



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS

HIAGO SOUSA PINHEIRO

**USO DE ANTIMICROBIANOS E OCORRÊNCIA DE LESÃO
RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS EM UM
HOSPITAL DO OESTE DO PARÁ**

Santarém- PA
2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS

HIAGO SOUSA PINHEIRO

**USO DE ANTIMICROBIANOS E OCORRÊNCIA DE LESÃO
RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS EM UM
HOSPITAL DO OESTE DO PARÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências da Universidade Federal do Oeste do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Biociências.

Orientador: Prof. Dr. Waldiney Pires Moraes.

Co-orientadora: Profa. Dra. Tânia Mara Pires Moraes.

Santarém- PA
2019

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/UFOPA

P654u Pinheiro, Hiago Sousa

Uso de antimicrobianos e ocorrência de lesão renal aguda em pacientes internados em um hospital do Oeste do Pará./ Hiago Sousa Pinheiro. – Santarém, 2019.

79 p. : il.

Inclui bibliografias.

Orientador: Waldiney Pires Moraes.

Coorientadora: Tânia Mara Pires Moraes

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Oeste do Pará, Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação Tecnológica, Programa de Pós-Graduação em Biociências.

1. Farmacovigilância. 2. Antibioticoterapia. 3. Reação adversa a medicamento. I. Moraes, Waldiney Pires, *orient.* II. Moraes, Tânia Mara Pires, *coorient.* III. Título.

CDD: 23 ed. 616.49098115

Dedico este árduo trabalho,
Aos meus pais Francisco Fernandes Pinheiro e
Marilene de Sousa Pinheiro,
À minha esposa Bianca Mota, à minha filha
Marina Pinheiro e,
A todos os meus familiares e amigos que se
fizeram presentes e me deram apoio para
concluir o mestrado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** que iluminou o meu caminho durante esta caminhada.

Ao **Prof. Dr. Waldiney Pires Moraes**, por ser meu orientador nesta dissertação, pela confiança a mim depositada e as mais importantes e precisas correções durante todo o percurso da pós-graduação em biociências.

À minha co-orientadora **Profa. Dra. Tânia Mara Pires Moraes**, pelo apoio, incentivo e confiança nos principais anos da minha formação e que sempre esteve disposta a auxiliar e colaborar neste trabalho.

À minha equipe de estudo e coleta de dados, **Lucas Nathan Rodrigues Silva, Kelliane Silva de Oliveira e Bruno Viana Costa**, que me auxiliaram durante toda realização do trabalho no ambiente hospitalar.

Ao meu amigo farmacêutico **Paulo Sérgio Ferreira Lima** e ao técnico do laboratório de farmacologia **Jander Cirino Lopes**, que me ajudaram diversas vezes em que precisei no decorrer do estudo e na dissertação.

À minha família, em especial meus pais **Francisco Fernandes Pinheiro e Marilene de Sousa Pinheiro**, à minha esposa **Bianca Mota**, à minha filha **Marina Pinheiro** e aos meus irmãos **Marcos Alexandre e Italo Sousa** por toda atenção, paciência, carinho, apoio e incentivo aos meus estudos.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Biociências - PPGBio** e à **UFOPA** por toda assistência prestada.

Aos meus **colegas de turma e docentes** do programa de pós-graduação, que me deram força e aprendizado para aguentar essa caminhada.

Aos **pacientes** em tratamento hospitalar, que dão sentido ao meu trabalho e me enchem de entusiasmo e esperança.

Aos **colegas de trabalho** do Hospital Regional do Baixo Amazonas que se tornaram grandes amigos, por todo o apoio, incentivo, carinho e auxílio na minha formação tanto pessoal quanto profissional.

Ao **corpo clínico, serviço de controle de infecção hospitalar, laboratório de análises clínicas** e à **equipe multidisciplinar do Hospital Regional do Baixo Amazonas**, que me proporcionou a realização deste trabalho.

A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para que este trabalho fosse concluído com sucesso. Muito obrigado, de coração!

RESUMO

A farmacovigilância é cada vez mais utilizada pelo profissional farmacêutico para o aprimoramento da assistência por ele prestada no ambiente hospitalar. Nos estudos sobre reações adversas a medicamentos, entre as classes mais propensas a promover danos ao organismo estão os antimicrobianos. Esta classe de fármacos pode induzir a nefrotoxicidade e causar complicações nos pacientes. Um dos problemas mais comuns e com altas taxas de incidência no ambiente hospitalar é a ocorrência de lesão renal aguda (LRA), uma complicação que acomete grande parte dos pacientes e que pode levar a falência renal ou até mesmo a morte. Este estudo teve como objetivo avaliar a incidência de lesão renal aguda em pacientes internados sob exposição de antimicrobianos nefrotóxicos no Hospital Regional do Baixo Amazonas, assim como descrever o perfil demográfico e clínico dos pacientes, verificar a variação de creatinina sérica durante o uso de antimicrobianos com potencial para promover nefrotoxicidade e determinar as concentrações plasmáticas de vancomicina. O estudo foi um coorte prospectivo e observacional em pacientes internados, no período de outubro de 2018 a janeiro de 2019. Os pacientes foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa, no quinto dia de internação. Foram utilizados como fontes para coleta de dados os prontuários, prescrições e resultados de exames laboratoriais disponíveis nos registros dos pacientes. Os participantes incluídos foram entrevistados e acompanhados para a identificação do desenvolvimento de LRA conforme as diretrizes de KDIGO e também foi realizada a quantificação plasmática das concentrações de vancomicina nos pacientes que utilizaram esse antibiótico. Foram avaliados um total de 70 pacientes, com idade média de $52,49 \pm 20,31$ anos, sendo a maioria do sexo masculino (64,29%; $n = 45$) e proveniente da clínica oncológica (34,29%; $n = 24$). Dos pacientes acompanhados, 48,57% ($n = 34$) desenvolveram LRA e 20,59% ($n = 7$) chegaram ao estágio 3 de LRA. Foram a óbito 20,00% ($n = 14$) dos pacientes, dos quais sete tinham desenvolvido LRA. Identificou-se média de $10,26 \pm 2,9$ medicamentos prescritos por paciente. Os antimicrobianos mais prescritos foram ceftriaxona, cefepime e piperacilina/tazobactam. Dos pacientes que utilizaram anfotericina B nos tratamentos infecciosos, 100% ($n = 2$) apresentaram LRA e 60% ($n = 6$) dos pacientes que receberam o antibiótico vancomicina foram diagnosticados com LRA. Os resultados das concentrações plasmáticas de vancomicina, mostraram que os pacientes que desenvolveram LRA durante o uso de vancomicina, apresentaram valores da concentração entre 3 $\mu\text{g/mL}$ a 15,9 $\mu\text{g/mL}$, sendo a maioria com valores abaixo da concentração mínima recomendada (10-20 $\mu\text{g/mL}$). Mesmo com as baixas concentrações plasmáticas de vancomicina, o uso deste antibiótico com outros medicamentos nefrotóxicos pode ter contribuído significativamente para o desenvolvimento de LRA. A compreensão dos fatores associados à ocorrência de LRA em pacientes internados no ambiente hospitalar sob exposição de antimicrobianos nefrotóxicos é de grande relevância, pois serve de subsídio para a identificação precoce da disfunção renal induzida por medicamentos, propiciando a prevenção e o manejo adequado desses pacientes, além disso reforça a importância da atuação do farmacêutico no cuidado aos pacientes críticos.

Palavras-chave: Farmacovigilância, antibioticoterapia, reação adversa a medicamento, nefrotoxicidade.

ABSTRACT

Pharmacovigilance is increasingly used by the pharmaceutical professional to improve the care he provides in the hospital environment. In studies on adverse drug reactions, among the classes most likely to promote organ damage are antimicrobials. This class of drugs can induce nephrotoxicity and cause complications in the treatment of patients. One of the most common problems with high incidence rates in the hospital setting is the occurrence of acute kidney injury (AKI), a complication that affects most patients and can lead to kidney failure or even death. The purpose of this study was to evaluate the incidence of acute renal damage in patients hospitalized under nephrotoxic antimicrobial exposure at the Baixo Amazonas Regional Hospital, as well as to describe the demographic and clinical profile of the patients, to verify serum creatinine variation during the use of antimicrobial with potential to promote nephrotoxicity and to determine concentrations of vancomycin. The study was a prospective and observational cohort study in hospitalized patients from October 2018 to January 2019. Patients were assessed for inclusion criteria and exclusion from the study on the fifth day of hospitalization. The medical records, prescriptions and results of laboratory tests available in the patients' records were used as data collection sources. The included participants were interviewed and monitored for the identification of the development of AKI according to KDIGO guidelines and also the plasma quantification of vancomycin concentrations in the patients who used this antibiotic. A total of 70 patients, with a mean age of $52,49 \pm 20,31$ years, were the most male (64,29%, $n = 45$) and from the oncology clinic (34,29%; $n = 24$). Of the patients followed up, 48,57% ($n = 34$) developed AKI, 20,59% ($n = 7$) reached stage 3 of AKI. 20,00% ($n = 14$) of the patients died, of which seven had developed AKI. A mean of $10,26 \pm 2,9$ medications prescribed per patient was identified. The most commonly prescribed antimicrobials were ceftriaxone, cefepime and piperacillin / tazobactam. Of the patients who used amphotericin B in the infectious treatments, 100% ($n = 2$) presented AKI and 60% ($n = 6$) of the patients who received the antibiotic vancomycin were diagnosed with AKI. The results of vancomycin plasma concentrations showed that patients who developed AKI during the use of vancomycin presented concentrations ranging from 3 $\mu\text{g/mL}$ to 15,9 $\mu\text{g/mL}$, the majority of which were below the recommended minimum concentration (10 - 20 $\mu\text{g/mL}$). Even with low plasma concentrations of vancomycin, the use of this antibiotic with other nephrotoxic drugs may have contributed significantly to the development of AKI. The understanding of the factors associated with the occurrence of AKI in patients admitted to the hospital under nephrotoxic antimicrobial exposure is of great relevance, since it serves as a subsidy for the early identification of drug-induced renal dysfunction, favoring the prevention and proper management of these patients, it also reinforces the importance of the pharmacist's role in the care of critical patients.

Key words: Pharmacovigilance, antibiotic therapy, adverse drug reaction, nephrotoxicity.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Fluxograma de acompanhamento conforme os critérios de inclusão e exclusão.....38
- Figura 2** Pacientes que cumpriram critério I (aumento da creatinina sérica ≥ 1.5 vezes superior ao valor de referência dentro de 7 dias) de diagnóstico para LRA conforme os critérios da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).....39
- Figura 3** Pacientes que cumpriram o critério II (aumento creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl (26 $\mu\text{mol/L}$) dentro de 2 dias) de diagnóstico para LRA conforme os critérios da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).....39
- Figura 4** Fluxograma de classificação/estadiamento para lesão renal aguda dos pacientes acompanhados durante uso de antimicrobianos, de acordo com os critérios da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).....41
- Figura 5** Doseamento de vancomicina plasmática e desenvolvimento de lesão renal aguda durante o uso do antimicrobiano (n=10).....46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Sistema de classificação/estadiamento para lesão renal aguda, de acordo com os critérios da <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> (KDIGO).....	20
Tabela 2:	Classificação do índice de massa corporal segundo critério proposto pela <i>International Obesity Task Force</i> (IOTF).....	34
Tabela 3:	Determinação do horário de coleta das amostras sanguíneas conforme posologia prescrita de vancomicina.....	36
Tabela 4:	Classificação/estadiamento para lesão renal aguda dos pacientes acompanhados durante uso de antimicrobianos (n = 70).....	40
Tabela 5:	Caracterização demográfica e desenvolvimento de lesão renal aguda nos pacientes internados sob exposição de antimicrobianos nefrotóxicos em hospital público do oeste do Pará.....	42
Tabela 6:	Perfil clínico e desenvolvimento de lesão renal aguda nos pacientes internados sob exposição de antimicrobianos nefrotóxicos em hospital público do oeste do Pará.....	44
Tabela 7:	Variação de creatinina sérica no desenvolvimento de lesão renal aguda e uso de antimicrobianos em pacientes de um hospital público no oeste do Pará.....	45

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatorios não-esteroides
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Trifosfato de adenosina
CCIH	Comissão de controle de infeco hospitalar
CEP/IESPES	Comitê de tica em Pesquisa do Instituto Esperança de Ensino Superior
CID-10	Sistema de Classificao Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados  Saúde
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
Cr	Creatinina
DEP/HRBA	Diretoria de Ensino e Pesquisa do Hospital Regional do Baixo Amazonas
DP	Desvio padrão
DRA	Desordens renais agudas
DRC	Doença renal crnica
EDTA	cido etilenodiamino tetra-acético
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTN	Formulário Terapêutico Nacional
HRBA	Hospital Regional do Baixo Amazonas
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IECAs	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IL-18	Interleucina -18
IMC	ndice de massa corporal

IOTF	<i>International Obesity Task Force</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KIM-1	Molécula de injúria renal-1
LRA	Lesão renal aguda
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
NGAL	Lipocaína associada à gelatinase neutrofílica
NIDDK	<i>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases</i>
NKDEP	<i>National Kidney Disease Education Program</i>
NKUDIC	<i>National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONA	Organização Nacional de Acreditação
RAM	Reação adversa a medicamento
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney function, End stage kidney disease</i>
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
TSFR	Terapia de Substituição da Função Renal
UFOPA	Universidade Federal do Oeste do Pará
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	Farmacovigilância.....	15
2.2	Lesão renal aguda	18
2.2.1	Definição	18
2.2.2	Classificação e estadiamento	20
2.3	Nefrotoxicidade por medicamento	22
2.4	Antimicrobianos	23
2.5	Monitoramento de antimicrobianos.....	28
3	JUSTIFICATIVA	30
4	OBJETIVOS	31
4.1	Objetivo Geral	31
4.2	Objetivos Específicos.....	31
5	MATERIAIS E MÉTODOS	32
5.1	Desenho do estudo e população.....	32
5.2	Local de estudo.....	32
5.3	Coleta de dados e procedimentos do estudo.....	33
5.3.1	Dados demográficos	33
5.3.2	Dados clínicos	34
5.4	Avaliação da função renal e identificação da lesão renal aguda	35
5.5	Quantificação das concentrações plasmáticas de vancomicina.....	35
5.6	Análise estatística	37
5.7	Aspectos éticos	37
6	RESULTADOS	38
6.1	Dados demográficos.....	41
6.2	Perfil clínico da amostra.....	42
6.3	Perfil de utilização de medicamentos	45
6.4	Quantificação plasmática de vancomicina	45
7	DISCUSSÃO	47
8	CONCLUSÃO	57
9	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	58

1 INTRODUÇÃO

No ambiente hospitalar, a segurança do paciente tem gerado debates em âmbito mundial e tem recebido várias interpretações, entre elas a de que segurança consiste na redução do risco e danos desnecessários, associados à assistência em saúde, até um mínimo aceitável. O mínimo aceitável refere-se àquilo que é viável diante do conhecimento atual, dos recursos disponíveis e do contexto em que a assistência foi realizada frente ao risco de não tratamento, ou outro tratamento. Entre os recursos disponíveis, o uso de medicamentos é um dos mais empregados, no entanto, eventos adversos e erros relacionados a medicamentos são frequentes no ambiente hospitalar (CHARLES, 2010).

Nos hospitais o acompanhamento e a avaliação farmacêutica da prescrição médica constituem uma importante ferramenta para atenção farmacêutica e farmácia clínica, assim como o monitoramento e a segurança da utilização de medicamentos são elementos fundamentais para seu uso seguro e efetivo e para assistência médica de alta qualidade (BATISTA, 2014; BERNARDI *et al.*, 2014).

Estudos que se propõem a analisar os tipos de erros na terapia medicamentosa e suas causas, assim como as classes farmacológicas envolvidas, são relevantes para evidenciar os problemas existentes na terapia. Investigações realizadas para analisar erros na terapia medicamentosa segundo a classe terapêutica, identificaram que a frequência desse evento com antimicrobianos varia de 4,9% a 39% (RISSATO, 2005). Esses resultados são preocupantes, pois os antimicrobianos representam uma das classes mais prescritas em hospitais, sendo responsáveis por uma parcela elevada das despesas com medicamentos (MUTO *et al.*, 2003; LEVY; MARSHALL, 2004).

Apesar de qualquer antimicrobiano ser capaz de causar efeitos adversos, existem determinados fármacos dentro de cada classe que causam mais determinados efeitos do que outros. Portanto, os profissionais de saúde devem estar familiarizados com os efeitos adversos destes medicamentos, considerando o vasto número de antimicrobianos que atualmente estão disponíveis para comercialização, a sua eficácia contra uma variedade de microrganismos e o perfil de segurança, no momento de seleção do fármaco (CUNHA, 2001).

Os medicamentos antimicrobianos utilizados no tratamento e profilaxia de muitas enfermidades tornaram-se uma importante ferramenta terapêutica, sendo responsáveis pela

melhora da qualidade de vida das pessoas. Para que a farmacoterapia tenha êxito e produza os resultados esperados, é necessário que o fármaco seja usado para a condição clínica apropriada, prescrito na forma farmacêutica, doses e período de duração do tratamento adequado e que o regime terapêutico prescrito seja cumprido (MARIN *et al.*, 2003). Contudo, mesmo sendo utilizado de forma racional, pode ocorrer o aparecimento de alguns eventos indesejáveis no decorrer do tratamento.

Neste contexto, insere-se a nefrotoxicidade induzida por vários antimicrobianos podendo causar complicações no tratamento dos pacientes. Um dos problemas mais comuns e com altas taxas de incidência no ambiente hospitalar é a ocorrência de lesão renal aguda (LRA) (PERES *et al.*, 2013). Estima-se que os casos de LRA que surgem em ambientes hospitalares se devem, entre 8% e 60% das vezes, a situações de nefrotoxicidade induzida por fármacos (DIPIRO *et al.*, 2010).

A frequência de LRA, no Brasil, alcançou até 30% na admissão dos pacientes e na alta ou óbito até 47% dos pacientes internados na UTI recebendo inúmeros medicamentos. A mortalidade destes pacientes críticos obteve um índice de até 62% (PONCE *et al.*, 2011; WAHRHAFTIG *et al.*, 2012). Nos Estados Unidos o índice de LRA encontrada foi de aproximadamente dois terços dos pacientes hospitalizados em UTI (HOSTE; SCHURGERS, 2008). Outro estudo realizado em 2012, neste mesmo país, a taxa de incidência foi de 21%, com mortalidade de 11% comparando com os pacientes sem LRA. Quase 60% dos casos de LRA ocorreram em pacientes que não receberam cuidados intensivos (WANG *et al.*, 2012).

O risco de danos torna-se menor quando os antimicrobianos são usados por profissionais da saúde informados e por pacientes que, por si mesmos, entendem e compartilham a responsabilidade por seus medicamentos. Quando os efeitos adversos e toxicidade aparecem, mesmo que sejam desconhecidos ou surgirem através de uma reação farmacocinética, é essencial que sejam analisados e comunicados efetivamente ao serviço de farmacovigilância para o conhecimento e interpretação da informação (NISHIYAMA *et al.*, 2002).

Os serviços de farmacovigilância estão inseridos nos hospitais e, entre outras atividades, recebem notificações de efeitos adversos a medicamentos, feitos pelos diferentes usuários desses produtos e têm o papel de analisar essas notificações e disparar ações como intuito de prevenir, eliminar ou, pelo menos, minimizar riscos de danos à saúde dos pacientes

(ASHP, 1993). Neste contexto, a farmacovigilância é cada vez mais utilizada pelo profissional farmacêutico para o aprimoramento da assistência por ele prestada nos diferentes estabelecimentos de saúde em que atua (WHO, 2002; BATISTA, 2014).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Farmacovigilância

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a farmacovigilância é a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão, prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos (OMS, 2004). Seu principal objetivo é garantir a segurança do paciente e o uso racional dos mesmos (AHMAD *et al.*, 2013).

As reações orgânicas determinadas pelo uso de medicamentos têm produzido intercorrências na evolução clínica de pacientes, tornando-se necessário seu controle no que tange aspectos clínicos e econômicos, essas reações são denominadas de adversas. As reações adversas a medicamentos (RAM) são definidas como qualquer efeito prejudicial ou indesejado que ocorra após a administração das doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade ou para modificação de uma função fisiológica (OMS, 2004).

O registro das reações adversas e o das punições aos responsáveis é tão antigo quanto a história do homem e da medicina. No código de Hammurabi da Babilônia, datado de 2200 a.C., há descrição de que se um médico causasse a morte de um paciente, este deveria perder as mãos. Em 1224, o Imperador de Hohenstaufen, Frederico II, implantou a inspeção regular dos compostos preparados nas farmácias e declarou que a vida de um fornecedor seria sacrificada caso o consumidor morresse (ROZENFELD, 1998).

Uma norma pioneira dirigida ao controle de qualidade dos produtos farmacêuticos foi aprovada nos Estados Unidos, motivada pela comprovação da adulteração da quinina importada pelo exército em 1848. O estado tomou medidas com o propósito de assegurar a máxima inocuidade possível quando do uso de fármacos e ou de outros produtos após alguns surtos epidêmicos de efeitos tóxicos, como o ocorrido em 1937, nos Estados Unidos, onde

houve a morte de 107 pessoas após a ingestão de etilenoglicol, um excipiente utilizado na preparação de um xarope de sulfanilamida (BARROS, 1992).

Nos últimos anos do século XIX e no início do século XX, ocorreram importantes inquéritos sobre suspeitas de reações adversas, tais como o referente às mortes súbitas durante anestesia por clorofórmio e à icterícia após o uso de arsenicais no tratamento da sífilis. Assim, a *American Medical Association* criou o *Council on Pharmacy and Chemistry* e finalmente surgiu o *American Food, Drug and Inseticide Administration*, que mais tarde originou a agência norte-americana de regulamentação, o *Food and Drug Administration* (FDA) (ROZENFELD, 1998).

Após o famoso incidente com a talidomida em 1961, atividades relacionadas a farmacovigilância passaram a ser levadas mais a sério. Este produto começou a ser utilizado no ano de 1957, e em pouco tempo foi relacionado com uma anomalia que causava graves malformações congênitas em recém nascidos de mulheres tratadas com a talidomida durante a gravidez. Isso fez com que a talidomida fosse rapidamente retirada do mercado em um grande número de países (OMS, 2004).

No ano de 2000, outras tragédias ocorreram na associação com tratamento da leishmaniose; o antimoniato de meglumina causou 300 reações adversas locais sérias, algumas tendo por resultado a morte (DIAS, 2002, 2005). Esse fato somente reforçou a iniciativa do desenvolvimento de processos de monitorização de medicamentos no Brasil (DIAS, 2005).

Em 2001, o Brasil foi inserido como membro oficial do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo *The Uppsala Monitoring Centre* na Suécia, centro colaborador da OMS, e tal fato pode ser considerado o passo de maior importância para a implementação e consolidação da farmacovigilância no país (OPS, 2002). Contribuindo para alavancar ainda mais o desenvolvimento e estruturação do sistema de farmacovigilância no país, neste mesmo ano, foi publicada a Portaria do Ministério da Saúde nº 696 de 07 de maio de 2001, instituindo o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos que iniciou o Sistema Nacional de Farmacovigilância com a implantação da rede sentinela (OPS, 2002).

A rede sentinela é constituída por hospitais escolas os quais fazem o monitoramento, no âmbito hospitalar, da qualidade e do perfil de segurança dos medicamentos utilizados,

além de promoverem o uso racional desses medicamentos (OPS, 2002). Desde 2001, a rede sentinela auxilia o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) no monitoramento do desempenho e segurança de produtos para saúde, medicamentos, sangue e hemoderivados sendo composta por hospitais de ensino ou de alta complexidade que correspondem à principal fonte de notificação de eventos adversos a medicamentos no país já que as instituições credenciadas enviam ao SNVS notificações de eventos adversos e queixas técnicas ligadas ao uso desses produtos. Além disso, a implantação desse sistema promove maior consolidação da farmacovigilância já que permite a avaliação do risco/benefício da utilização de medicamentos e a regulamentação destes produtos no mercado brasileiro (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011).

Em 2004, OMS lançou a aliança mundial para a segurança do paciente, com o objetivo de despertar a consciência e o comprometimento político para melhoria da segurança do paciente durante a assistência (WHO, 2004). No Brasil, a agência governamental que atua na área de segurança do paciente é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), responsável por promover ações visando a segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde (ANVISA, 2011).

Estima-se no Brasil, que uma a cada duas internações hospitalares está associada à RAM (VARALLO *et al.*, 2011a; VARALLO *et al.*, 2011b; NOBLAT *et al.*, 2011; MASTROIANNI *et al.*, 2009), e essa prevalência se mantém quanto ao risco do paciente desenvolver uma RAM durante o período de hospitalização (CAMARGO *et al.*, 2006). O estudo de Coêlho, Arrais, Gomes (1999) mostrou que 38,3% das RAM notificadas estão associadas com os antimicrobianos de uso sistêmico, seguido dos medicamentos que atuam no sistema nervoso central (22,2%) e medicamentos de ação sobre o sistema cardiovascular (17,3%). Franceschi *et al.* (2003) analisaram a frequência de RAM e a classe de medicamentos implicados, encontrando maior relação quando as terapias envolviam medicamentos cardiovasculares, antimicrobianos e medicamentos com atuação no sistema nervoso central.

Um exemplo comum de RAM é a LRA, sendo uma das complicações mais frequentes no ambiente hospitalar e sua incidência varia de acordo com a gravidade do quadro clínico do paciente. É uma patologia reversível, caracterizada pela rápida queda da capacidade dos rins em retirar as escórias do organismo, o que causa distúrbios hídricos, eletrólitos e ácido-

básicos. Cerca de 5% dos doentes internados desenvolvem LRA, sendo que este valor aumenta para cerca de 30% no caso de doentes críticos (SOUSA, 2014).

2.2 Lesão renal aguda

2.2.1 Definição

Durante o século XX dentre as duas guerras mundiais um grande número de pacientes jovens feridos desenvolveu LRA, como era denominada como consequência do choque, rabdomiólise e sepse. Desde então a epidemiologia vem sendo motivos de estudos e notavelmente somente há pouco tempo foi realizada uma padronização em sua definição (HOSTE; SCHURGERS, 2008).

Recentemente houve uma sugestão para mudança na nomenclatura de insuficiência renal aguda para LRA com o objetivo de abranger todo o espectro de insuficiência renal, reconhecendo que uma redução aguda na função renal, com pequenas mudanças no nível da creatinina sérica é secundária a uma lesão que causa mudanças estruturais ou funcionais nos rins. Sendo esta nova terminologia amplamente utilizada (METHA *et al.*, 2007).

A LRA é uma desordem complexa, caracterizada por um aumento geralmente reversível na concentração sanguínea de creatinina e produtos nitrogenados, e pela incapacidade do rim de manter a homeostasia dos fluidos e eletrólitos adequadamente. Pode apresentar diferentes manifestações clínicas, variando desde disfunção leve até completa falência renal anúrica (PERES *et al.*, 2013).

É uma síndrome clínica para a qual não havia nenhuma definição aceita por algum tempo. As taxas de incidência, o significado clínico e a mortalidade variam muito entre os estudos e as populações, o que pode ser atribuído às diversidades entre os pacientes e aos critérios díspares utilizados para definir LRA (CRUZ; RICCI; RONCO, 2009). Esse fator limita a comparação direta entre os estudos e sua aplicabilidade na prática clínica, dificultando as avaliações no âmbito da saúde pública, sobre o seu impacto financeiro em relação a outras doenças graves e dos esforços para proporcionar efetiva profilaxia ou terapia (CHERTOW *et al.*, 2005; MURRAY, 2008; KDIGO, 2012).

É um problema comum, com altas taxas de incidência, particularmente no ambiente hospitalar (PERES *et al.*, 2013). De acordo com o *National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse* (NKUDIC), um serviço do *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK), nos Estados Unidos o número de hospitalizações que incluiu diagnóstico de LRA subiu de 3.942 em 1996 para 23.052 em 2008 (NKUDIC, 2012). A LRA no ambiente hospitalar está diretamente relacionada com nefrotoxicidade induzida por fármacos e reconhecida como uma das causas mais frequentes de morbidade e mortalidade (DIPIRO *et al.*, 2010).

De acordo com KDIGO (2012), a LRA é uma dentre as diversas doenças e desordens renais agudas (DRA) e pode ocorrer com ou sem outras DRA. Esta síndrome clínica ampla engloba várias etiologias, incluindo doenças renais específicas (por exemplo, nefrite intersticial aguda); condições não específicas (por exemplo, isquemia, lesão tóxica); bem como patologia extra-renal (por exemplo, azotemia pré-renal e nefropatia obstrutiva pós-renal aguda).

O modelo conceitual da LRA trazido pelo KDIGO (2012) é adaptado de Murray (2008) e é análogo ao modelo conceitual da doença renal crônica (DRC), sendo também aplicável a DRA. Identifica-se quatro componentes na evolução da LRA: fase de risco (rim normal e risco aumentado); fase intermediária de dano renal (lesão funcional); insuficiência renal propriamente dita (com diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e insuficiência renal) e, por último, falência renal com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS), o que pode levar à morte dependendo do dano inicial e da persistência deste dano (PERES *et al.*, 2013).

A necessidade de detecção precoce da disfunção renal levou recentemente à identificação de novos marcadores no soro e na urina, com elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de lesão celular renal. Esses biomarcadores são uma promessa para a detecção precoce da LRA em pacientes de alto risco (THOMAS *et al.*, 2011). Embora as vantagens sejam eminentes e existam progressos significativos na identificação de biomarcadores clínicos na LRA, o campo ainda está em desenvolvimento e não é utilizado como rotina na prática clínica (PERES *et al.*, 2013).

2.2.2 Classificação e estadiamento

O grupo internacional de guidelines, o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), juntou peritos internacionais para elaborar uma definição e um sistema de classificação que harmonize as definições e sistemas de classificação dos dois grupos “*Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney function, End stage kidney disease*” (RIFLE) e a classificação proposta pelo grupo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN). Esta definição, e este sistema de diagnóstico, são os aconselhados pela *Renal Association do Reino Unido* (LEWINGTON *et al.*, 2011). Segundo esta classificação, para que uma situação seja classificada de LRA deve cumprir um dos seguintes critérios:

- Cr sérica ≥ 0.3 mg/dL (26 μ mol/L) num período de 48h ou
- Cr sérica ≥ 1.5 vezes superior ao valor de referência, conhecido ou que se presume ter ocorrido em uma semana ou
- Débito urinário < 0.5 mL/kg/h durante mais de 6 horas consecutivas

Se o valor de referência na última semana não for conhecido, é possível presumir o valor do mesmo: o valor de referência, da Cr sérica, deve ser o registo mais baixo existente nos 3 meses que antecedem o evento. Se não existir um valor de referência obtido nos últimos 3 meses, deve-se repetir o doseamento da Cr sérica nas 24 horas seguintes. O valor de referência também pode ser estimado partindo do valor Cr sérica, se o doente se recuperar da LRA (RUSSO, 2013). A Tabela 1 demonstra resumidamente a classificação/estadiamento de LRA.

Tabela 1 – Sistema de classificação/estadiamento para lesão renal aguda, de acordo com os critérios da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).

Estágio	Critérios associados à Cr sérica	Critérios associados ao débito urinário
1	Aumento ≥ 26 μ mol/L ou aumento ≥ 1.5 a 1.9 X Cr sérica de referência	< 0.5 mL/kg/h durante mais de 6 h consecutivas
2	Aumento ≥ 2 a 2.9 X Cr sérica de referência	< 0.5 mL/kg/h durante mais de 12 h
3	Aumento ≥ 3 X Cr sérica de referência ou aumento ≥ 4 mg/dL (354 μ mol/L) ou Início de Terapia de Substituição da Função Renal (TSFR)	< 0.3 mL/kg/h durante mais de 24 h ou anúria durante mais de 12 h

Fonte: KDIGO (2012), adaptado. Cr sérica: creatinina sérica.

Dessa forma, a classificação de KDIGO representa uma proposta de maior sensibilidade e diagnóstico precoce da LRA considerando o critério do valor da creatinina plasmática ou fluxo urinário, em que o pior valor em relação a esses critérios é utilizado para identificar a disfunção renal. O maior diferencial dessa classificação é a inclusão de pacientes com menor variação basal de creatinina sérica e a pequena variação no período de 48 horas para o diagnóstico de LRA. Etiologicamente, a LRA pode ser classificada em pré-renal, renal e pós-renal.

A LRA pré-renal é a mais prevalente em pacientes hospitalizados, contribuindo por 50% dos casos em UTI e é resultado de hipoperfusão renal, onde a integridade tecidual permanece preservada. O seu diagnóstico é extremamente importante, já que, se corrigida prontamente, demonstra evolução bastante favorável, evitando que esse persistente estado de hipoperfusão determine a sua transformação em quadro mais significativo de perda estrutural renal, como a necrose tubular aguda. Por ser importante fator etiológico de LRA hospitalar, o insulto pré-renal, com significativa redução de fluxo urinário, se beneficiou da reformulação do conceito de LRA, que resgata o valor diagnóstico da oligúria (FERGUSON; VAIDYA; BONVENTRE, 2008; HOSTE; KELLUM, 2006; COSTA; VIEIRA-NETO; NETO, 2003)

A LRA pós-renal, ocasionada por obstrução intra ou extra-renal ao fluxo urinário, é menos frequente entre as outras causas de LRA, ocorrendo em torno de 2 a 4%, podendo chegar a 10% em faixas etárias mais avançadas. A sua reversibilidade está relacionada ao tempo de duração da obstrução (HOSTE; KELLUM, 2006; COSTA; VIEIRA-NETO; NETO, 2003).

No grupo da LRA renal, ou intrínseca, incluem-se as formas de lesão ao parênquima renal, sendo classificadas de acordo com o principal local afetado: túbulos, interstício, vasos ou glomérulo. A necrose tubular aguda representa a maioria dos casos de LRA renal, sendo provocada por isquemia em 50% e nefrotoxicidade em 35%. O restante dos casos da forma renal é causado por vasculites, glomerulopatias agudas e nefrite intersticial e, obviamente, são bem menos prevalentes. A LRA renal é caracterizada frequentemente por perda quase total da função renal, exigindo muitas vezes tratamento intensivo com uso de métodos dialíticos (COSTA; VIEIRA-NETO; NETO, 2003).

Os pacientes com LRA geralmente apresentam múltiplas causas, o que contribui para sua alta letalidade; porém, apesar dos altos índices de mortalidade e gravidade, se tratada de

forma adequada e precoce, é uma doença potencialmente reversível (DAHER *et al.*, 2008; COSTA; VIEIRA-NETO; NETO, 2003).

2.3 Nefrotoxicidade por medicamento

Com foco na nefrotoxicidade induzida por medicamentos, Finlay *et al.* (2013) definem medicamentos nefrotóxicos como agentes conhecidos pelo seu potencial de causar eventos adversos envolvendo a função renal, seja por meio de toxicidade direta ou por comprometimento da perfusão renal, ressaltando-se o reconhecimento de que a sua toxicidade pode depender do contexto clínico. Os medicamentos nefrotóxicos podem conduzir à disfunção renal causando necrose tubular aguda, lesão glomerular e tubulointersticial, danos hemodinamicamente mediados, e nefropatia obstrutiva (TABER; MUELLER, 2006).

Uma vez que muitos fármacos e seus metabólitos são excretados através dos rins (VIDAL *et al.*, 2005), a repercussão terapêutica resultante é dependente das principais funções renais (filtração glomerular, secreção e reabsorção tubulares). Dessa forma, abrange três aspectos: efeito terapêutico do fármaco no próprio rim, excreção renal de fármacos ou substâncias tóxicas exógenas e nefrotoxicidade, sendo esta última decorrente do uso de fármacos que alteram diretamente os tecidos renais ou o fazem por meio da modificação do fluxo plasmático renal, com repercussão nociva ao organismo (FTN, 2010). Existem vários mecanismos de nefrotoxicidade induzida por fármacos, podendo variar entre fármacos, ou famílias de fármacos, e são, geralmente, classificados com base no componente histológico do rim que é afetado (CHOUDHURY; AHMED, 2006; LAHOTI *et al.*, 2010).

A definição de nefrotoxicidade adotada pelo Formulário Terapêutico Nacional (FTN) (2010) é a mesma trazida por Fuchs, Wannmacher e Ferreira (2010). Segundo a qual, a nefrotoxicidade se manifesta como alterações renais, funcionais ou estruturais, decorrentes da ação de produtos químicos ingeridos, injetados ou inalados que exercem toxicidade seletiva no parênquima renal, seja por aí atingirem alta concentração ou porque o tecido tem características fisiológicas ou bioquímicas que o tornam mais sensível à substância (FTN, 2010; FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2010).

São diversas as formas de nefrotoxicidade por medicamentos usados em pacientes críticos: lesão tubuloepitelial (aminoglicosídeos, contraste venoso), nefrite intersticial (anti-

inflamatórios não-esteroides (AINEs), penicilina, inibidores de calcineurina, glomerulite (inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), sais de ouro, d-penicilamina), formação de cristais intratubulares (indinavir e aciclovir) e redução do fluxo plasmático renal (IECAs, AINEs) (PANNU; NADIM, 2008). Dentre os medicamentos causadores de LRA em um estudo realizado por Pinto *et al.* (2009), o principal grupo foi o dos antibióticos e dos antivirais (87%).

2.4 Antimicrobianos

Os antimicrobianos são substâncias naturais ou sintéticas que agem sobre microrganismos inibindo o seu crescimento ou causando a sua destruição (SÁEZ-LLORENS, 2000). Dos tipos de antimicrobianos os antibióticos são as classes de medicamentos mais utilizados e mais prescritos tanto para uso intra-hospitalar quanto para a automedicação. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (WALSH, 2003).

O conhecimento dos princípios gerais que norteiam o uso de antimicrobianos, assim como das propriedades e características básicas dos antimicrobianos disponíveis, são essenciais para uma escolha terapêutica adequada. Os antibióticos foram inicialmente definidos como substâncias químicas sintetizadas por várias espécies de microrganismos, vegetais e animais, que dificultam o crescimento de outros. O advento da indústria farmacêutica facilitou a produção de antibióticos de origem semi-sintética e sintética (TAVARES, 1990).

Ao longo dos anos foram descobertos e posteriormente descritos os antibióticos hoje conhecidos. A classificação mais comum dos antibióticos baseia-se no seu mecanismo de ação. Assim são descritos cinco mecanismos de ação: inibição da síntese da parede celular, inibição da síntese ou dano da membrana citoplasmática, inibição da síntese proteica bacteriana, alterações na síntese dos ácidos nucleicos e alteração de metabolismos celulares (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010; TENOVER, 2006).

- Antibióticos que inibem a síntese da parede celular

Para a sobrevivência de qualquer bactéria é essencial manter a integridade da parede celular. A parede celular é suficientemente flexível em virtude da sua estrutura entrelaçada do seu principal constituinte, o peptidoglicano, com o alto índice de ligações cruzadas. Os antibióticos com ação ao nível da síntese do peptidoglicano, são: os β -lactâmicos, a bacitracina e os glicopeptídeos (GOODMAN *et al.*, 2008).

Os antibióticos β -lactâmicos são bastante prescritos, dada a sua eficácia terapêutica e baixa toxicidade. Este grupo de antibióticos engloba as penicilinas, cefalosporinas, carbapenéns, monobactâmicos e alguns inibidores das β -lactamases. Todos estes antibióticos contêm na sua estrutura molecular um anel β -lactâmico, diferindo nas cadeias laterais da estrutura química (GOODMAN *et al.*, 2008).

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo, que tem como mecanismo de ação a inibição da síntese da parede celular das bactérias sensíveis por meio da sua ligação de alta afinidade à extremidade terminal *D*-alanil-*D*-alanina de unidades precursoras da parede celular, impedindo o alongamento do peptidoglicano e a ligação cruzada. A vancomicina é utilizada em situações de sepses ou endocardite causadas pelos estafilococos resistentes à meticilina, apesar de não ser tão efetiva como a penicilina. Assim, tende a ser usada em associação com a gentamicina, em caso de alergia à penicilina. Também é recomendada, em associação com a ceftriaxona, cefotaxima ou rifampicina no tratamento da meningite pneumocócica resistentes à penicilina (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2010; NEU; GOOTZ, 1996).

- Antibióticos que inibem a síntese da membrana citoplasmática

Existem antibióticos que conseguem desorganizar a membrana citoplasmática, podendo ser agentes aniões, catiões ou neutros. Nesta classificação estão os antibióticos polimixínicos: polimixina B e polimixina E. Eles possuem ação seletiva e rapidamente bactericida nos bacilos gram-negativos, especialmente *Pseudomonas* e microrganismos coliformes. O uso clínico desses fármacos está limitado por sua toxicidade e está amplamente restrito à esterilização do intestino e ao tratamento tópico das infecções da orelha, do olho e da pele, causadas por microrganismos suscetíveis. Os efeitos adversos podem ser graves e incluem neurotoxicidade e nefrotoxicidade (RANG *et al.*, 2012).

As polimixinas são moléculas anfipáticas tensoativas, pois contém grupos tanto lipofílicos como lipofóbicos. Estas interagem com a molécula de polissacarídeo presente na membrana externa, retirando o cálcio e magnésio necessário a estabilidade da mesma. A permeabilidade na membrana modifica-se imediatamente em contato com o fármaco e a subsequente entrada de água na célula causa a sua destruição. A sensibilidade à polimixina B está relacionada com o conteúdo fosfolipídico da parede celular. Também apresenta atividade anti-endotoxina, através da ligação da polimixina B à porção lipídica do lipossacarídeo das gram-negativas e inativando a endotoxina (BRODY; LARNER; MINMEMAN, 1998; GOODMAN *et al.*, 2008; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010; NEU; GOOTZ, 1996).

- Antibióticos que inibem a síntese proteica bacteriana

Os ribossomos bacterianos são organelas celulares constituídos por duas subunidades, 30s e 50s, onde ocorre a ligação dos fármacos de forma a inibir ou modificar a síntese proteica. São exemplo desses antibióticos: os aminoglicosídeos, tetraciclina, anfenicóis, macrolídeos, lincosamidas e oxazolidinonas (GOODMAN *et al.*, 2008; KATZUNG, 2007).

Os aminoglicosídeos são usados no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas aeróbias. Exemplos desta classe de antibióticos são a gentamicina, tobramicina e amicacina usados no tratamento inicial de sepses graves como infecções nosocomiais em combinação com os β -lactâmicos e a estreptomicina e a canamicina indicados no tratamento da tuberculose e brucelose (BRODY; LARNER; MINMEMAN, 1998; GOODMAN *et al.*, 2008; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010; NEU; GOOTZ, 1996).

As tetraciclina apresentam um espectro de ação amplo, que engloba a maioria das bactérias gram-positivas e gram-negativas, quer anaeróbias como aeróbias. As tetraciclina penetram nas bactérias gram-negativas por difusão passiva, através de canais hidrofílicos nas porinas da membrana externa, ou por transporte ativo através de um sistema dependente de energia, que bombeia todas as tetraciclina através da membrana citoplasmática. Estas inibem a síntese proteica através da sua ligação reversível à subunidade 30s (BRODY; LARNER; MINMEMAN, 1998; GOODMAN *et al.*, 2008; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010; NEU; GOOTZ, 1996).

Na classe dos anfenicóis, o agente principal é o cloranfenicol, que foi originalmente isolado de culturas de *Streptomyces*. O fármaco inibe a síntese proteica bacteriana ao ligar-se

à subunidade 50s do ribossomo bacteriano. Este antibiótico apresenta-se como bacteriostático, embora tenha ação bactericida para algumas bactérias como, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. Os macrolídeos possuem na sua constituição anéis de lactona aos quais se ligam um ou mais açúcares. Deste grupo fazem parte a eritromicina, claritromicina e azitromicina. Os macrolídeos inibem a síntese das proteínas através da sua ligação reversível à subunidade 50s (BRODY; LARNER; MINMEMAN, 1998; GOODMAN *et al.*, 2008; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010; NEU; GOOTZ, 1996).

As lincosamidas, como a clindamicina é derivada do aminoácido *trans-L-4-npropilgrínico*, ligando-se a uma octose que contém enxofre. É mais ativa na presença das bactérias anaeróbias, especialmente em *Bacillus fragilis*. Este antibiótico só se liga à subunidade 50s ribossômica, impossibilitando a síntese proteica. O uso da clindamicina é comum em bactérias gram-positivas em doentes que apresentem alergia à penicilina. A sua prescrição médica engloba patologias, como faringites, amigdalites, otite média, erisipela entre outros (GOODMAN; GILMAN'S, 2008; KATZUNG, 2007).

Os antibióticos da classe das oxazolidinonas, como a linezolid são eficazes na presença de gram-positivos, incluindo estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos anaeróbicos gram-positivos e bastonetes gram-positivos, como *Corynebacterium sp.* e *Listeria monocytogenes*. A utilização terapêutica deste antibiótico são as pneumonias nosocomiais e infecções complicadas na pele e nos tecidos moles (BRODY; LARNER; MINMEMAN, 1998; GOODMAN *et al.*, 2008; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010).

- Antibióticos que alteram na síntese dos ácidos nucleicos

Os antibióticos que interferem na síntese dos ácidos nucleicos são as fluoroquinolonas e a rifampicina. As quinolonas são os antibióticos mais antigos, em particular o ácido nalidíxico, que era usado no tratamento de infecções do sistema urinário. Tem uma utilidade terapêutica limitada e um rápido desenvolvimento de resistência bacteriana. Face a isto, a introdução mais recente das fluoroquinolonas, como a ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina, representa um avanço terapêutico particularmente importante, visto que estes fármacos são dotados de ampla atividade antimicrobiana e mostram-se eficazes após a administração oral no tratamento de diversas doenças infecciosas (BRODY; LARNER;

MINMEMAN, 1998; GOODMAN *et al.*, 2008; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010; NEU; GOOTZ, 1996).

A rifampicina é um antibiótico ativo contra quase todos os microrganismos. No entanto as indicações terapêuticas restringem-se à lepra (*Mycobacterium leprae*), tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*), brucelose (*Brucella sp.*), portadores de meningococos (*Neisseria meningitidis*) e a profilaxia de infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b, pois não existem antibióticos tão efetivos quanto a rifampicina contra estes microrganismos, por isso o uso da rifampicina limita-se ao máximo, de forma a diminuir a probabilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana. É uma classe de antibióticos que são inibidores das enzimas RNA-polimerase. As cadeias peptídicas da RNA-polimerase ligam-se a um fator que confere especificidade para o reconhecimento ao sítio do promotor, onde se inicia a transcrição do DNA. A rifampicina atua ligando-se às cadeias peptídicas de forma não-covalente e interfere especificamente no início do processo de transcrição (BRODY; LARNER; MINMEMAN, 1998; GOODMAN *et al.*, 2008; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010; NEU; GOOTZ, 1996).

- Antibióticos que alteram os metabolismos celulares

O metabolismo celular retratado neste ponto é a síntese do ácido fólico, que pode ser inibido pelas sulfonamidas ou da sua combinação com o trimetoprima. As sulfonamidas foram dos primeiros antibióticos a serem utilizados em doenças infecciosas. Estes possuem um espectro de ação bastante amplo, na presença de gram-positivos e gram-negativos. No entanto, nos últimos anos surgiu o desenvolvimento de estirpes resistentes. As sulfonamidas exercem o efeito bacteriostático em *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *ducreyi*, *Nocardia sp.*, *Actinomyces sp.*, *Calymmatobacterium granulomatis* e *Chlamydia trachomatis*. As estirpes de *Neisseria meningitidis* dos sorogrupos B e C tornaram-se resistentes a este antibiótico (BRODY; LARNER; MINMEMAN, 1998; GOODMAN *et al.*, 2008; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010; NEU; GOOTZ, 1996).

O trimetoprima é o agente mais ativo que exerce um efeito sinérgico quando utilizado com uma sulfonamida. Trata-se de um precursor inibidor competitivo e seletivo da diidrofolato redutase microbiana. Desta forma a administração concomitante destes leva a bloqueios sequenciais na síntese de tetraidrofolato do microrganismo a partir de moléculas

percursoras (BRODY; LARNER; MINMEMAN, 1998; GOODMAN *et al.*, 2008; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010; NEU; GOOTZ, 1996).

O tratamento anti-infeccioso é administrado com uma indicação terapêutica ou profilática. Para qualquer modalidade de tratamento, recomenda-se o ajuste da dose de droga conforme a função renal do paciente com base na TFG, bem como nos princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos antimicrobianos (KELLER; SCHROPPE; LUDWIG, 2015).

2.5 Monitoramento de antimicrobianos

A monitorização baseia-se no fato de que a resposta terapêutica depende da concentração da droga na corrente sanguínea do paciente e não da dose administrada. O uso de doses regulares em intervalos periódicos não significa níveis constantes em todos os pacientes, devido às diferenças na absorção, metabolismo, excreção e biodisponibilidade do fármaco administrado que influenciam o efeito terapêutico definitivo. Este processo traz a vantagem de ajustar as doses da droga, impedindo intoxicação, quando a concentração do fármaco for superior à faixa terapêutica; e garantir os efeitos farmacológicos, evitando uma concentração abaixo da eficácia do antibiótico (ALVES *et al.*, 2012).

Em adição, a vancocinemia permite planejar e adequar as doses para cada paciente garantindo a segurança na terapia medicamentosa, diminuindo a incidência de nefrotoxicidade e aumentando a eficiência clínica do tratamento. Uma consequência direta pode ser a redução dos custos hospitalares uma vez que sem a monitorização, o ajuste das drogas é feito de forma inadequada em 70% a 80% dos casos (ALVES *et al.*, 2012; MARTINEZ *et al.*, 2012).

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo que tem sido usado desde meados da década de 1950 para tratar infecções bacterianas gram-positivas, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) (LEVINE, 2006). As diretrizes da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomendam a vancomicina como um agente de primeira linha para infecções por MRSA (LIU *et al.*, 2011). Além disso, as diretrizes para o monitoramento terapêutico com vancomicina da Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde, IDSA e da Sociedade de Farmacêuticos Infecciosas sugerem ter como alvo concentrações mínimas de vancomicina $\geq 10 \mu\text{g/mL}$ para evitar o desenvolvimento de cepas

resistentes (RYBAK *et al.*, 2009) e concentrações mínimas de 15 a 20 µg/mL para melhorar a penetração tecidual, aumentar a probabilidade de atingir concentrações séricas-alvo ideais e melhorar os desfechos clínicos (RYBAK *et al.*, 2009; BADDOUR *et al.*, 2005).

A vancomicina deve ser dosada no período do *vale*, ou seja, trinta minutos antes da próxima dose do antimicrobiano, uma vez que a concentração neste período é mais acurada para monitorar a eficácia do tratamento (RYBAK *et al.*, 2009). Os níveis séricos no *vale* devem atingir as concentrações mínimas de vancomicina de 10-20 µg/mL, recomendadas pelas diretrizes de prática clínica endossadas pela IDSA (RYBAK *et al.*, 2009; BADDOUR *et al.*, 2005).

Os estudos mostram que o monitoramento terapêutico de drogas aumenta significativamente a taxa de eficácia clínica e diminui a taxa de nefrotoxicidade em pacientes tratados com vancomicina (YE; TANG; ZHAI, 2013). Mais recentemente, um estudo randomizado controlado, comparando grupos de pacientes tratados com vancomicina (infecções simples ou infecções por MRSA), com e sem monitoramento terapêutico, também confirmou essa conclusão. De fato, os pacientes do grupo monitoramento terapêutico de drogas receberam alta hospitalar mais rapidamente, atingiram estabilidade clínica mais rapidamente, tiveram ciclos mais curtos de vancomicina e o tempo até a concentração mínima inicial foi menor (CARDILE *et al.*, 2015).

3 JUSTIFICATIVA

O consumo em massa de medicamentos levou ao desenvolvimento de vários Problemas Relacionados à Medicamentos (PRM's), entre eles sua toxicidade. Medicamentos nefrotóxicos são reconhecidos pelo seu potencial de causar eventos adversos envolvendo a função renal, seja por meio de toxicidade direta ou por comprometimento da perfusão renal, ressaltando-se o reconhecimento de que a sua toxicidade pode depender do contexto clínico. Os medicamentos nefrotóxicos podem conduzir à disfunção renal causando necrose tubular aguda, lesão glomerular e tubulointersticial, danos hemodinamicamente mediados, nefropatia obstrutiva e morte, desta forma, resultando em efeito contrário do que se espera de um medicamento, que é a recuperação da saúde do indivíduo. Existem vários mecanismos de nefrotoxicidade induzida por fármacos, podendo variar entre fármacos, ou famílias de fármacos, e são, geralmente, classificados com base no componente histológico do rim que é afetado. Considerando que os antibióticos estão entre os principais medicamentos responsáveis pela ocorrência de LRA, a determinação do impacto do uso de antimicrobianos nefrotóxicos em pacientes hospitalizados e a identificação precoce da LRA induzida por esses medicamentos poderão criar subsídios que possibilitem a prevenção, a identificação precoce da disfunção renal e a criação de estratégias para o manejo adequado desses pacientes com foco no tratamento da extensão da lesão renal e, conseqüentemente, reduzindo a morbimortalidade e os custos associados à LRA nos hospitais. Devemos considerar também que as recomendações de cuidados para LRA ressaltam a necessidade de dados epidemiológicos atualizados que descrevam esta condição, com a finalidade de destacar o impacto atual da LRA, o perfil dos grupos de pacientes afetados, os cuidados envolvidos, bem como o risco atual de mortalidade, além de guiar os esforços para identificar casos precocemente, especialmente entre pacientes criticamente. Neste sentido, estudos de investigações sobre a incidência de LRA, em pacientes internados, fazendo uso de antimicrobianos com potencial de desenvolver nefrotoxicidade, podem contribuir de modo significativo para um melhor entendimento da ocorrência deste PRM que pode causar danos graves aos indivíduos ou até mesmo, a sua morte.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

- Avaliar a incidência de lesão renal aguda em pacientes internados sob exposição de antimicrobianos no Hospital Regional do Baixo Amazonas (HRBA).

4.2 Objetivos Específicos

- Investigar a ocorrência de lesão renal aguda em pacientes internados no HRBA durante o uso de antibioticoterapia.
- Analisar o perfil demográfico e clínico dos pacientes durante o tratamento com antimicrobianos no ambiente hospitalar.
- Verificar a variação de creatinina sérica dos pacientes durante o uso de antimicrobianos prescritos com potencial de promover nefrotoxicidade.
- Determinar as concentrações plasmáticas de vancomicina nos pacientes classificados com lesão renal aguda.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo e população

O estudo realizado foi um coorte prospectivo e observacional cujo desfecho de interesse é a ocorrência de LRA em pacientes internados em um hospital público de Santarém – Pará, no intervalo de tempo de outubro de 2018 a janeiro de 2019, totalizando 90 dias de coleta de dados.

Foram incluídos na pesquisa os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, que não apresentavam histórico ou qualquer registro de doença renal no momento da admissão, estavam sob exposição no mínimo de um dos antimicrobianos mais utilizados no hospital e com potencial de nefrotoxicidade, com o tempo de tratamento no mínimo de cinco dias com esses medicamentos e com no mínimo dois exames laboratoriais durante o tratamento. Os antimicrobianos mais utilizados foram classificados conforme com a planilha de autorização de tratamentos da comissão de controle de infecção hospitalar (CCIH) e através do consumo mensal apresentado pelo *software* de gestão hospitalar (Tazy), sendo eles: amicacina, anfotericina B, cefepime, ceftriaxona, ciprofloxacina, gentamicina, piperacilina/tazobactam e vancomicina.

Foram excluídos da pesquisa os pacientes com idade menor a 18 anos, com tempo de tratamento com antimicrobiano menor que cinco dias, os que realizaram menos de dois exames laboratoriais durante o tratamento e aqueles com histórico ou qualquer registro de doença renal, submetidos ou não a terapia renal substitutiva.

5.2 Local de estudo

O estudo foi desenvolvido no HRBA, sediado no município de Santarém (PA). Esta instituição apresenta atualmente 153 leitos, é uma unidade de saúde pública pertencente ao Governo do Pará e administrado pela Organização Social Pró-Saúde Associação Beneficente de Assistência Social e Hospitalar. Foi inaugurado em 2006 e presta assistência de excelência em saúde de média e alta complexidade aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). No norte do Brasil foi o primeiro hospital público a obter o certificado máximo de qualidade pela Organização Nacional de Acreditação (ONA) - acreditado com excelência, concedido

mediante o cumprimento das melhores práticas hospitalares e de qualidade assistencial (FBAH, 2016).

O HRBA atende uma demanda originária da Central de Regulação do município de Santarém, sendo referência no norte do Brasil quando o assunto é tratamento de câncer. A unidade é um hospital de referência para uma população estimada em mais de 1,1 milhão de pessoas residentes em 20 municípios do oeste do Pará. Também tem se tornado referência no ensino e pesquisa, é credenciado pelo Ministério da Saúde para fazer captação de órgãos para doação e está certificado pelo Ministério da Educação como Hospital de Ensino e Pesquisa – o primeiro do interior da Amazônia (FBAH, 2016).

5.3 Coleta de dados e procedimentos do estudo

Todos os pacientes admitidos nas clínicas médica, cirúrgica, oncológica e UTI adulto foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa, no quinto dia de internação. Os pacientes elegíveis e/ou seu responsável foram abordados e esclarecidos sobre os objetivos, metodologia, benefícios e riscos da pesquisa, aqueles que aceitaram a participar do estudo assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) e também foram informados que poderiam desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.

Foram coletados e analisados dados das características demográficas e clínicas, assim como a quantidade de medicamentos durante o tratamento de cada paciente. Utilizamos como fontes para coleta de dados os prontuários, prescrições e resultados de exames laboratoriais. Os dados foram coletados através do protocolo de pesquisa (Apêndice B) e registrados em banco de dados para análise, os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar ou óbito.

5.3.1 Dados demográficos

Os participantes em estudo foram caracterizados de acordo com o sexo, idade na data da triagem, cor da pele (declarada pelo paciente, quando consciente, ou pela família), sendo classificado como preta ou não preta para estimativa da TFG (etnia negra é um forte fator

predisponente para as patologias renais) e o índice de massa corporal (IMC), definido como peso (Kg) dividido pelo quadrado da estatura (metros), os pacientes foram classificados segundo critério proposto pela *International Obesity Task Force* (IOTF) (COLE *et al.*, 2000) (Tabela 2).

Tabela 2 – Classificação do índice de massa corporal segundo critério proposto pela *International Obesity Task Force* (IOTF).

Classificação	IMC (Kg/m²)
Baixo peso	< 18,5
Normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25 – 29,9
Obesidade I	30 – 34,9
Obesidade II	35 – 39,9
Obesidade III	> 40

Fonte: COLE *et al.* (2000), adaptado. IMC: Índice de massa corporal.

5.3.2 Dados clínicos

Foram registradas as seguintes informações clínicas: setor, tempo de internação, causa da admissão hospitalar – classificadas de acordo com o Sistema de Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 10), descrição de comorbidades, uso de sedação, ventilação mecânica, casos de sepse, quantidade de fármacos prescritos por prescrição médica, tratamento com antimicrobiano, Cr sérica, TFG no início do tratamento, débito urinário e desfecho.

A Cr sérica foi obtida através dos exames realizado pelo laboratório de análises clínicas da instituição. Para estimativa da TFG foi utilizada a equação do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (LEVEY *et al.*, 2009) disponível no *site* da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) que considera idade, raça e sexo, os quais estão associados com a massa muscular, o principal determinante da produção de creatinina. A equação CKD-EPI foi desenvolvida em 2009, utilizando dados de 12.150 indivíduos oriundos de populações diversas, e vem sendo recomendada pelo KDIGO, por apresentar maior precisão e superar algumas das limitações da equação *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (LEVEY *et al.*, 2007). A equação CKD-EPI representada:

TFG =

$$141 \times \min(\text{Cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0,993^{\text{Idade}} \times 1,018 \text{ [se mulher]} \times 1,159 \text{ [se negro]}$$

Onde:

Cr: é creatinina sérica, κ : é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens,

α : é 0,329 para mulheres e 0,411 para homens,

min: indica o mínimo de Cr/ κ ou 1;

max: indica o máximo de Cr / κ ou 1.

5.4 Avaliação da função renal e identificação da lesão renal aguda

A incidência dos casos de LRA foi determinada aplicando as diretrizes do KDIGO, segundo as quais para que haja diagnóstico de LRA é necessário que seja cumprido pelo menos um dos seguintes critérios:

- Cr sérica ≥ 1.5 vezes superior ao valor basal, conhecido ou que se presume ter ocorrido em uma semana, que passará a ser designado por critério I;
- Cr sérica ≥ 0.3 mg/dl (26 $\mu\text{mol/L}$) num período de 48h, que passará a ser designado por critério II.

Para os episódios que cumprem os critérios de diagnóstico, serão aplicados os seguintes critérios de estadiamento, do grupo KDIGO:

- Variação da Cr sérica, igual ou superior a 1,5x Cr basal, mas inferior a 2x Cr basal, correspondente ao estágio I;
- Variação da Cr sérica, igual ou superior a 2x Cr basal, mas inferior a 3x Cr basal, correspondente ao estágio II;
- Variação da Cr sérica, igual ou superior a 3x Cr basal, correspondente ao estágio III.

5.5 Quantificação das concentrações plasmáticas de vancomicina

Os pacientes submetidos ao tratamento com vancomicina foram avaliados quanto a concentração mínima (*vale*) deste fármaco. Foi realizado uma coleta sanguínea no período do

vale de cada paciente em exposição à vancomicina, ou seja, 30 minutos antes da próxima dose do antimicrobiano conforme a posologia utilizada no tratamento (Tabela 3).

Tabela 3 – Determinação do horário de coleta das amostras sanguíneas conforme posologia prescrita de vancomicina.

Intervalo terapêutico	Hora da coleta
12/12h	30 min antes da 4 ^a dose (2 ^a opção antes da 5 ^a dose)
8/8h	30 min antes da 5 ^a dose (2 ^a opção antes da 6 ^a dose)
6/6h	30 min antes da 6 ^a dose (2 ^a opção antes da 7 ^a dose)
24/24h	48h após a 1 ^a dose (2 ^a opção 30 min antes da 3 ^a dose)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

O momento da coleta sanguínea é crucial e pode influenciar diretamente na interpretação dos resultados. Para monitorização terapêutica a coleta do nível sérico no vale é o método mais prático e deve ser obtido 36 horas após o início da terapia para os pacientes com função renal normal, momento em que é atingido o “*steady state*”, ou seja, o estado de estabilidade farmacocinética da vancomicina no organismo do paciente (PIEDRAS; LÓPEZ, 2009; SURYADEVARA *et al.*, 2012)

As amostras de sangue venoso foram coletadas no volume de 4 ml por um profissional habilitado. O horário para realização da coleta sanguínea era agendado conforme o início da terapia prescrita e o horário da última dose do antimicrobiano. Foram coletadas em tubos vácuo de 5 mL com ativador de coágulo (ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) – potássico K₃). Após cada coleta, os tubos foram transportados adequadamente, em até 30 minutos, para o Laboratório de Farmacologia da Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA), onde foram centrifugados por 7 minutos a 3000 rpm. O plasma foi separado e armazenado em freezer (-20°C) até o momento das análises. Os níveis séricos de vancomicina foram determinados pelo método de imunoturbidimetria no laboratório análises clínicas Hermes Pardini, um laboratório de referência no mercado brasileiro e realiza serviço de apoio laboratorial ao HRBA.

5.6 Análise estatística

Todos os resultados foram registrados em uma planilha do programa *Excel-2013 Microsoft Office Professional Plus* para serem analisados. As variáveis quantitativas foram expressas por média \pm desvio padrão e em porcentagem de número de casos (%). As ilustrações (gráficos) do trabalho foram realizadas através do programa *GraphPad Prism 6.0*.

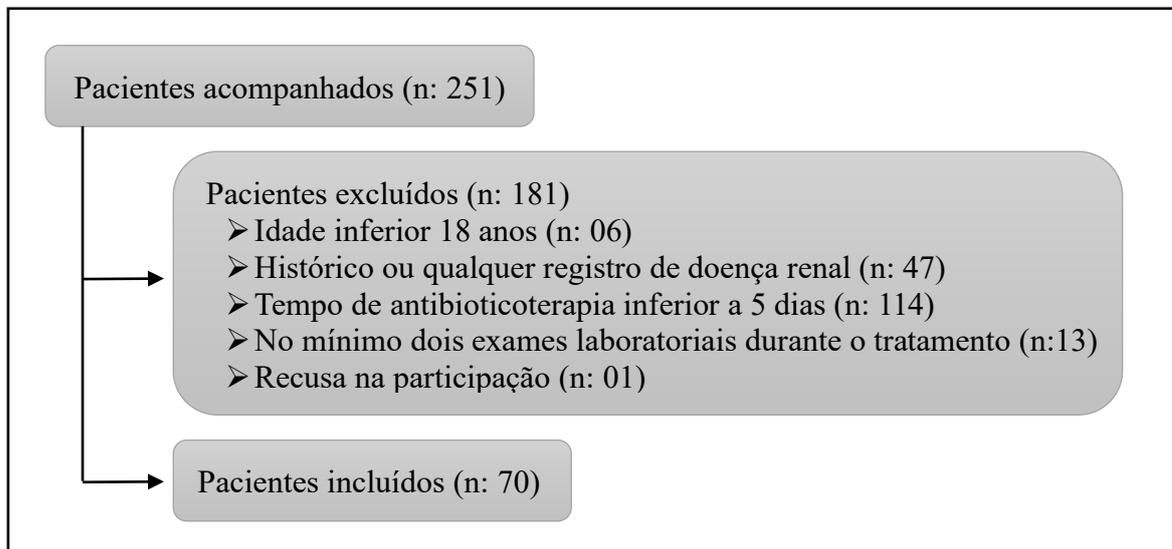
5.7 Aspectos éticos

Considerando-se os termos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012), todos os aspectos éticos foram cumpridos quanto ao estudo envolvendo seres humanos. O projeto obteve parecer favorável da Diretoria de Ensino e Pesquisa do Hospital Regional do Baixo Amazonas (DEP/HRBA) e foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Esperança de Ensino Superior (CEP/IESPES) através do parecer nº 2.902.838 em 19 de Setembro de 2018 (CAAE – 91160418.8.0000.8070) (Anexo A). Todos os participantes da pesquisa assinaram o TCLE, e no caso de impossibilidade de decisão por parte do paciente, esse foi assinado por seu responsável legal.

6 RESULTADOS

Foram acompanhados 251 pacientes admitidos que precisaram utilizar algum dos antimicrobianos selecionados no estudo durante o tratamento hospitalar, sendo excluídos da pesquisa 181 que não atenderam os critérios de inclusão, conforme demonstra abaixo (Figura 1). Os pacientes excluídos por motivo do tempo de uso do antimicrobiano inferior a cinco dias de tratamento foi devido à alta hospitalar, óbito ou intervenção da CCIH (alteração ou tratamento suspenso).

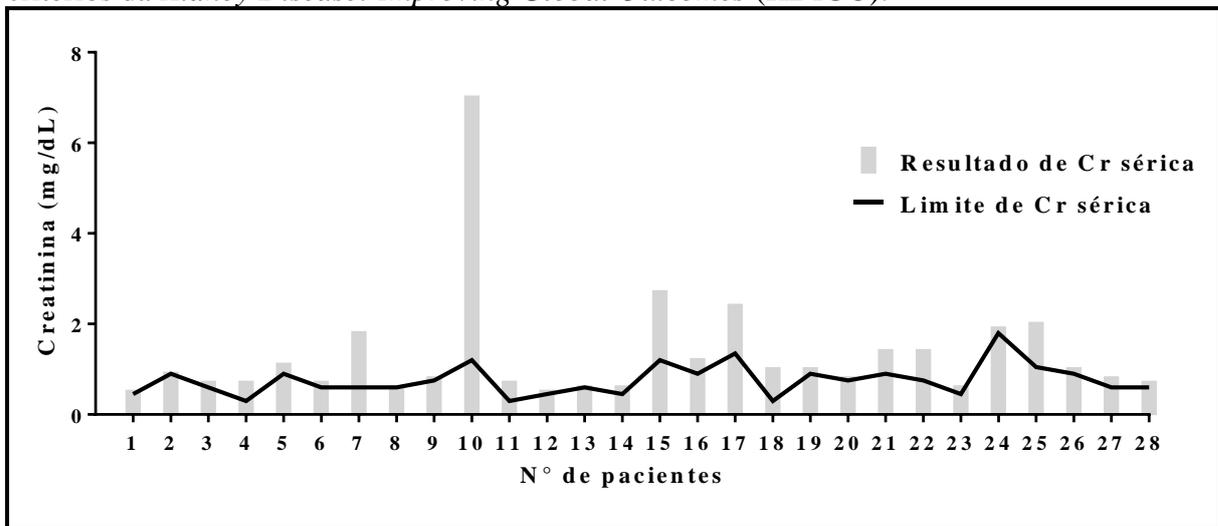
Figura 1 – Fluxograma de acompanhamento conforme os critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Através do registro laboratorial dos 70 pacientes incluídos no estudo, considerando o primeiro exame registrado no início do tratamento infeccioso, foi observado um aumento de Cr sérica em 67,14% (n = 47) dos pacientes, sendo que 26,47% (n = 9) cumpriram apenas o critério I e 55,88% (n = 19) o critério I e II para diagnóstico de LRA. Desta forma foram diagnosticados 28 casos de LRA pelo aumento de Cr sérica ≥ 1.5 vezes superior ao valor basal de cada paciente dentro de 7 dias (Figura 2).

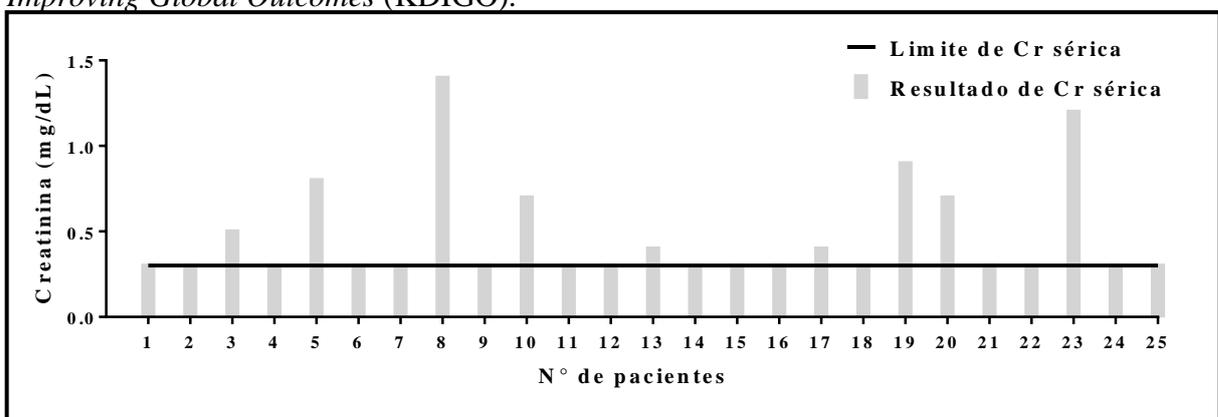
Figura 2 – Pacientes que cumpriram critério I (aumento da creatinina sérica ≥ 1.5 vezes superior ao valor de referência dentro de 7 dias) de diagnóstico para LRA conforme os critérios da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor. Cr: creatinina; Limite de Cr sérico = 1.5 vezes o valor de creatinina sérica basal de cada paciente, ou seja, o valor mínimo para presença de LRA. Resultado de Cr sérica: maior creatinina sérica do paciente com presença de LRA.

Para o cumprimento do segundo critério, 17,65%6 (n = 6) pacientes cumpriram apenas o critério II e 55,88% (n = 19) o critério I e II para diagnóstica LRA. Assim foi diagnosticado 25 casos de LRA pelo aumento de Cr sérica ≥ 0.3 mg/dl do valor basal de cada paciente dentro de 2 dias (Figura 3).

Figura 3 – Pacientes que cumpriram o critério II (aumento creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl (26 μ mol/L) dentro de 2 dias) de diagnóstico para LRA conforme os critérios da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor. Cr: creatinina; Limite de Cr sérico = 0.3 mg/dl (26 μ mol/L); Resultado de Cr sérica: maior valor de creatinina sérica do paciente com presença de LRA.

Somando os resultados dos critérios de diagnósticos para LRA, devido o monitoramento da variação das Cr sérica durante o uso de antimicrobianos, observou-se o desenvolvimento de LRA em 48,57% (n = 34) dos pacientes acompanhados, dos quais 58,82% (n = 20) se enquadram no estágio 1, 20,59% (n = 7) no estágio 2 e 20,59% (n = 7) chegaram ao estágio 3 de LRA (Tabela 4) segundo a classificação de KDIGO.

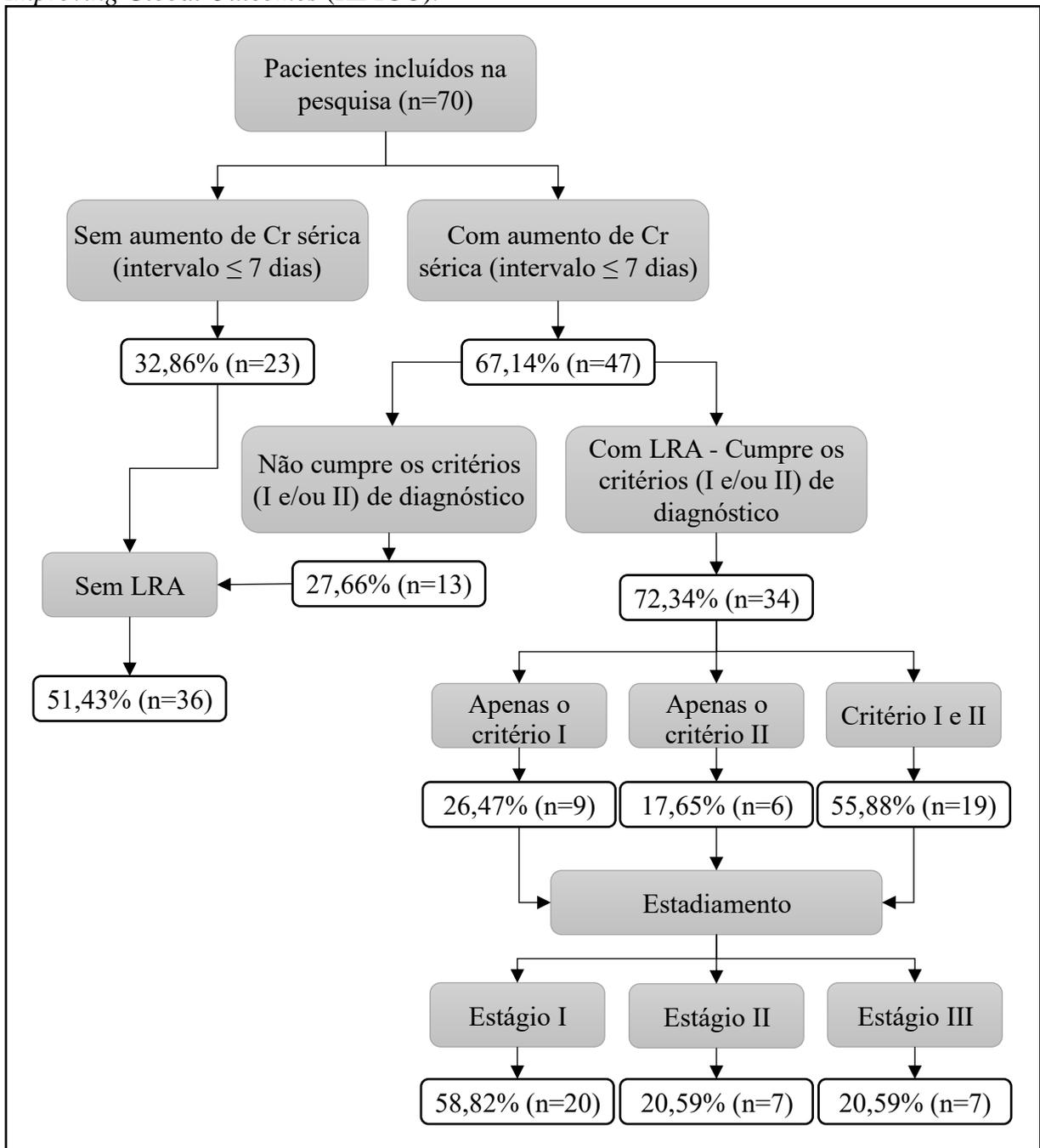
Tabela 4 – Classificação/estadiamento para lesão renal aguda dos pacientes acompanhados durante uso de antimicrobianos (n = 70).

Classificação/estadiamento	Frequência, % (n)
Sem LRA	51,43 (36)
Com LRA	48,57 (34)
Estágio 1	58,82 (20)
Estágio 2	20,59 (7)
Estágio 3	20,59 (7)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor. LRA: lesão renal aguda.

O fluxograma a seguir demonstra os resultados obtidos com a realização do trabalho no desenvolvimento de LRA, conforme a variação da Cr sérica dos pacientes internados no ambiente hospitalar (Figura 4).

Figura 4 – Fluxograma de classificação/estadiamento para lesão renal aguda dos pacientes acompanhados durante uso de antimicrobianos, de acordo com os critérios da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor. LRA: lesão renal aguda; Cr sérica: creatinina sérica.

6.1 Dados demográficos

Os resultados mostram que a maioria dos pacientes acompanhados no estudo eram do sexo masculino (64,29%; n = 45). A idade variou entre 19 e 96 anos, com média de 52,49 anos (DP = 20,31). Em relação à cor da pele, 88,57% (n = 62) dos pacientes se autodeclaram

de cor não negra. Quanto a classificação do IMC, 54,29% (n = 38) dos pacientes apresentaram-se dentro dos parâmetros de classificação considerado normal. A média de idade ($55,32 \pm 20,06$) dos pacientes com LRA foi maior dos que não apresentaram esta condição. A maioria dos pacientes (35,29%) classificados como pré-obesos desenvolveram LRA. A caracterização demográfica da população acima se encontra descrita na Tabela 5.

Tabela 5 – Caracterização demográfica e desenvolvimento de lesão renal aguda nos pacientes internados sob exposição de antimicrobianos nefrotóxicos em hospital público do oeste do Pará.

Dados Demográficos	Total (n = 70)	Com LRA (n = 34)	Sem LRA (n = 36)
	média ± DP	média ± DP	média ± DP
Idade (anos)	52,49 ± 20,31	55,32 ± 20,06	49,81 ± 20,47
Sexo	% (n)	% (n)	% (n)
Masculino	64,29 (45)	64,71 (22)	63,89 (23)
Feminino	35,71 (25)	35,29 (12)	36,11 (13)
Cor da pele	% (n)	% (n)	% (n)
Não Preta	88,57 (62)	91,18 (31)	86,11 (31)
Preta	11,43 (8)	8,82 (3)	13,89 (5)
IMC	% (n)	% (n)	% (n)
Baixo peso	12,86 (9)	5,88 (2)	19,44 (7)
Normal	54,29 (38)	50,00 (17)	58,33 (21)
Pré-obeso	22,86 (16)	35,29 (12)	11,11 (4)
Obesidade I	7,14 (5)	5,88 (2)	8,33 (3)
Obesidade II	0,00 (0)	0,00 (0)	0,00 (0)
Obesidade III	2,86 (2)	2,94 (1)	2,78 (1)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor. LRA: Lesão renal aguda; DP: desvio padrão; IMC: Índice de massa corporal.

6.2 Perfil clínico da amostra

Os pacientes incluídos eram, em sua maioria, provenientes da clínica oncológica (34,29%; n = 24) e cirúrgica (27,14%; n = 19). A maioria dos pacientes graves internados na UTI adulto (26,47 %; n = 9) desenvolveu LRA. Dentre as condições de saúde identificadas como causa da admissão hospitalar, as mais frequentes foram neoplasias (50%) e lesões e algumas outras consequências de causas externas (17,14%).

De acordo com o registro da dosagem de Cr sérica, foi calculada estimativa da TFG no início do tratamento infeccioso e observou-se a TFG com média de 101,4 mL/min/1,73m² (DP = 33,9) dos pacientes acompanhados. Nos pacientes que desenvolveram LRA observou-

se no início do tratamento a TFG com média de 111,4 mL/min/1,73m² (DP = 33,4) e uma média de 90,8 mL/min/1,73m² (DP = 31,7) para os que não desenvolveram LRA.

A presença de comorbidades na admissão foi descrita para 31,43% (n = 22) dos pacientes, sendo que as mais frequentes foram neoplasias (30,61%; n = 15), hipertensão arterial (30,61%; n = 15) e diabetes (24,49%; n = 12). Em relação ao número de comorbidades, 25,71% (n = 18) dos pacientes apresentaram duas e 5,71% (n = 4) apresentaram três ou mais comorbidades.

Sobre os dados da caracterização durante os cuidados hospitalares, observou-se uso de sedação em 15,71% (n = 11) dos pacientes, tratamento quimioterápico em 18,57% (n = 13), procedimento cirúrgico em 57,14% (n = 40) e uso de ventilação mecânica em 17,14% (n = 12). Todos os pacientes acompanhados possuíam alguma infecção para o uso de antimicrobianos, sendo que 17,14% (n = 12) apresentaram diagnóstico de sepse. O tempo de permanência no hospital variou de 6 a 86 dias, com uma média de 26,5 dias (DP = 18,39), sendo registrados ao todo 20% de (n = 14) óbitos (Tabela 6). Acompanhando a evolução do quadro clínico dos pacientes que desenvolveram LRA, dois realizaram hemodiálise em algum momento durante o uso de antimicrobiano e observou-se óbito para sete pacientes em um total de 14 óbitos.

Tabela 6 - Perfil clínico e desenvolvimento de lesão renal aguda nos pacientes internados sob exposição de antimicrobianos nefrotóxicos em hospital público do oeste do Pará.

Dados Clínicos	Total (n = 70)	Com LRA (n = 34)	Sem LRA (n = 36)
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
Tempo de internação (dias)	26,5 ± 18,39	32,06 ± 21,09	21,25 ± 13,75
TFG (mL/min/1,73m²)	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
No início do tratamento infeccioso	101,4 ± 33,9	111,4 ± 33,4	90,8 ± 31,7
Setor de origem	% (n)	% (n)	% (n)
UTI Adulto	17,14 (12)	26,47 (9)	8,33 (3)
Clínica Oncológica	34,29 (24)	29,41 (10)	38,89 (14)
Clínica Médica	21,43 (15)	29,41 (10)	13,89 (5)
Clínica Cirúrgica	27,14 (19)	14,71 (5)	38,89 (14)
Causa da admissão	% (n)	% (n)	% (n)
Doenças infecciosas e parasitárias	1,43 (1)	2,94 (1)	0,00 (0)
Neoplasias	50,00 (35)	38,24 (13)	61,11 (22)
Doenças do sangue e órgãos hematopoéticos	2,86 (2)	5,88 (2)	0,00 (0)
Doenças do aparelho circulatório	8,57 (6)	11,76 (4)	5,56 (2)
Doenças do sistema nervoso	1,43 (1)	0,00 (0)	2,78 (1)
Doenças do olho e anexos	1,43 (1)	0,00 (0)	2,78 (1)
Doenças do aparelho respiratório	1,43 (1)	2,94 (1)	0,00 (0)
Doenças do aparelho digestivo	5 (7,14)	5,88 (2)	8,33 (3)
Doenças da pele e tecido subcutâneo	1,43 (1)	2,94 (1)	0,00 (0)
Doenças do sistema osteomuscular	2,86 (2)	0,00 (0)	5,56 (2)
Doenças do aparelho geniturinário	1,43 (1)	0,00 (0)	2,78 (1)
Lesões e algumas outras consequências de causas externas	17,14 (12)	23,53 (8)	11,11 (4)
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório	2,86 (2)	5,88 (2)	0,00 (0)
Número de Comorbidade	% (n)	% (n)	% (n)
0	68,57 (48)	61,76 (21)	75,00 (27)
1 a 2	25,71 (18)	32,35 (11)	19,44 (7)
> 2	5,71 (4)	5,88 (2)	5,56 (2)
Comorbidade	% (n)	% (n)	% (n)
Diabetes	24,49 (12)	24,14 (7)	25,00 (5)
Hipertensão Arterial	30,61 (15)	24,14 (7)	40,00 (8)
Doenças cardíacas	10,20 (5)	13,79 (4)	5,00 (1)
Neoplasias	30,61 (15)	31,03 (9)	30,00 (6)
Outros	4,08 (2)	6,90 (2)	0,00 (0)
Característica hospitalar	% (n)	% (n)	% (n)
Tratamento quimioterápico	18,57 (13)	14,71 (5)	22,22 (8)
Paciente sedado	15,71 (11)	23,53 (8)	8,33 (3)
Ventilação mecânica	17,14 (12)	26,47 (9)	8,33 (3)
Procedimento cirúrgico	57,14 (40)	52,94 (18)	61,11 (22)
Sepse	17,14 (12)	26,47 (9)	8,33 (3)
Desfecho	% (n)	% (n)	% (n)
Alta	80,00 (56)	79,41 (27)	80,56 (29)
Óbito	20,00 (14)	20,59 (7)	19,44 (7)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor. LRA: Lesão renal aguda; DP: desvio padrão; TFG: Taxa de filtração glomerular; UTI: Unidade de terapia intensiva.

6.3 Perfil de utilização de medicamentos

Em relação ao número de medicamentos utilizados pelos pacientes, observou-se variação de 5 a 17 medicamentos, com média de 10,26 (DP = 2,90) medicamentos prescritos por paciente. Sobre os dados referentes aos antimicrobianos, a maioria dos pacientes utilizaram ceftriaxona (n = 29), cefepime (n = 27) e piperacilina/tazobactam (n = 23). Quanto ao número de antimicrobianos prescritos por paciente, 60% (n = 42) dos pacientes utilizaram apenas um, 30% (n = 21) utilizaram dois e 10% (n = 7) utilizaram três ou mais antimicrobianos para o tratamento infeccioso.

Em relação aos pacientes que utilizaram anfotericina B no tratamento infecciosos, 100% (n = 2) apresentaram LRA com uma média de variação de Cr sérica de 1,35 mg/dL (DP = 0,77) e 60% (n = 6) dos pacientes que receberam o antibiótico vancomicina foram diagnosticados com LRA, com a média de variação de Cr séria 1,27 mg/dL (DP = 2,42) durante o uso do antibiótico (Tabela 7).

Tabela 7 – Variação de creatinina sérica no desenvolvimento de lesão renal aguda e uso de antimicrobianos em pacientes de um hospital público no oeste do Pará.

Antimicrobianos	Nº de pacientes	Com LRA		Sem LRA	
		Pacientes, % (n)	Δ Cr sérica, média \pm DP	Pacientes, % (n)	Δ Cr sérica, média \pm DP
Ceftriaxona	29	31,03 (9)	0,65 \pm 0,48	68,97 (20)	-0,12 \pm 0,29
Cefepime	27	37,04 (10)	0,55 \pm 0,48	62,96 (17)	-0,15 \pm 0,33
Piperacilina/tazobactam	23	47,83 (11)	1 \pm 1,75	52,17 (12)	-0,08 \pm 0,24
Ciprofloxacino	13	30,77 (4)	0,27 \pm 0,05	69,23 (9)	-0,2 \pm 0,34
Vancomicina	10	60,00 (6)	1,27 \pm 2,42	40,00 (4)	-0,05 \pm 0,24
Anfotericina B	2	100,00 (2)	1,35 \pm 0,77	0,00 (0)	0
Amicacina	2	50,00 (1)	0,3	50,00 (1)	-0,4
Gentamicina	1	0,00 (0)	0	100,00 (1)	-1

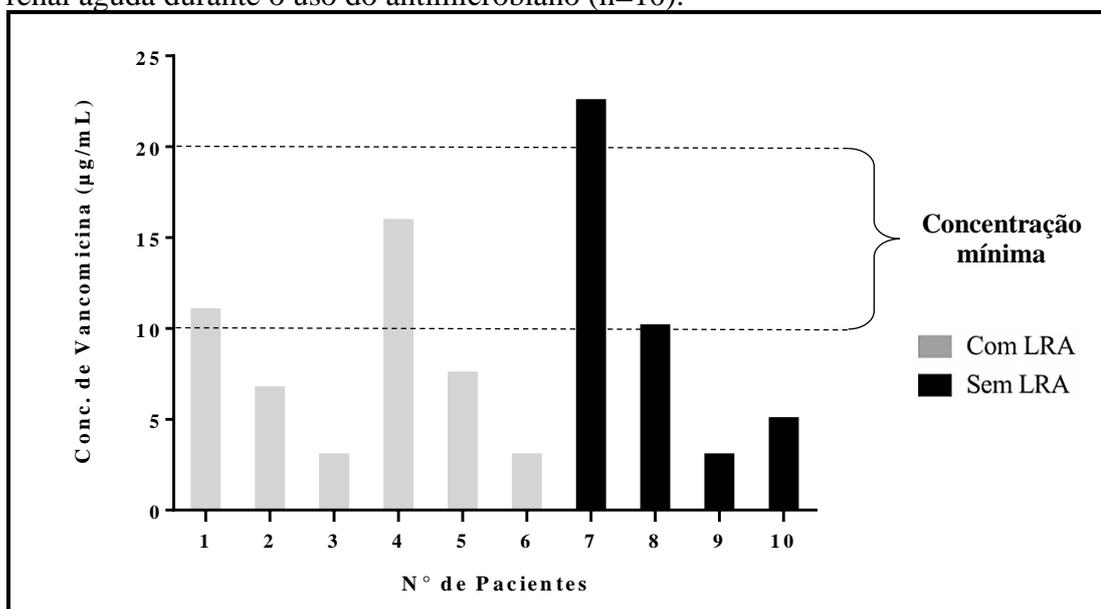
Fonte: Elaborado pelo próprio autor. LRA: lesão renal aguda; Δ Cr sérica (mg/dL): variação de creatinina séria; DP: desvio padrão.

6.4 Quantificação plasmática de vancomicina

As concentrações plasmáticas de vancomicina coletadas no período do vale variaram de 3,0 μ g/mL a 22,5 μ g/mL. Das 10 amostras coletadas, 10,0% (n = 1) estava acima da faixa terapêutica estabelecida pela literatura (entre 10 a 20 μ g/mL), 30,0% (n = 3) estavam dentro dos valores de referência e 60,0% (n = 6) dos pacientes estavam com valores abaixo. Os

pacientes que desenvolveram LRA (60,0%; n = 6) durante o uso de vancomicina, apresentaram valores da concentração entre 3 µg/mL a 15,9 µg/mL, sendo a maioria com valores abaixo da faixa terapêutica recomendada. Desses pacientes com LRA, 83,33% (n = 5) utilizaram mais de um antimicrobiano nefrotóxico durante o tratamento hospitalar. As concentrações dos pacientes que não foram diagnosticados com LRA (40,0%; n = 4) variou entre 3,0 µg/mL a 22,5 µg/mL (Figura 5).

Figura 5 – Quantificação plasmática de vancomicina e desenvolvimento de lesão renal aguda durante o uso do antimicrobiano (n=10).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor. LRA: lesão renal aguda; Concentração mínima de vancomicina de 10-20 µg/mL conforme *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*.

7 DISCUSSÃO

Na população em estudo, identificou-se um aumento de Cr sérica em 67,14% dos pacientes durante o uso de antimicrobianos nefrotóxicos, sendo que 48,57% desenvolveram LRA de acordo com os critérios de KDIGO. Ao se realizar uma comparação direta a outros trabalhos que avaliaram LRA, são evidentes as variações na incidência de acordo o critério diagnóstico utilizado e os diversos fatores de risco.

No Brasil, Mataloun *et al.* (2006) realizaram uma pesquisa utilizando como critério um nível de Cr sérica superior a 1,5 mg/dL e observaram o desenvolvimento de LRA em 19,0% dos pacientes. Já estudos realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu em São Paulo, pelo mesmo grupo de pesquisa, observou-se incidência de LRA de 31,2% (SANTOS *et al.*, 2009) e de 25,5% (PONCE *et al.*, 2011), respectivamente, sendo que ambos utilizaram AKIN como critério diagnóstico. Em outro estudo conduzido em uma UTI no hospital do estado de Bahia, a frequência da LRA foi de 47,0%, sendo utilizado nesse caso RIFLE como critério diagnóstico (WAHRHAFTIG; CORREIA; SOUZA, 2012). Estudos internacionais demonstraram variabilidade semelhante, Bagshaw *et al.* na Austrália (2007b) e Mohamed *et al.* no Cairo (2013) observaram incidência de 36,1% e 35,7%, respectivamente, utilizando RIFLE.

O percentual de desenvolvimento de LRA neste estudo (48,57%) foi maior que o observado em outros estudos na literatura, possivelmente foi devido os critérios de inclusão da população estudada: estar sob exposição de antimicrobianos nefrotóxicos para o cuidado do processo infeccioso, em período igual ou maior que cinco dias de tratamento. Conforme Schrier *et al.* (2004), os principais fatores de risco para o desenvolvimento da LRA são: uso de medicamentos nefrotóxicos, eventos infecciosos, choque (hipovolêmico, cardiogênico e séptico), insuficiências cardiovasculares, hepática e respiratória, neoplasias e tempo médio de internação superior a sete dias.

O perfil demográfico observado para a população em estudo foi maioria masculina com idade média de 52,49 anos. Os pacientes que apresentaram LRA possuíam uma média de idade superior aos que não apresentaram LRA, semelhante ao observado em outros estudos (WANG *et al.*, 2012; PONCE *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2009). Nos últimos anos, a mudança no perfil demográfico da LRA mostra que os pacientes mais idosos correspondem a

maior parte desse grupo, com múltiplas comorbidades e um número maior de falência de órgãos junto com a lesão renal (SONI *et al.*, 2010). As mudanças estruturais e funcionais do rim, associadas a doenças crônicas, tornam os idosos mais suscetíveis à LRA, por apresentarem menor funcionalidade dos rins e redução da taxa de filtração glomerular, entre outros (PICCINNI *et al.*, 2011).

Em relação ao IMC, a maioria dos pacientes (35,29%) classificados como pré-obesos desenvolveram LRA. Em indivíduos afetados pela obesidade, ocorre a hiperfiltração renal compensatória para atender às elevadas demandas metabólicas impostas pelo aumento do peso corporal, conseqüentemente se observa uma elevação da pressão intraglomerular o que pode desencadear prejuízos renais e aumentar o risco de desenvolver a disfunção renal (KOVESDY *et al.*, 2016). Vários estudos já estabeleceram a associação entre o índice de massa corporal elevado e aumento da prevalência da doença renal (KRAMER *et al.*, 2006). Os pacientes com IMC elevado geralmente acumulam comorbidades, portanto, além de mais suscetíveis à LRA, apresentam-se com complicações mais graves do que aqueles não obesos (DANZIGER *et al.*, 2016).

Já a presença de comorbidades na admissão foi descrita para 31,43% dos pacientes acompanhados e as mais frequentes, no grupo que desenvolveu LRA foram neoplasias (31,03%), hipertensão arterial e diabetes apresentaram a mesma frequência (24,14%) e doenças cardíacas (13,79%). Esse resultado corrobora com alguns dos fatores de risco para LRA descritos por KDIGO (2012), como neoplasia, hipertensão arterial, diabetes e doença cardíaca.

Alguns estudos demonstraram que pacientes hipertensos apresentam maior risco de desenvolvimento de LRA quando expostos a agressões isquêmicas (DOMANOVITS, *et al.*, 2001). A hipertensão arterial crônica pode levar ao desenvolvimento de alterações microangiopáticas, além de lesões glomerulares e justaglomerulares que limitam a capacidade de recuperação funcional do rim. O comprometimento da função renal em pacientes com doenças cardíacas é frequente. A persistência de um contexto de hipoperfusão renal em decorrência da redução de volume circulante efetivo nesses pacientes predispõe a situações de falência como a LRA. (LIANGOS *et al.*, 2006; BAGSHAW *et al.*, 2005). A Diabetes tipo I e II podem determinar mudanças funcionais e estruturais nos rins desencadeando a nefropatia diabética (DWYER; LEWIS, 2013). Uma característica da história natural da nefropatia diabética que está ganhando renovada investigação é a progressão da albuminúria normal para

proteinúria e, em seguida, a insuficiência renal. No paradigma clássico, proteinúria evidente precede o declínio da função renal (LEWIS *et al.*, 1993).

O acometimento renal dos diferentes tipos de neoplasias pode ocorrer devido ao efeito local direto do próprio tumor (trombose venosa, obstrução ureteral), a manifestações extra-renais dos mesmos (hiperparaproteinemia, hemólise, hipercalcemia, hiperuricemia) ou, mais raramente, ao envolvimento renal primário pelo tumor. Muitas vezes o comprometimento renal não recebe a devida ênfase. Estudos mostram que aproximadamente 30%-50% dos pacientes que falecem de linfoma não-Hodgkin possuem envolvimento renal, mas em apenas 1% deles há suspeição clínica ou diagnóstico pré-morte (DA'AS *et al.*, 2001; OKUNO *et al.*, 1995; MALBRAIN *et al.*, 1994).

A LRA também pode ser potenciada pela nefrotoxicidade dos quimioterapêuticos. Nosso estudo demonstrou que 14,71 % dos pacientes com LRA faziam tratamento quimioterápico. Em pacientes com câncer, a incidência de LRA é estimada em 15% -45% ao ano (LOWRANCE *et al.*, 2014). A prevalência de DRC é relatada em 15% - 50% em pacientes com câncer (LAUNAY, 2010; JANUS *et al.*, 2010). Em outros casos, a LRA relaciona-se a complicações inerentes ao tratamento das neoplasias, podendo ocorrer nefrotoxicidade a quimioterápicos ou antibióticos e obstrução da via urinária por cristais de ácido úrico (LAXER *et al.*, 1983; STOFFEL *et al.*, 1975). Também uma causa importante de lesão renal é a síndrome de lise tumoral que ocorre após o início da quimioterapia ou radioterapia, sendo a hiperuricemia e a hiperfosfatemia implicadas na lesão renal (PERSKEY *et al.*, 1972).

A condição de saúde identificada como causa mais frequente da admissão hospitalar foram as neoplasias (50,00%) e a maioria dos pacientes incluídos na pesquisa eram provenientes da clínica oncológica (34,29%; n = 24). Esse cenário mostra a demanda de pacientes em tratamento hospitalar com o serviço de oncologia no HRBA, sendo referência no norte do Brasil quando o assunto é tratamento de câncer. O HRBA é referência para uma população estimada em mais de 1,1 milhão de pessoas residentes em 20 municípios do oeste do Pará. Com a inauguração do serviço de oncologia, em 2008, o hospital possibilitou que centenas de pacientes pudessem realizar o tratamento perto da família, evitando transtornos em ter que se deslocar para a capital do estado ou para outros centros de atendimento em oncologia (FBAH, 2016).

Com relação aos pacientes provenientes da UTI adulto, 9 pacientes neste setor de um total de 12 acompanhados evoluíram com LRA. Na área hospitalar a presença de LRA atinge cerca de 5% a 7% dos pacientes internados. A quantidade de pacientes críticos afetados pode chegar de 3% a 25% em uma UTI (HICKSON *et al.*, 2015; BELLOMO *et al.*, 2004). Santos e Matos (2008) identificaram uma incidência de 40,3% nos pacientes internados em UTI. Já Souza *et al.* (2010) identificaram na sua pesquisa uma incidência de LRA de 29% nos pacientes internados em UTI. Quando tem envolvimento de falência de múltiplos órgãos, a mortalidade dos pacientes críticos pode ser de 22% a 67%. Quando relacionada somente com a LRA a mortalidade atinge números superiores a quatro vezes em pacientes críticos (HICKSON *et al.*, 2015; BELLOMO *et al.*, 2004).

Sobre os dados da caracterização durante os cuidados hospitalares, 52,94% dos pacientes que desenvolveram LRA fizeram procedimento cirúrgico em algum momento da internação. A prevalência de LRA no pós-operatório imediato pode chegar aproximadamente a 40,2% na população adulta, dependendo do critério para definir a LRA e a população estudada, constatando-se as maiores prevalências no pós-operatório de cirurgia cardíaca (AZEVEDO *et al.*, 2008; PEREZ-VALDIVIESO, 2009; KOLLI *et al.*, 2010; CHE *et al.*, 2010). A indução anestésica leva a uma hipotensão e predispõe o paciente a uma isquemia renal, somando-se ao procedimento cirúrgico em si (alguns apresentam maiores riscos), com grandes perdas sanguíneas podem contribuir para o prejuízo da função renal, bem como por fatores prévios do paciente (AZEVEDO *et al.*, 2008; ZACHARIAS *et al.*, 2013). Em outras investigações relacionadas à LRA, constataram resultados que variaram de 35,5% a 51% de pacientes submetidos a procedimento cirúrgico antes da instalação da LRA na unidade de terapia intensiva (JUNHOR *et al.*, 2000; D'AVILA *et al.*, 1997).

Observou-se o uso de sedação (23,53%) e ventilação mecânica (26,47 %) dos pacientes que desenvolveram LRA. No contexto do cuidado crítico, o uso de sedação e analgesia é importante para assegurar o conforto do paciente, dos pontos de vista psicológicos e físicos, uma vez que a resposta ao estresse e a dor podem levar às mudanças profundas no funcionamento do organismo, além de muitas consequências adversas. No entanto, a sedação excessiva pode ter efeitos secundários negativos, incluindo um aumento do risco de trombose venosa, diminuição da motilidade intestinal, hipotensão, capacidades de extração de oxigênio dos tecidos reduzida, permanência prolongada na UTI e aumento dos custos (SOLIMAN; MÉLOT; VINCENT, 2001).

A ventilação mecânica desempenha um papel relevante no desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos, incluindo LRA (GURKAN *et al.*, 2003; KUIPER *et al.*, 2005; SLUTSKY; TREMBLAY, 1998). Vários efeitos podem estar envolvidos no último processo, incluindo os efeitos hemodinâmicos e neuro-hormonais de ventilação de pressão positiva e os efeitos sobre os gases sanguíneos arteriais (KOYNER; MURRAY, 2008). O impacto fisiológico da ventilação com pressão positiva e os seus efeitos sobre a perfusão e função renal são bem documentadas (DRURY; HENRY; GOODMAN, 1947).

Com relação a sepse, ela representa um a resposta inflamatória à infecção, e um dos fatores mais comuns que contribui para ocorrência da LRA em pacientes críticos (BAGSHAW *et al.*, 2007a). Estudos anteriores sobre sepse e LRA mostraram que cerca de 60% dos pacientes com choque séptico desenvolveram LRA e determinaram maior mortalidade e maior duração na internação hospitalar em pacientes com LRA em comparação aos pacientes sem lesão renal (BAGSHAW *et al.*, 2007b; PLATAKI, 2011). Neste estudo a LRA afetou 9 pacientes de um total de 12 acompanhados que apresentaram sepse.

Todos os fatores já citados, relacionado aos pacientes que desenvolveram LRA, vão influenciar diretamente no tempo de internação. Neste estudo o tempo de permanência no hospital variou de 6 a 86 dias, sendo que a média de dias dos pacientes que apresentaram LRA ($32,06 \pm 21,09$) foi maior do que os que não apresentaram ($21,25 \pm 13,75$). Mataloun *et al.* (2006) observaram tempo de internação mais elevada no grupo com LRA presente do que no grupo sem LRA ($16,1 \pm 13,3$ vs $12,7 \pm 14,9$ dias). Bagshaw *et al.* (2007b) e Lopes *et al.* (2008) também demonstraram a presença de LRA como um fator associado ao maior tempo de permanência na UTI e nos hospitais.

Quanto maior o tempo de internação dos pacientes, mais suscetíveis eles ficam a exposição de medicamentos durante os cuidados hospitalares. O número de medicamentos prescritos para pacientes internados variou de 5 a 17 medicamentos por prescrição, com média de $10,26 \pm 2,90$. Em comparação desse dado com outros estudos se mostra bastante limitada, em função das diversas metodologias empregadas e a escassez de estudos que avaliem o uso de medicamentos com ênfase em LRA. Cardinal *et al.* (2012) relataram média de $14,28 \pm 6,31$ medicamentos por prescrição (mínimo 1 e máximo 28) em pacientes críticos, enquanto Bertsche *et al.* (2009), $11,9 \pm 3,8$ medicamentos por paciente. O uso de muitos medicamentos frequentemente é necessário nos pacientes críticos, porém existe o risco de desenvolvimento de RAM, sendo as principais manifestações: LRA, hepatotoxicidade,

disfunção neurológica, toxicidade cardiopulmonar, além de outros distúrbios de órgãos-alvo (PERAZELLA, 2012).

A contribuição dos medicamentos nefrotóxicos no desenvolvimento de LRA em pacientes doentes tem sido estudada por vários autores. Prakash *et al.* (2006) reforçam a etiologia multifatorial da LRA em pacientes críticos, que incluiu hipotensão (71,7%), sepse (69,6%), medicamentos nefrotóxicos (67,4%) e hipovolemia (17,4%). Alguns estudos demonstram que drogas nefrotóxicas são responsáveis por 19% a 25% dos casos de LRA em pacientes criticamente doentes (UCHINO *et al.*, 2005; MEHTA *et al.*, 2004). Pinto *et al.* (2009) relatar que a prevalência de lesão renal nefrotóxica isolada e associada ao uso de drogas nefrotóxicas como causa de LRA multifatorial é comum na área hospitalar, destacando como uma das principais drogas nefrotóxicas os antibióticos.

São diversas as formas de nefrotoxicidade por medicamentos usados em pacientes críticos: lesão tubulopitelial (aminoglicosídeos, contraste venoso), nefrite intersticial (penicilina, inibidores de calcineurina, AINEs), glomerulite (IECA, sais de ouro, d-penicilamina), formação de cristais intratubulares (indinavir e aciclovir) e redução do fluxo plasmático renal (IECAs, AINEs) (PANNU, NADIM, 2008). Dentre os medicamentos causadores de LRA no estudo de Pinto *et al.* (2009), o principal grupo foi o dos antibióticos e dos antivirais (87%). No estudo de Santos e Marinho (2013) 34% dos pacientes que apresentaram LRA faziam uso de antibioticoterapia e analgesia.

Em outras investigações, foi verificado que a necrose tubular é responsável por 62% da LRA nos EUA, destas 72% são de causas isquêmicas e 28% de causas tóxicas. Outras situações são motivadas por glomerulonefrites agudas (22%), necrose cortical (5%), e quanto às formas clínicas de necrose tubular aguda, 74% são oligúricas e 26% não oligúricas, convém salientar ainda que 41% das LRA nefrotóxicas são secundárias ao uso de antibióticos (SCHOR; BOIM; SANTOS, 1997; DURÃO *et al.*, 1998).

Com a deterioração do estado de saúde do paciente, há depressão miocárdica e diminuição da perfusão orgânica, levando à diminuição do *clearance* do antimicrobiano (seja por disfunção renal ou hepática), aumento do tempo de meia vida e potencial toxicidade da elevada concentração sérica da droga e/ou acúmulo de seus metabólitos (ROBERTS; LIPMAN, 2009). A metabolização hepática do antimicrobiano pode ser afetada na LRA, ainda de maneira não totalmente elucidada, provavelmente por alterações no fluxo sanguíneo

hepático e redução da atividade da enzima citocromo P450 e CYP3 (LEWIS; MUELLER, 2016).

Sobre os antimicrobianos mais utilizados durante o trabalho, foi o grupo da cefalosporinas (ceftriaxona e cefepime) e penicilinas (piperacilina/tazobactam). Embora tenha sido demonstrado que existe um risco associado de lesão renal relacionado com o uso de cefalosporinas e penicilinas, relativamente há poucos dados disponíveis sobre a incidência. A nefrotoxicidade das cefalosporinas depende, sobretudo, da concentração intracortical e da reatividade intrínseca do fármaco (FANOS; CUZZOLIN, 2008). A piperacilina-tazobactam é um antibiótico β -lactâmico bactericida eliminado pela secreção tubular renal. Embora a toxicidade renal seja considerada rara com penicilinas, os antibióticos β -lactâmicos são conhecidos por causar necrose tubular aguda (TUNE, 1997). Além disso, existem associações previamente relatadas de nefrite intersticial aguda com penicilinas e vários relatos de casos de nefrotoxicidade presumida induzida por piperacilina/tazobactam em adultos (PILL *et al.*, 1997). Não foram encontrados trabalhos recentes nas bases de dados sobre a incidência da utilização de cefalosporinas e penicilinas em monoterapia associado com LRA, mas o uso combinado de piperacilina/tazobactam e cefalosporinas com outros antimicrobianos nefrotóxicos pode estar associado ao aumento direto na incidência de LRA (LOPEZ-NOVOA *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Em relação a quinolona (ciprofloxacino) estudada, 30,77% dos pacientes tiveram LRA durante o uso desse antimicrobiano. As reações nefrotóxicas são raras associadas as quinolonas, mas podem ser graves havendo registros de casos de nefrite intersticial alérgica, nefrite intersticial granulomatosa, necrose tubular aguda e falha renal com a administração de ciprofloxacina (FANOS; CUZZOLIN, 2008; GUO; NZERUE, 2002).

No estudo obtemos poucos casos de utilização de aminoglicosídeos no tratamento infeccioso. Dois pacientes fizeram uso de amicacina (um apresentou LRA) e um a gentamicina (não desenvolveu LRA). A incidência da nefrotoxicidade por aminoglicosídeos varia amplamente, talvez devido a diferenças nos critérios de diagnóstico e nas populações estudadas (OLIVEIRA *et al.*, 2006). Por exemplo, um estudo com jovens saudáveis a incidência foi zero, e outro estudo em pacientes internados na unidade de cuidados intensivos estimou-se uma incidência de cerca de 76% (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Em relação aos pacientes que utilizaram anfotericina B no tratamento infecciosos, 100% apresentaram LRA e 60% dos pacientes que receberam o antibiótico vancomicina foram diagnosticados com LRA. A nefrotoxicidade induzida pela anfotericina B é muito frequente. Isso se deve ao mecanismo de acúmulo de medicamentos nos túbulos renais, visto que 25% do débito cardíaco destina-se ao suprimento do fluxo sanguíneo renal, somado a capacidade de excreção do órgão (PERAZELLA, 2009). Tem sido demonstrado que a administração de anfotericina B em altas doses resulta em reação adversa dose-dependente. Além disso, está descrito que aproximadamente 80% dos pacientes com infecções fúngicas sistêmicas tratadas com anfotericina B apresentaram aumento da creatinina sérica, enquanto 40 a 60% deles dobraram o valor da creatinina sérica e 15% evoluíram com maior gravidade de disfunção renal e necessidade da terapia de substituição renal (diálise) (LANIADO; CABRALES, 2009).

A vancomicina pode causar nefrotoxicidade em razão dos seus efeitos nas células tubulares proximais. A estimulação do consumo de oxigênio e concentrações elevadas de trifosfato de adenosina celular (ATP) suporta o papel da vancomicina como causa da fosforilação oxidativa que produz radicais livres de oxigênio que conduzem à lesão renal aguda (KING; SMTIH, 2004). Jeffres *et al.* (2007) avaliaram pacientes com pneumonia associada a cuidados de saúde com MRSA (n = 94) e observaram que 42,6% dos pacientes desenvolveram nefrotoxicidade enquanto recebiam vancomicina.

Os resultados das concentrações plasmática de vancomicina quantificadas no estudo, mostrou que os pacientes que desenvolveram LRA (60,0%) durante o uso de vancomicina, apresentaram valores da concentração entre 3 µg/mL a 15,9 µg/mL, sendo a maioria com valores abaixo da concentração mínima de vancomicina de 10-20 µg/mL, recomendada pelas diretrizes de prática clínica endossadas pela IDSA (RYBAK *et al.*, 2009; BADDOUR *et al.*, 2005). Desses pacientes com LRA durante o uso de vancomicina, 83,33% utilizaram mais de um antimicrobiano nefrotóxico durante o tratamento hospitalar. Normalmente, os pacientes recebendo altas doses de vancomicina ou quando associado com outros fármacos nefrotóxicos podem desenvolver lesão renal aguda, já que a incidência de nefrotoxicidade secundária a monoterapia com vancomicina é menor que 5%, mas aumenta para 43% em casos onde os pacientes utilizam medicamentos nefrotóxicos concomitantemente (HAZLEWOOD *et al.*, 2010; JEFFRES *et al.*, 2007). Em um estudo observou que 10 dos 35 pacientes (29%) que receberam vancomicina ≥ 5 dias dentro das concentrações mínima recomendada

desenvolveram nefrotoxicidade. Nove dos 10 pacientes que desenvolveram nefrotoxicidade receberam agentes nefrotóxicos concomitantes (KUMAR *et al.*, 2000).

A distribuição do antimicrobiano também sofre profundas alterações nos pacientes críticos: a produção de endotoxinas por um microrganismo durante um quadro de infecção grave pode levar à liberação de diversos mediadores inflamatórios que afetam o endotélio vascular e culminam com má distribuição de fluxo sanguíneo, aumento de permeabilidade capilar, alterações acidobásicas e lesão endotelial. Assim, ocorre extravasamento de líquido do intravascular para interstício, aumentando o volume de distribuição de drogas hidrofílicas e diminuindo sua concentração sérica, o que ocorre com os betalactâmicos, aminoglicosídeos, glicopeptídeos, linezolidina e colistina. Esse volume de distribuição também pode ser aumentado na presença de ventilação mecânica, hipoalbuminemia e circuitos extracorpóreos (LEWIS; MUELLER, 2016; ROBERTS; LIPMAN, 2009).

A eliminação das drogas também se altera em vigência de quadros de infecções graves: na ausência de disfunção orgânica, há aumento da perfusão renal e do *clearance* de creatinina, levando ao aumento da eliminação de drogas hidrofílicas, bem como otimização de outras vias de metabolização e eliminação (vias biliares e transintestinal), provocando redução da concentração sérica de alguns antimicrobianos (LEWIS; MUELLER, 2016; ROBERTS; LIPMAN, 2009).

Como foi relatado, existem múltiplos fatores para LRA, o que dificulta a detecção da lesão, principalmente nos pacientes críticos que apresentam mais de um fator de risco. Os casos de inflamação, sepse, LRA, doença hepática aguda ou crônica, DRC, hipotensão, queimaduras e trauma têm efeitos variáveis na atividade dos transportadores, enquanto reduzem predominantemente a atividade da enzima do citocromo P-450, alteram claramente o metabolismo de medicamentos em pacientes graves, provavelmente, sua efetividade e toxicidade. A LRA pode ocorrer quando fármacos potencialmente nefrotóxicos e/ou seus metabólitos ativos se acumulam. Pacientes graves podem ter a depuração de fármacos aumentada, diminuída ou mantida sem alterações, enfatizando a necessidade de dose individualizada (PERAZELLA, 2012).

Nesse contexto, deve-se reconhecer a atuação do farmacêutico como componente essencial do atendimento multidisciplinar de pacientes criticamente doentes, visto a importância do auxílio na tomada de decisão sobre a farmacoterapia e a necessidade de

melhorar as práticas voltadas para a segurança no uso de medicamentos. Numerosos relatórios publicados identificam os farmacêuticos clínicos como prestadores ideais para identificar e reduzir erros na terapia medicamentosa e eventos adversos ao uso de medicamentos, através da avaliação do perfil de farmacoterapêutico e manejo de RAM. A avaliação focada em pacientes mais graves ou domínios específicos da farmacoterapia, como a gestão da terapia antimicrobiana, anticoagulação, sedação e analgesia ou situações de emergência, justificam o estabelecimento de serviços farmacêuticos clínicos, propiciando o uso de medicamentos de forma racional, segura e eficiente, além de contribuir para a potencial redução dos custos assistenciais (PRESLASKI *et al.*, 2013).

Os resultados aqui encontrados devem ser vistos considerando também suas limitações. Observou-se a ausência de algumas informações importantes durante o estudo, como a diurese e balanço hídrico, o que dificultou a utilização do critério KDIGO em sua totalidade na determinação da LRA. Essa observação demonstrou o que se tem de fato na prática clínica e indica a necessidade do registro sistemático de informações pelos profissionais na evolução clínica dos pacientes para facilitar sua caracterização e a recuperação de informações para utilização pelo serviço e em pesquisas.

Outras questões como as restrições relacionadas ao tamanho da amostra e poder estatístico aplicado no estudo, ausência de dados sobre relação temporal para se determinar fatores de risco e dados potencialmente relacionados à LRA não citados devido à complexidade de coleta de dados, como por exemplo, a quantidade de medicamentos classificados com potencial de nefrotoxicidade além dos antimicrobianos em estudo. Entretanto, essas questões não reduzem a importância da realização de estudos como este, ao contrário, incitam novas. Acredita-se que os resultados aqui demonstrados abrem possibilidades para pesquisas futuras com amostras maiores que explorem a temática e busquem o melhor entendimento da ocorrência dessa complicação em cenários assistenciais na região oeste do Pará, contribuindo para ampliar o conhecimento dos fatores associados à ocorrência da LRA em pacientes internados, o uso de antimicrobianos nefrotóxicos e o potencial emprego de marcadores precoces na detecção da lesão renal.

8 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que os casos de LRA sob exposição de antimicrobianos foi maior que o observado em outros estudos na literatura, sendo afetado a maioria dos pacientes do sexo masculino e de maior faixa etária, que apresentavam neoplasias, hipertensão arterial e diabetes, assim como a necessidade de sedação, ventilação mecânica, procedimento cirúrgico e os que evoluíram para sepse, além de estarem utilizando antimicrobianos nefrotóxicos e em uso de elevado número de medicamentos associados.

O perfil demográfico e clínico dos pacientes reflete a gravidade da população estudada e corrobora com a reconhecida multifatorialidade da LRA em pacientes internados em hospitais. O uso de antimicrobianos nefrotóxicos para o tratamento de pacientes críticos demonstrou um papel crucial no desenvolvimento da LRA. Mesmo com as baixas concentrações plasmática de vancomicina, quantificada para detectar a sua efetividade e toxicidade, o uso deste antibiótico com outros medicamentos nefrotóxico se destacou com significativa associação ao desenvolvimento de LRA, reforçando a contribuição da farmacoterapia para essa complicação.

Nesse sentido, a abordagem dos antimicrobianos nefrotóxicos envolve uma avaliação mais abrangente, uma vez que a utilização desse grupo com diversos medicamentos concomitantes, já implica numa maior probabilidade de desenvolver nefrotoxicidade, além da existem de múltiplos fatores para LRA.

Reforça-se, assim, a necessidade de estratégias de prevenção que contribuam para a redução de fatores de risco para a nefrotoxicidade, da utilização de diferentes fontes para consulta às informações, do estabelecimento de protocolos visando o manejo seguro dos antimicrobianos nefrotóxicos, além de se destacar a relevância do farmacêutico clínico como membro direto e ativo da equipe assistencial, corresponsável pela farmacoterapia de antimicrobianos dos pacientes propiciando, assim, o uso racional de medicamentos e aumento a qualidade da assistência prestada ao paciente.

9 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde. **Boletim Informativo**, v. 1, 2011.

AHMAD, A. *et al.* An evaluation of knowledge, attitude and practice of Indian pharmacists towards adverse drug reaction reporting: A pilot study. **Perspectives in clinical research**, v. 4, n. 4, p. 204, 2013.

ALVES, M. L. P., *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, Maringá, v. 34. N. 2, p. 199-204, 2012.

AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 50, n. 2, p. 305-314, 1993.

AZEVEDO, V.L.F., *et al.* Postoperative renal function evaluation, through RIFLE criteria, of elderly patients who underwent femur fracture surgery under spinal anesthesia. **Renal failure**, v. 30, n. 5, p. 485-490, 2008.

BADDOUR, L. M., *et al.* Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. **Circulation**, v. 111, n. 23, p. e394-e434, 2005.

BAGSHAW, S. M., *et al.* A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 4, p. 1203-1210, 2007b.

BAGSHAW, S. M., *et al.* Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. **Critical Care**, v. 9, n. 6, p. R700, 2005.

BAGSHAW, S. M., *et al.* Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 2, n. 3, p. 431-439, 2007a.

BARROS, J. A. C. A preocupação com os efeitos indesejáveis dos medicamentos: A importância dos sistemas de farmacovigilância. **Saúde debate**, p. 76-80, 1992.

BATES, D. W., *et al.* Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, n. 5, p. 686-693, 2001.

BATISTA, M R. Estudo de medicamentos em pacientes oncológicos hospitalizados. Campina Grande. 20p. Monografia (Graduação em Farmácia), **Universidade Estadual da Paraíba** 2014.

BELLOMO, R., *et al.* Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Critical care**, v. 8, n. 4, p. R204, 2004.

BERNARDI, E. A. T., *et al.* Implantação da avaliação farmacêutica da prescrição médica e as ações de farmácia clínica em um hospital oncológico do sul do Brasil. **Rev Espaço para a Saúde**, v. 15, n. 2, p. 29-35, 2014.

BERTSCHE, T., *et al.* Pro-active provision of drug information as a technique to address overdosing in intensive-care patients with renal insufficiency. **European journal of clinical pharmacology**, v. 65, n. 8, p. 823-829, 2009.

BHATHENA, D. B., *et al.* The effects of amphotericin B therapy on the intrarenal vasculature and renal tubules in man. A study of biopsies by light, electron and immunofluorescence microscopy. **Clinical nephrology**, v. 9, n. 3, p. 103-110, 1978.

BRASIL. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Conselho Nacional de Saúde**. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 10 de junho de 2018.

BRODY, T. M.; LARNER, J.; MINMEMAN, K. P. **Human Phamacology: molecular to clinical**. Mosby Incorporated, 1998.

CAMARGO, A.L.; FERREIRA, M.B.C.; HEINECK, I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **European journal of clinical pharmacology**, v. 62, n. 2, p. 143-149, 2006.

CAPUCHO, H. C.; CARVALHO, F. D.; CASSIANI, S. H. B. Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente. **São Caetano do Sul: Yendis Editora**, 2011.

CARDILE, A. P., *et al.* Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. **SpringerPlus**, v. 4, n. 1, p. 364, 2015.

CARDINAL, L. S. M., *et al.* Caracterização das prescrições medicamentosas em unidade de terapia intensiva adulto. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 24, n. 2, p. 151-156, 2012.

CHARLES, V. Segurança do paciente: orientações para evitar os eventos adversos. **Porto Alegre (RS): Yendis**, 2010.

CHE, M., *et al.* Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. **Nephron Clinical Practice**, v. 115, n. 1, p. c66-c72, 2010.

CHERTOW, G. M., *et al.* Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 11, p. 3365-3370, 2005.

CHOUDHURY, D.; AHMED, Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. **Nature Reviews Nephrology**, v. 2, n. 2, p. 80, 2006.

COÊLHO, H. L.; ARRAIS, P. S. D.; GOMES, A. P. Ceara State Pharmacovigilance System: a year of experience. **Cadernos de saude publica**, v. 15, n. 3, p. 631-640, 1999.

COLE, T. J., *et al.* Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. **Bmj**, v. 320, n. 7244, p. 1240, 2000.

COSTA, J. A. C.; VIEIRA-NETO, O. M.; NETO, M. M. Insuficiência renal aguda. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 36, n. 2/4, p. 307-324, 2003.

CRUZ, D. N.; RICCI, Z.; RONCO, C. Clinical review: RIFLE and AKIN—time for reappraisal. **Critical care**, v. 13, n. 3, p. 211, 2009.

CUNHA, B. A. Antibiotic side effects. **Medical Clinics of North America**, v. 85, n. 1, p. 149-185, 2001.

D'AVILA, D. O., *et al.* Insuficiência renal aguda tratada por diálise em unidade de tratamento intensivo (análise de 124 pacientes consecutivos). **J Bras Nefrol**, v. 19, n. 1, p. 21-31, 1997.

DA'AS, N., *et al.* Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. **European journal of haematology**, v. 67, n. 3, p. 158-164, 2001.

DAHER, E. F., *et al.* Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit—an assessment of prognostic factors. **Swiss medical weekly**, v. 138, n. 0910, 2008.

DANZIGER, J., *et al.* Obesity, acute kidney injury, and mortality in critical illness. **Critical care medicine**, v. 44, n. 2, p. 328, 2016.

DERAY, G. Amphotericin B nephrotoxicity. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 49, n. 1, p. 37-42, 2002.

DIAS, M. F. The Brazilian Pharmacovigilance Programme Uppsala Reports. **Publicado por the Uppsala Monitoring Centre**. ed. 18, abril, 2002.

DIAS, M. F., *et al.* Fontes de notificação em farmacovigilância. **Rev. Farm. Med., São Paulo**, v. 34, n. 6, 2005.

DIPIRO, J., *et al.* Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. 7^a edição. **McGrawHill Medical**. 2010.

DOMANOVITS, H., *et al.* Acute renal failure after successful cardiopulmonary resuscitation. **Intensive care medicine**, v. 27, n. 7, p. 1194-1199, 2001.

DRURY, D. R.; HENRY, J. P.; GOODMAN, J. The effects of continuous pressure breathing on kidney function. **The Journal of clinical investigation**, v. 26, n. 5, p. 945-951, 1947.

DURÃO JR, M. S., *et al.* Insuficiência renal aguda experimental e aspectos regeneradores. **Cruz J, Barros RB, Cruz HMM, coordenadores. Atualidades em nefrologia. São Paulo: Sarvier**, p. 191-210, 1998.

DWYER, J. P.; LEWIS, J. B. Nonproteinuric diabetic nephropathy: when diabetics don't read the textbook. **Medical Clinics**, v. 97, n. 1, p. 53-58, 2013.

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

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE ADMINISTRAÇÃO HOSPITALAR – FBAH. Prêmio FBAH, **Administração Hospital em 2º lugar - 2016**. Disponível em: <http://www.fbah.org.br/trabalhos/PREMIO_2016_2_LUGAR.pdf> Acesso em: 08 de fevereiro de 2018.

FERGUSON, M. A.; VAIDYA, V.S.; BONVENTRE, J. V. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. **Toxicology**, v. 245, n. 3, p. 182-193, 2008.

FERGUSON, M.A.; VAIDYA, V. S.; BONVENTRE, J. V. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. **Toxicology**, v. 245, n. 3, p. 182-193, 2008.

FINLAY, S., *et al.* Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. **Clinical medicine**, v. 13, n. 3, p. 233-238, 2013.

FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL – FTN 2010. **Rename 2010**. 2. ed. Brasília, 2010.

FUCHS, F.D; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 4.ed. **Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, 2010.

GOODMAN, L. S., *et al.* **Manual of Pharmacology and Therapeutics**. McGraw Hill Medical, 2008.

GUO, X.; NZERUE, C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 69, n. 4, p. 289-90, 293-4, 296-7 passim, 2002.

GURKAN, O. U., *et al.* Differential effects of mechanical ventilatory strategy on lung injury and systemic organ inflammation in mice. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 285, n. 3, p. L710-L718, 2003.

HAZLEWOOD, K. A., *et al.* Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination?. **The American journal of medicine**, v. 123, n. 2, p. 182. e1-182. e7, 2010.

HICKSON, L. J., *et al.* Predictors of outpatient kidney function recovery among patients who initiate hemodialysis in the hospital. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 65, n. 4, p. 592-602, 2015.

HOSTE, E. A. J; SCHURGERS, M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem?. **Critical care medicine**, v. 36, n. 4, p. S146-S151, 2008.

HOSTE, E. A.; KELLUM, J. A. Acute kidney dysfunction and the critically ill. **Minerva anesthesiologica**, v. 72, n. 3, p. 133-143, 2006.

JANUS, N., *et al.* Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. **British journal of cancer**, v. 103, n. 12, p. 1815, 2010.

JEFFRES, M. N., *et al.* A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. **Clinical therapeutics**, v. 29, n. 6, p. 1107-1115, 2007.

JUNIOR, R. J. E., *et al.* Causas e prognóstico da insuficiência renal aguda hospitalar em pacientes idosos. **Rev. Assoc. Med. Bras**, v. 46, n. 3, p. 212-17, 2000.

JÚNIOR, S., *et al.* Risk factors for death among critically ill patients with acute renal failure. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 124, n. 5, p. 257-263, 2006.

KALOYANIDES, G. J. Antibiotic-related nephrotoxicity. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association**, v. 9, p. 130-134, 1994.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. Farmacologia básica e clínica. 10ª edição. **Rio de Janeiro/RJ: Mcgraw-hill Interamericana**, 2010.

KELLER, F.; SCHRÖPPEL, B.; LUDWIG, U. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antimicrobial drug therapy in cancer patients with kidney dysfunction. **World journal of nephrology**, v. 4, n. 3, p. 330, 2015.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) ACUTE KIDNEY INJURY WORK GROUP. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Kidney Int Suppl**, v. 2, n. 1, p. 1-138, 2012.

KING, D. W.; SMITH, M. A. Proliferative responses observed following vancomycin treatment in renal proximal tubule epithelial cells. **Toxicology in Vitro**, v. 18, n. 6, p. 797-803, 2004.

KLEINBERG, M. What is the current and future status of conventional amphotericin B?. **International journal of antimicrobial agents**, v. 27, p. 12-16, 2006.

KOLLI, H., *et al.* Mild acute kidney injury is associated with increased mortality after cardiac surgery in patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m². **Renal failure**, v. 32, n. 9, p. 1066-1072, 2010.

KOVESDY, C. P.; FURTH, S.; ZOCCALI, C. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. **Nephrol Open J**, v. 2, n. 2, p. e3-e14, 2016.

KOYNER, J. L.; MURRAY, P. T. Mechanical ventilation and lung–kidney interactions. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 2, p. 562-570, 2008.

KRAMER, H. J., *et al.* Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 5, p. 1453-1459, 2006.

KUIPER, J. W., *et al.* Mechanical ventilation and acute renal failure. **Critical care medicine**, v. 33, n. 6, p. 1408-1415, 2005.

KUMAR, V. A., *et al.* Extended daily dialysis: a new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 36, n. 2, p. 294-300, 2000.

LAHOTI, A., *et al.* Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. **Cancer**, v. 116, n. 17, p. 4063-4068, 2010.

LANIADO-LABORÍN, R.; CABRALES-VARGAS, M. N. Amphotericin B: side effects and toxicity. **Revista iberoamericana de micología**, v. 26, n. 4, p. 223-227, 2009.

LAUNAY-VACHER, V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. In: **Seminars in nephrology**. WB Saunders, 2010. p. 548-556.

LAXER, R. M., *et al.* Malignant lymphoma presenting with nonoliguric renal failure. **Clinical pediatrics**, v. 22, n. 12, p. 819-821, 1983.

LEMKE, A.; KIDERLEN, A. F.; KAYSER, O. amphotericin B. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 68, n. 2, p. 151-162, 2005.

LEVEY, A S., *et al.* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of internal medicine**, v. 150, n. 9, p. 604-612, 2009.

LEVEY, A. S., *et al.* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. **Clinical chemistry**, v. 53, n. 4, p. 766-772, 2007.

LEVINE, D. P. Vancomycin: a history. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. Supplement_1, p. S5-S12, 2006.

LEVY, S. B.; MARSHALL, B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. **Nature medicine**, v. 10, n. 12, p. S122-129, 2004.

LEWINGTON, A. *et al.* **UK Renal Association. 2011.** Disponível em: <<http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/AcuteKidneyInjury.aspx>> Acesso em: 25 de outubro de 2017.

LEWIS, E. J., *et al.* The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 20, p. 1456-1462, 1993.

LEWIS, S. J.; MUELLER, B. A. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: "Enough But Not Too Much". **Journal of intensive care medicine**, v. 31, n. 3, p. 164-176, 2016.

LIANGOS, O., *et al.* Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. **Clinical journal of the American Society of Nephrology**, v. 1, n. 1, p. 43-51, 2006.

LIU, C., *et al.* Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. **Clinical infectious diseases**, v. 52, n. 3, p. e18-e55, 2011.

LOPES, J. A., *et al.* Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. **Critical Care**, v. 12, n. 4, p. R110, 2008.

LOPEZ-NOVOA, J. M., *et al.* New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. **Kidney international**, v. 79, n. 1, p. 33-45, 2011.

LOWRANCE, W. T., *et al.* CKD and the risk of incident cancer. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 25, n. 10, p. 2327-2334, 2014.

MACEDO, E. Biomarcadores na Injúria Renal Aguda. In: ABENSUR, H. Biomarcadores na Nefrologia. 2011. p. 19-32. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/pdf/biomarcadores.pdf>> Acesso em: 3 de novembro de 2018.

MALBRAIN, M. L., *et al.* Acute renal failure due to bilateral lymphomatous infiltrates. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (p-EN-NHL) of the kidneys: does it really exist?. **Clinical nephrology**, v. 42, n. 3, p. 163-169, 1994.

MARIN, N., *et al.* (Org.). Assistência farmacêutica para gerentes municipais. In: **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.

MARQUES, T. C., *et al.* Erros de administração de antimicrobianos identificados em estudo multicêntrico brasileiro. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 44, n. 2, p. 305-314, 2008.

MARTINEZ, E. O., *et al.* Determinants of early inadequate vancomycin concentrations during continuous infusion in septic patients. **International journal of antimicrobial agents**, v. 39, n. 4, p. 332-337, 2012.

MASTROIANNI, P.C., *et al.* Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 1, p. 163-170, 2009.

MATALOUN, S.E., *et al.* Incidence, risk factors and prognostic factors of acute renal failure in patients admitted to an intensive care unit. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 39, n. 10, p. 1339-1347, 2006.

MEHTA, R. L., *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical care**, v. 11, n. 2, p. R31, 2007.

MEHTA, R. L., *et al.* Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. **Kidney international**, v. 66, n. 4, p. 1613-1621, 2004.

MESA-ARANGO, A. C.; SCORZONI, L.; ZARAGOZA, O. It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug. **Frontiers in microbiology**, v. 3, p. 286, 2012.

MIZOI, C. S.; DEZOTI, C.; VATTIMO, M. F. F. Função renal de pacientes de unidade de terapia intensiva: creatinina plasmática e proteína carreadora do retinol urinário. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 4, p. 385-393, 2008.

MOHAMED, H., *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in surgical intensive care at University Hospital in Egypt. A prospective observational study. **Egyptian Journal of Anaesthesia**, v. 29, n. 4, p. 413-417, 2013.

MORAN, S. M.; MYERS, B. D. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. **Kidney international**, v. 27, n. 6, p. 928-937, 1985.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. Rio de Janeiro, 2010.

MURRAY, P. T. *et al.* A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 3, p. 864-868, 2008.

MUTO, C. A., *et al.* SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 24, n. 5, p. 362-386, 2003.

NATIONAL KIDNEY AND UROLOGIC DISEASES INFORMATION CLEARINGHOUSE – NKUDIC. **Kidney Disease Statistics for the United States**. NIH Publication n°. 12–3895, junho, 2012.

NAUGHTON, C. A. Drug-induced nephrotoxicity. **American family physician**, v. 78, n. 6, 2008.

NEU, H. C.; GOOTZ, T. D. Antimicrobial Chemotherapy. In: **Medical Microbiology**. 4ª edição. University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.

NISHIYAMA, P., *et al.* Experiência de farmacovigilância no Hospital Universitário Regional de Maringá, Estado do Paraná. **Acta Sci**, v. 24, n. 3, p. 749-55, 2002.

NOBLAT, A.C.B., *et al.* Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p. 42-45, 2011.

OKUNO, S. H., *et al.* Primary renal non-Hodgkin's lymphoma. An unusual extranodal site. **Cancer**, v. 75, n. 9, p. 2258-2261, 1995.

OLIVEIRA, J. P., CIPULLO, J. P., BURDMANN, E. A. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 21, n. 4, p. 444-452, 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. **Ginebra: Organización Mundial de la Salud**, 2004.

Organização Pan-Americana de Saúde (OPS). IVAMA, A. M. *et al.* **Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, p.24, 2002.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. **Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos**, 2004.

PANNU, N.; NADIM, M. K. An overview of drug-induced acute kidney injury. **Critical care medicine**, v. 36, n. 4, p. S216-S223, 2008.

PERAZELLA, M. A. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. **Kidney international**, v. 81, n. 12, p. 1172-1178, 2012.

PERAZELLA, M. A. Renal vulnerability to drug toxicity. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 7, p. 1275-1283, 2009.

PERES, L. A. B., *et al.* Biomarkers of acute kidney injury. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 35, n. 3, p. 229-236, 2013.

PÉREZ, C. Panel: Aspectos prácticos en la utilización de antimicrobianos. Medición de niveles plasmáticos. **Revista chilena de infectología**, v. 19, p. S33-S37, 2002.

PEREZ-VALDIVIESO, J. R., *et al.* Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study. **BMC nephrology**, v. 10, n. 1, p. 27, 2009.

PERSKY, L.; NEWMAN, A. J.; TUCKER, A. S. Urologic manifestations of childhood leukemia. **The Journal of urology**, v. 107, n. 6, p. 1073-1077, 1972.

PFAFFENBACH, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.48, p.237-241, 2002.

PICCINNI, P., *et al.* Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). **Minerva anesthesiologica**, v. 77, n. 11, p. 1072, 2011.

PIEDRAS A. L. R.; LÓPEZ E. H. G. Therapeutic drug monitoring of Vancomycin. **Proc. West. Pharmacologic Soc.** v. 52, p. 21-23, 2009.

PILL, M. W., *et al.* Suspected acute interstitial nephritis induced by piperacillin-tazobactam. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 17, n. 1, p. 166-169, 1997.

PINTO, P. S., *et al.* Insuficiência renal aguda nefrotóxica: prevalência, evolução clínica e desfecho. **J. bras. nefrol**, v. 31, n. 3, p. 183-189, 2009.

PLATAKI, M., *et al.* Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: an observational cohort study. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 7, p. 1744-1751, 2011.

PONCE, D., *et al.* Injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva: estudo prospectivo sobre a incidência, fatores de risco e mortalidade. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 23, n. 3, p. 321-6, 2011.

PRAKASH, J., *et al.* Acute renal failure in intensive care unit. **JAPI**, v. 54, p. 784-788, 2006.

PRESLASKI, C. R., *et al.* Pharmacist contributions as members of the multidisciplinary ICU team. **Chest**, v. 144, n. 5, p. 1687-1695, 2013.

QUEIROZ, R. H. C., *et al.* Simultaneous HPLC analysis of tricyclic antidepressants and metabolites in plasma samples. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 70, n. 2, p. 181-186, 1995.

RANGE, H. P., *et al.* **Farmacologia**. 7ª edição. Rio de Janeiro, 2012.

RISSATO, M.A.R. Eventos adversos relacionados a medicamentos no contexto hospitalar: revisão de literatura. Dissertação de Mestrado. **Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo**, p.0142 2005.

ROBERTS, J. A.; LIPMAN, J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. **Critical care medicine**, v. 37, n. 3, p. 840-851, 2009.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 14, p. 237-263, 1998.

RUSSO, J. I. S. Nefrotoxicidade induzida por fármacos: caracterização da realidade hospitalar, medidas preventivas e oportunidades de intervenção. Dissertação de Mestrado. **Faculdade de Farmácia. Universidade de Lisboa**. 2013.

RYBAK, M., *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 66, n. 1, p. 82-98, 2009.

SÁEZ-LLORENS, X., *et al.* Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 19, n. 3, p. 200-206, 2000.

SANTELL, J. P., *et al.* Medication errors: experience of the United States Pharmacopeia (USP) MEDMARX reporting system. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 43, n. 7, p. 760-767, 2003.

SANTOS, E. R.; MATOS, J. D. Perfil epidemiológico dos pacientes com injúria renal aguda em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 37, n. 4, 2008.

SANTOS, E. S.; MARINHO, C. M. S. Principais causas de insuficiência renal aguda em unidades de terapia intensiva: intervenção de enfermagem. **Revista de Enfermagem Referência**, n. 9, p. 181-189, 2013.

SANTOS, N. Y., *et al.* Estudo prospectivo observacional sobre a incidência de Injúria Renal Aguda em Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, n. 3, p. 206-211, 2009.

SCHOR, N.; BOIM, M. A.; SANTOS, O. F. P. Insuficiência renal aguda: fisiopatologia clínica e Tratamento. 4ª ed. **São Paulo (SP): Sarvier**, 1997.

SCHRIER, R. W., *et al.* Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. **The Journal of clinical investigation**, v. 114, n. 1, p. 5-14, 2004.

SLUTSKY, A. S.; TREMBLAY, L. N. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor?. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 157, n. 6, p. 1721-1725, 1998.

SOLIMAN, H. M.; MÉLOT, C.; VINCENT, J.-L. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. **British journal of anaesthesia**, v. 87, n. 2, p. 186-192, 2001.

SONI, S. S. *et al.* NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. **International urology and nephrology**, v. 42, n. 1, p. 141-150, 2010.

SOUSA, I. C. V. Incidência e estratificação de lesão renal aguda em doentes internados nas unidades de cuidados intensivos: comparação das classificações Rife e Akin. Dissertação mestrado em Medicina. **Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto**. 2014.

SOUZA, M. L., *et al.* Incidência de insuficiência renal aguda e crônica como complicações de pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva. **ConScientiae Saúde**, v. 9, n. 3, p. 456-461, 2010.

STOFFEL, T. J.; NESBIT, M. E.; LEVITT, S. H. The role of radiotherapy in renal involvement in acute childhood leukemia. **Radiology**, v. 117, n. 3, p. 687-694, 1975.

SURYADEVARA, M., *et al.* Inappropriate vancomycin therapeutic drug monitoring in hospitalized pediatric patients increases pediatric trauma and hospital costs. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 17, n. 2, p. 159-165, 2012.

TABER, S. S.; MUELLER, B. A. Drug-associated renal dysfunction. **Critical care clinics**, v. 22, n. 2, p. 357-374, 2006.

TAVARES, W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. **São Paulo: Atheneu**, 1990.

TENOVER, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. **The American journal of medicine**, v. 119, n. 6, p. S3-S10, 2006.

THOMAS, A. A., *et al.* Acute kidney injury: novel biomarkers and potential utility for patient care in urology. **Urology**, v. 77, n. 1, p. 5-11, 2011.

TUNE, B. M. Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: mechanisms and strategies for prevention. **Pediatric Nephrology**, v. 11, n. 6, p. 768-772, 1997.

UCHINO, S., *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. **Jama**, v. 294, n. 7, p. 813-818, 2005.

ULLMANN, A. J., *et al.* Prospective study of amphotericin B formulations in immunocompromised patients in 4 European countries. **Clinical Infectious Diseases**, v. 43, n. 4, p. e29-e38, 2006.

VARALLO, F. R., *et al.* Adverse drug reaction as cause of hospital admission of elderly people: a pilot study. **Lat. Am. J. Pharm**, v. 30, n. 2, p. 347-53, 2011a.

VARALLO, F. R., *et al.* Safety assessment of potentially inappropriate medications (PIM) use in older people and the factors associated with hospital admission. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, p. 283-290, 2011b.

VIDAL, L., *et al.* Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. **Bmj**, v. 331, n. 7511, p. 263, 2005.

WAHRHAFTIG, K. M.; CORREIA, L. C. L.; SOUZA, C. A. M. Classificação de RIFLE: análise prospectiva da associação com mortalidade em pacientes críticos. **J. bras. nefrol**, v. 34, n. 4, p. 369-377, 2012.

WALSH, C., *et al.* Antibiotics: actions, origins, resistance. **American Society for Microbiology (ASM): Washington**, 2003.

WANG, H. E., *et al.* Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. **American journal of nephrology**, v. 35, n. 4, p. 349-355, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Patient safety: a global priority. **Bull World Health Organ.** 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. WHO, **Geneva**, p.48, 2002.

YE, Z.-K.; TANG, H.-L.; ZHAI, S.-D. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 8, n. 10, p. e77169, 2013.

ZACHARIAS, M., *et al.* Interventions for protecting renal function in the perioperative period. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2013.

ANEXOS

**ANEXO A - Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto
Esperança de Ensino Superior (CEP/IESPES).**

(Continua)

**INSTITUTO ESPERANÇA DE
ENSINO SUPERIOR / IESPES**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS SOB EXPOSIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL DO OESTE DO PARÁ

Pesquisador: HIAGO SOUSA PINHEIRO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 91160418.8.0000.8070

Instituição Proponente: Universidade Federal do Oeste do Pará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.902.838

Apresentação do Projeto:

O projeto "LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS SOB EXPOSIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL DO OESTE DO PARÁ" propõem um estudo de coorte prospectivo e observacional cujo desfecho de interesse é a ocorrência de Lesão Renal Aguda, em pacientes internados em um hospital público de Santarém – Pará, no intervalo de tempo entre junho e setembro de 2018. Serão incluídos na pesquisa os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com tempo de permanência maior que 48 horas, que não apresentam histórico ou qualquer registro de doença renal no momento da admissão e esteja sob exposição, no mínimo de um, dos cinco antimicrobianos nefrotóxicos mais utilizados no hospital. Serão excluídos pacientes com tempo de internação hospitalar inferior a dois dias, transferidos para outras instituições e aqueles com histórico ou qualquer registro de doença renal, submetidos ou não a TRS.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

* Avaliar a incidência de lesão renal aguda em pacientes internados sob exposição de antimicrobianos nefrotóxicos no Hospital Regional do Baixo Amazonas (HRBA).

Objetivos específicos

Endereço: AV. DEPUTADO ICOARACI NUNES, 3344

Bairro: CARANAZAL

CEP: 68.040-100

UF: PA

Município: SANTAREM

Telefone: (93)3529-1763

E-mail: cep@iespes.edu.br

(Continua)

**INSTITUTO ESPERANÇA DE
ENSINO SUPERIOR / IESPES**



Continuação do Parecer: 2.902.838

- * Analisar o perfil dos pacientes que evoluem com lesão renal aguda durante o tratamento no ambiente hospitalar.
- * Investigar a ocorrência de lesão renal aguda em pacientes internados no HRBA e que fazem uso de antimicrobianos considerados nefrotóxicos.
- * Analisar fatores de risco predisponentes e identificar os fármacos prescritos com potencial de promover nefrotoxicidade.
- * Determinar as concentrações plasmáticas de Vancomicina nos pacientes classificados com lesão renal aguda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios descritos de forma adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa apresenta alinhamento adequado entre temática, objetivos e metodologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE descrito de acordo com a necessidade da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1136857.pdf	12/09/2018 12:55:27		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	12/09/2018 12:49:53	HIAGO SOUSA PINHEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/09/2018 12:49:16	HIAGO SOUSA PINHEIRO	Aceito
Outros	TCUD.jpg	21/06/2018 18:41:57	HIAGO SOUSA PINHEIRO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA.pdf	30/05/2018 11:57:42	HIAGO SOUSA PINHEIRO	Aceito
Outros	ACEITE.pdf	30/05/2018 11:54:55	HIAGO SOUSA PINHEIRO	Aceito

Endereço: AV. DEPUTADO ICOARACI NUNES, 3344

Bairro: CARANAZAL

CEP: 68.040-100

UF: PA

Município: SANTAREM

Telefone: (93)3529-1763

E-mail: cep@iespes.edu.br

(Conclusão)

INSTITUTO ESPERANÇA DE
ENSINO SUPERIOR / IESPES



Continuação do Parecer: 2.902.838

Outros	PROTOCOLO.pdf	30/05/2018 09:32:07	HIAGO SOUSA PINHEIRO	Aceito
--------	---------------	------------------------	-------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SANTAREM, 19 de Setembro de 2018

Assinado por:

Daniel Berretta Moreira Alves
(Coordenador(a))

Endereço: AV. DEPUTADO ICOARACI NUNES, 3344

Bairro: CARANAZAL

CEP: 68.040-100

UF: PA

Município: SANTAREM

Telefone: (93)3529-1763

E-mail: cep@iespes.edu.br

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).**(Continua)****PROJETO: LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS SOB EXPOSIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL DO OESTE DO PARÁ****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Estamos realizando essa pesquisa para avaliar a incidência de lesão renal aguda em pacientes internados sob exposição de antimicrobianos no Hospital Regional do Baixo Amazonas. Esse estudo tem como objetivos analisar o perfil dos pacientes que evoluem com lesão renal aguda durante o tratamento no ambiente hospitalar, os fatores de risco predisponentes e identificar os medicamentos prescritos que podem causar complicações renais e determinar as concentrações plasmáticas de Vancomicina nos pacientes classificados com lesão renal aguda.

Convidamos você a participar dessa pesquisa que envolverá o acompanhamento da sua internação até o momento de sua alta hospitalar. Se você concordar em participar da pesquisa, seu prontuário será revisado para procurarmos informações sobre suas doenças, exames laboratoriais, função renal e uso de medicamentos. Será feita uma entrevista inicial sobre alguns dados pessoais e também monitoramento da concentração sanguínea do antibiótico vancomicina se você estiver utilizando este medicamento em seu tratamento. O monitoramento será feito através de duas coletas de amostras de sangue venoso antes e após a administração do medicamento. Todo este material será enviado ao Laboratório de Farmacologia da Universidade Federal do Oeste do Pará para dar continuidade no estudo da determinação das concentrações plasmáticas de vancomicina.

Nesse estudo, não serão realizadas quaisquer intervenções que possam interferir em seus cuidados de saúde. Assim, os riscos dos procedimentos dessa pesquisa são mínimos e podem estar relacionados a algum incômodo durante a realização da entrevista e com a coleta de sangue se estiver recebendo o medicamento vancomicina, ainda que raros e passageiros, como dor, hematoma, ou outro desconforto no local da coleta e raramente desmaio ou infecções no local de punção podem ocorrer. Cuidados serão tomados para minimizar esses riscos e quaisquer desconfortos, propõe-se coletar as informações necessárias em momentos oportuno, de forma breve e objetiva, buscando gerar mínimo de incômodo e evitando constrangimentos aos envolvidos e no procedimento das coletas será feito de forma estéril, com material descartável e por profissionais altamente treinados.

Sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar dele, ou desistência, não envolverá penalidade ou perda do atendimento ao qual você tem direito. Você poderá desistir de participar em qualquer momento da pesquisa. Essa pesquisa não envolve nenhum procedimento específico que possa interferir na assistência oferecida pelo hospital. Se você desenvolver lesão renal aguda, seu estado de saúde será devidamente avaliado e você será encaminhado para receber a assistência necessária.

É possível que você venha a se beneficiar diretamente com os resultados desse projeto, mas certamente contribuirá para que novos pacientes se beneficiem no futuro. Este estudo poderá contribuir na avaliação da incidência de lesão renal aguda em pacientes internados e para a melhoria do cuidado que envolve a identificação precoce e tratamento da alteração renal induzida por fármacos prescritos com potencial de promover complicações renais.

Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidenciais. Apenas os pesquisadores e, algumas vezes, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Esperança de Ensino Superior (IESPES), poderão ter acesso aos dados. Os resultados desse estudo serão publicados e/ou apresentados em encontros científicos, sendo que, em qualquer publicação, seu nome não será revelado.

(Conclusão)



PROJETO: LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS SOB EXPOSIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL DO OESTE DO PARÁ

Acredito ter sido suficientemente informado (a) a respeito das informações que foram repassadas para mim, explicando a respeito do estudo “Lesão renal aguda em pacientes internados sob exposição de antimicrobianos em um hospital do oeste do Pará”.

Eu conversei com o pesquisador sobre minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que tenho garantia do acesso ao meu tratamento. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou do meu atendimento neste serviço.

Eu, _____, abaixo assinado, dou meu consentimento em participar do estudo “Lesão renal aguda em pacientes internados sob exposição de antimicrobianos em um hospital do oeste do Pará”, após ser informado (a) sobre a pesquisa, ter entendido todos os procedimentos e tirado todas as minhas dúvidas. Esse documento foi assinado em duas vias de igual teor e estou ciente que receberei uma via deste documento.

Paciente ou Responsável

Pesquisador

Santarém, _____ de _____ de 2018.

Durante o estudo, caso você tenha alguma dúvida sobre os procedimentos dessa pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador:

Hiago Pinheiro – (93) 991618168

Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA), Laboratório de Farmacologia Experimental: Rua Vera Paz, s/n (Unidade Tapajós), Bairro Salé. CEP 68 035-110 Santarém-PA

Em caso de dúvidas sobre aspectos éticos, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Esperança de Ensino Superior / IESPES:

Endereço: Av. Deputado Icoaraci Nunes, 3344. Bairro do Caranazal. CEP: 68 040-100 Santarém-PA.
Telefone: (93) 3529-1763

APÊNDICE B - Protocolo de pesquisa para a coleta de dados.

(Continua)



PROJETO: LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS SOB EXPOSIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL DO OESTE DO PARÁ

PROTOCOLO DE PESQUISA

ETIQUETA
DO
PACIENTE

1- Setor de origem: (1) UTI Adulto (2) Clínica Oncológica
(3) Clínica Médica (4) Clínica Cirúrgica

2- Causa de internação (CID-10): _____

3- Data de acompanhamento: Início: ___/___/___ Término/Alta: ___/___/___

4- Preenchimento de critérios de inclusão/exclusão:

4.1 Idade inferior 18 anos (1) Não (2) Sim

4.2 Histórico ou qualquer registro de doença renal (1) Não (2) Sim

4.3 Tempo de antibioticoterapia inferior a 5 dias (1) Não (2) Sim

4.4 Recusa na participação (1) Não (2) Sim (3) NA

4.5 Utilização de antimicrobianos (1) Vancomicina (2) Tazocin (3) Ceftriaxona
(4) Ciprofloxacino (5) Cefepime (6) Anfotericina B
(7) Gentamicina (8) Amicacina

5 - Informações da Prescrição médica:
Nº Medicamentos Prescritos: _____ Nº S/N _____

ATB (conforme item 4.5)	D0 (1ª dose)	Posologia	Tempo de tratamento	Intervenção (1) Não (2) Sim	Observação
	___/___ as ___: h				
	___/___ as ___: h				
	___/___ as ___: h				
	___/___ as ___: h				
	___/___ as ___: h				

6- Presença de comorbidades na admissão: (1) Diabetes (2) Hipertensão Arterial (3) Doenças cardíacas (4) Neoplasia (5) Nenhuma (6) Outros: _____

7- Cor da pele (autodeclarada): (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena
Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

8- Características durante tratamento:

Paciente sedado (1) Não (2) Sim Ventilação mecânica (1) Não (2) Sim

Tratamento quimioterápico (1) Não (2) Sim Sepses (1) Não (2) Sim

Procedimento cirúrgico (1) Não (2) Sim, _____

9- Motivo de exclusão após início da pesquisa: (1) Desistência (2) Transferência de hospital
(3) Óbito (4) Alteração de Antimicrobiano, _____ (5) Outros: _____

(Conclusão)



PROJETO: LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS SOB EXPOSIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL DO OESTE DO PARÁ

10- Critério utilizado para diagnóstico: (1) Creatinina sérica (2) Diurese (3) NA

11- Variáveis laboratoriais:

	1° /	2° /	3° /	4° /	5° /
Creatina sérica (mg/dL)					
TFG estimado (CKD-EPI)					
Ureia (mg/dL)					
Sódio (mmol/L)					
Potássio (mmol/L)					
Magnésio (mmol/L)					
Débito urinário (mL)					

12- Preciou fazer uso de TRS: (1) Não (2) Sim

13- Lesão Renal Aguda: (1) Não (2) Sim

Estádio	Critérios associados à creatinina sérica (Cr Sérica)	Critérios associados ao débito urinário
1	Aumento $26 \mu\text{mol/L}$ ou Aumento ≥ 1.5 a $1.9 \times$ Cr Sérica de referência	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ durante mais de 6 h consecutivas
2	Aumento ≥ 2 a $2.9 \times$ Cr Sérica de referência	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ durante mais de 12 h
3	Aumento $\geq 3 \times$ Cr Sérica de referência ou Aumento $\geq 4 \text{ mg/dl}$ ($354 \mu\text{mol/L}$) ou Início de Terapia de Substituição da Função Renal (TSFR)	$< 0.3 \text{ ml/kg/h}$ durante mais de 24 h ou anúria durante mais de 12 h

14- Coleta de sangue em pacientes com tratamento com Vancomicina:

	VALE		Observação
	Data	Hora	
Coleta	___/___/___	___:___	
2ª opção de coleta	___/___/___	___:___	

Intervalo terapêutico	Hora da coleta no VALE
12/12h	30 min antes da 4ª dose (2ª opção antes da 5ª dose)
8/8h	30 min antes da 5ª dose (2ª opção antes da 6ª dose)
6/6h	30 min antes da 6ª dose (2ª opção antes da 7ª dose)
24/24h	48h após a 1ª dose (2ª opção 30 min antes da 3ª dose)

15- Outras Informações:

Responsável pelos registros dos dados: _____ Data: ___/___/___