se um aumento dos anticorpos anti-células beta (pâncreas). É importante sublinhar que tanto a diabetes tipo 2 (não dependentes de insulina) como a tipo 1 (insulinodependentes) poderão surgir na população geriátrica. (34)

2.2.5.2. Resistência à Insulina

A resistência à insulina é um processo que se caracteriza pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à acção da insulina, levando ao aumento da secreção de

insulina como mecanismo de compensação e, conseqüentemente, ao aumento dos níveis séricos da mesma. Enquanto a diabetes é definida com base nos valores séricos de glucose independentemente dos valores de insulina, a síndrome de resistência à insulina é definida com base nos valores séricos de insulina independentemente da glucose, sendo o seu diagnóstico mais difícil pois a insulina não costuma integrar as análises clínicas de rotina. De uma forma geral, o doseamento da insulina é apenas prescrito quando já existem situações de hipertensão, historial de intolerância à glucose ou um índice de massa corporal elevado. (36)

Ao longo dos anos têm-se realizado diversos estudos que têm demonstrado que muitos idosos, em comparação com adultos mais jovens, apresentam um atraso do pico de insulina durante provas orais de tolerância à glucose, bem como níveis basais de insulina aumentados. Estes dados, em conjunto com valores de glucose aumentados, sugerem que a sensibilidade dos tecidos à insulina diminui com o envelhecimento levando, conseqüentemente, a um mecanismo de resistência. No entanto, os resultados destes estudos são difíceis de interpretar porque a resistência à insulina poderá ter como causa uma combinação de vários factores diferentes, sendo praticamente impossível controlar todos eles. Além da resistência dos tecidos periféricos à insulina, pensa-se que ocorre, também, um declínio na proliferação de células beta do pâncreas com o avançar da idade que resulta da diminuição da expressão de receptores de factores de crescimento e de hormonas. (35,37)

O mecanismo pelo qual se processa a resistência à insulina ainda não está bem esclarecido, existindo várias hipóteses que, geralmente, defendem a existência de algum defeito após a ligação da insulina aos seus receptores na superfície celular, resultando na diminuição do *uptake* de glucose por parte das células. (37)

2.2.5.3. Hemoglobina Glicada (HbA_{1c})

A hemoglobina glicada (HbA_{1c}) é, a par com a glucose, outro parâmetro que tem tendência a aumentar na população geriátrica. A HbA_{1c} encontra-se directamente relacionada com a glucose pois reflecte a média da sua concentração no sangue nos últimos dois a três meses. A determinação da HbA_{1c} tem vantagens relativamente à glucose, tendo uma maior reprodutibilidade, não necessita de jejum e apresenta menor variabilidade biológica e maior estabilidade. (38)

Foi demonstrada a correlação positiva da HbA_{1c} com o aumento da mortalidade e morbidade dos idosos, mesmo em indivíduos sem histórico de diabetes. Além disso, níveis mais elevados de HbA_{1c} parecem estar intimamente associados a outras comorbidades características desta população, como a hipertensão arterial, aumento do colesterol LDL e triglicéridos e diminuição do colesterol HDL. (38)

2.2.6. Outros Parâmetros

2.2.6.1. Antígeno Específico da Próstata (PSA)

Está descrito que o PSA aumenta com a idade, sendo que o PSA e o volume prostático apresentam uma relação “log-linear” dependente da idade. (39)

A causa mais comum que contribui para o aumento do PSA é a hiperplasia benigna da próstata, patologia muito frequente entre os idosos. Estima-se que cerca de 15 a 60% dos homens acima dos 40 anos de idade apresentam hiperplasia benigna da próstata e a sua prevalência acentua-se com a idade. Esta condição é caracterizada pelo

crescimento benigno do tecido prostático que circunda a uretra, o qual vai causar constrição na abertura uretral. Este processo está associado a sintomas como urgência para urinar, aumento da frequência, nictúria e esvaziamento incompleto da bexiga. A qualidade de vida do idoso pode ser severamente afectada quando não tratada, pois poderão surgir complicações como retenção urinária aguda, insuficiência renal, infecções do tracto urinário entre outros. (40,41) A patogénese da hiperplasia benigna da próstata ainda não está totalmente esclarecida mas pensa-se que poderá advir de disfunções vasculares, isquémia tecidual crónica e aumento da pressão na próstata. (42)

2.3. Perspectivas Futuras: Novos Valores de Referência?

Será que o processo de envelhecimento afecta tanto os resultados dos testes laboratoriais que requeiram intervalos de referência específicos para a população geriátrica? Que variáveis pré-analíticas afectam mais os resultados dos exames bioquímicos?

A interpretação de resultados sem intervalos de referência para os idosos pode ser uma tarefa confusa e algo complexa. Como previamente discutido, muitos dos valores de referência dos analitos vão variando com a idade, sendo que alguns resultados são frequentemente interpretados como normais do envelhecimento e não representam necessariamente doença. No entanto, algumas vezes esses resultados estão associados com algum tipo de distúrbios subclínicos ou condições secundárias. Grande parte dos profissionais da área das análises clínicas concorda que se devam estabelecer intervalos de referência ajustados à população geriátrica, um objectivo que apresenta muitos obstáculos e dificuldades. (8)

Os intervalos de referência são estimativas importantes para ajudar a determinar se um indivíduo apresenta ou não alguma patologia, sendo umas das ferramentas mais utilizadas pelo clínico na tomada de decisões referentes aos cuidados médicos a ter com esse indivíduo. Desde há muito tempo que existem intervalos de referência para a população em geral mas na área da geriatria ainda se encontram longe de estar bem estabelecidos, pelo que são utilizados os valores de referência para os adultos mais jovens, o que poderá dar origem a casos de terapêuticas excessivas, procedimentos médicos invasivos desnecessários ou diagnósticos não efectuados.

Uma vez que o envelhecimento é um processo muito dinâmico e que difere bastante de indivíduo para indivíduo, definir um limite de idade exacto torna-se difícil, sendo o mais comum definir que um indivíduo é idoso a partir dos 65 anos de idade, pois as alterações fisiológicas tornam-se mais evidentes a partir desta altura. A necessidade de intervalos de referência adequados aos idosos provém do aumento da variação pré-analítica e das alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. No entanto, existem diversos obstáculos na tentativa de tentar definir novos valores de referência.

(4)

Porque razão definir e avaliar um intervalo de referência é uma tarefa tão complexa?

Definir valores de referência para um analito é, por si só, considerado um processo algo complexo, sendo que para a população geriátrica ainda mais complexo se torna. Para determinar os valores de referência são geralmente necessários pelo menos 120 indivíduos (de acordo com algumas *guidelines* (43)), dificultando em muito a sua

determinação. Por outro lado, os custos associados a este tipo de estudos são demasiado elevados para a maioria dos laboratórios. (43)

É necessário considerar as fontes de variação biológica, bem como as interferências analíticas, documentar e controlar todo o processo pré-analítico e analítico. A selecção dos indivíduos de referência deverá ser cuidadosamente ponderada, sendo que a verificação dos critérios de inclusão ou exclusão representam um dos maiores obstáculos no que diz respeito à população geriátrica; isto porque muitos dos indivíduos idosos apresentam morbilidades e o conceito de “saúde” torna-se ambíguo devido à grande heterogeneidade deste grupo, sendo muito complexo determinar o que pode ser considerado “normal”. Esta questão é a que gera mais conflito, levando à necessidade de mais estudos, de forma a consolidar o conceito de “idoso saudável”. Qualquer das formas, o estado de saúde dos indivíduos incluídos deverá estar bem registado e documentado. (4,43)

A grande variedade de metodologias possíveis para calcular os intervalos de referência geriátricos faz com que seja bastante difícil consolidar toda a informação da literatura existente. Assim sendo, é necessário que se proceda à padronização dos protocolos existentes, de forma a uniformizar os resultados obtidos.

Infelizmente não existe, de momento, nenhum método padronizado para seleccionar a população de referência para determinação de intervalos de referência adaptados e ajustados à geriatria. O conjunto de todos estes factores contribuem para o impasse na consolidação de resultados e na aplicação destes no dia-a-dia dos laboratórios. O próximo passo nesta jornada da determinação de valores de referência para as análises dos mais idosos será estabelecer um único método sólido e padronizado que permita incluir indivíduos realmente representativos da população geriátrica. (4,43,44)

3. CONCLUSÃO

Os resultados dos testes analíticos na população idosa poderão ter significados diferentes daqueles obtidos em adultos mais jovens. A presença de múltiplas doenças, bem como a polimedicação desses indivíduos, podem dar origem a confusão na interpretação clínica dos resultados analíticos. Que resultados são significativos e realmente representativos de alterações reveladoras de possíveis doenças presentes? Que resultados sugerem alterações que requeiram futuras avaliação ou intervenções? São as questões a analisar mais cuidadosamente aquando da interpretação de um conjunto de análises de um idoso. Para alguns analitos, estes indivíduos apresentam valores acima dos valores de referência para os adultos mais jovens; para outros analitos apresentam valores abaixo dos intervalos de referência; alguns ainda, permanecem sem sofrer alterações com o processo de envelhecimento. Os intervalos de referência normais tipicamente reportados poderão não ser aplicáveis à população geriátrica, uma vez que são obtidos através da determinação da média de amostras de indivíduos saudáveis com idades compreendidas entre os 20 e os 40 anos de idade, na generalidade dos casos.

Assim, é importante que sejam definidos valores de referência ajustados e adaptados à população geriátrica para a maioria dos analitos que são analisados, de forma a tornar a interpretação dos resultados uma tarefa mais simples e mais eficaz.

BIBLIOGRAFIA

1. Edwards N, Baird C. Interpreting Laboratory Values in Older Adults. Medsurg Nursing. 2005.
2. Etnyre-Zacher, P .; Isabel JM. The impact of an aging population on the clinical laboratory. Med Lab Obs. 1997;
3. Chem N, Chemistry C. Importance of Age-Dependent Reference Values in Biochemical Testing : Are We Including the Elderly Population? 1994;
4. Arseneau E. Biochemical reference intervals in geriatrics. 2014.
5. Pulchinelli Junior A.; Cury A. J.; Gimenes AC. Clinical laboratory findings in the elderly. J Bras Patol e Med Lab. 2012;
6. O’Neill C. The golden years and the impact on the clinical laboratory. 2006;
7. Garasto S, Fusco S, Corica F, Rosignuolo M, Marino A, Montesanto A, et al. Estimating glomerular filtration rate in older people. Biomed Res Int. 2014;
8. Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. Clinical Chemistry - Techniques, Principles, Correlations. Sixth. Wolters Kluwer - Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
9. Joy MS, Matzke GR. Nephrology pharmacy: historical reflections and future challenges. Ann Pharmacother. 2007;
10. Schlanger LE, Bailey JL, Sands JM. Electrolytes in the aging. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;
11. Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Effect of aging on serum uric acid levels: longitudinal changes in a large Japanese population group. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002;

12. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, Pontremoli R, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels ? 2014;
13. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Natl Kidney Found. 2002;
14. Verma M, Khadapkar R, Sahu PS, Das BR. Comparing Age-Wise Reference Intervals for Serum Creatinine Concentration in a Reality Check” of the Recommended Cut-off. 2006;
15. Munikrishnappa D. Limitations of Various Formulae and Other Ways of Assessing GFR in the Elderly : Is There a Role for Cystatin C ? Nephrology. 2009;
16. Articles O. Age-Related Increase in Plasma Urea Level and Decrease in Fractional Urea Excretion : Clinical Application in the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic. 2006;
17. Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, Artaza-Artabe I, Marín-Ciancas F, Malafarina V. Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. Maturitas. 2015;
18. Tian C-R, Qian L, Shen X-Z, Li J-J, Wen J-T. Distribution of Serum Total Protein in Elderly Chinese. PLoS One. 2014;
19. Boland BS, Dong MH, Bettencourt R, Barrett-Connor E, Loomba R. Association of Serum Bilirubin with Aging and Mortality. J Clin Exp Hepatol. Elsevier Ltd; 2014;
20. Dong MH, Bettencourt R, Barrett-Connor E, Loomba R. Alanine aminotransferase decreases with age: the Rancho Bernardo Study. PLoS One. 2010;

21. Félix-redondo FJ, Grau M, Fernández-bergés D, Benito-villanueva HD, Salud SE De, Benito D. Cholesterol and Cardiovascular Disease in the Elderly - Facts and Gaps. 2013;
22. Alencar YM, de Carvalho Filho ET, Paschoal SM, Curiati JA, Ping WC, Litvoc J. Risk factors for atherosclerosis in an elderly outpatient population in the city of Sao Paulo. *Arq Bras Cardiol.* 2000;
23. Shrivastava AK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egypt Hear J. The Egyptian Heart Journal;* 2015;
24. Ramos A, Pellanda L, Gus I, Portal V. Marcadores Inflamatórios da Doença Cardiovascular em Idosos. 2006;
25. Assunção LGS, Eloi-Santos SM, Peixoto SV. High sensitivity C-reactive protein distribution in the elderly: the Bambuí Cohort Study, Brazil. *Brazilian J Med Biol Res.* 2012;
26. Teixeira DA, Fernandes C, Sousa P De, Maia FDL, Luiz C, Lisita F. Proteína C-reativa: associação entre inflamação e complicações pós-infarto agudo do miocárdio em idosos *. 2009;24–6.
27. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: Diagnosis and management. *Clin Interv Aging.* 2012;
28. Population TUS, Free D, Population R. Elevated TSH Levels in Elderly- Physiologic or Pathologic? 2012;
29. Rosario PW, Calsolari MR. TSH reference range in older adults: a Brazilian study. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;
30. Wald M, Meacham RB, Ross LS, Niederberger CS. Testosterone replacement therapy for older men. *J Androl.* 2006;

31. Rajfer J. Decreased testosterone in the aging male: summary and conclusions. *RevUrol*. 2003;
32. Twito O, Frankel M, Nabriski D. Impact of glucose level on morbidity and mortality in elderly with diabetes and pre-diabetes. *World J Diabetes*. 2015;
33. Scheen a J. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab*. 2005;
34. Chau D, Edelman S V. *Clinical Management of Diabetes in the Elderly*. Clin Diabetes. 2001;
35. Gunasekaran U, Gannon M. Type 2 diabetes and the aging pancreatic beta cell. *Aging (Albany, NY Online)*. 2013;
36. Homas DART. *Insulin Resistance Syndrome in the Elderly*. 2007;
37. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;
38. Ma J, Wang X, Wang Y, Zhao Y, Gao M, Li X. The relationship between glycated hemoglobin and complexity of coronary artery lesions among older patients with diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014;
39. Nickel JC. *Benign Prostatic Hyperplasia : Does Prostate Size Matter ?* 2003;
40. Wang W, Guo Y, Zhang D, Tian Y, Zhang X. The prevalence of benign prostatic hyperplasia in mainland China : evidence from epidemiological surveys. *Nat Publ Gr*. Nature Publishing Group; 2015;
41. Vital P, Castro P, Tsang S, Ittmann M. The Senescence-Associated Secretory Phenotype Promotes Benign Prostatic Hyperplasia. *Am J Pathol*. American Society for Investigative Pathology; 2014;

42. Allen S, Aghajanyan IG. Benign Prostatic Hyperplasia Treatment with New Physiotherapeutic Device. 2015;
43. Aytakin M, Emerk K. Accurate Reference intervals are Required for accurate Diagnosis and monitoring of Patients. 2008;
44. Jones G, Barker A. Reference intervals. Clin Biochem Rev. 2008;