

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA**

**DANIELLY BOTELHO SOARES**

**FATORES ASSOCIADOS À LESÃO RENAL AGUDA EM UMA  
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL PÚBLICO EM  
BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS**

**BELO HORIZONTE  
2015**

**DANIELLY BOTELHO SOARES**

**FATORES ASSOCIADOS À LESÃO RENAL AGUDA EM UMA  
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL PÚBLICO EM  
BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Auxiliadora Parreiras Martins.

Co-orientador: Prof.<sup>o</sup> Dr. Fernando Antônio Botoni

**BELO HORIZONTE  
2015**

S676f Soares, Danielly Botelho.  
Fatores associados à lesão renal aguda em uma unidade de terapia intensiva de um hospital público em Belo Horizonte / Danielly Botelho Soares. – 2015.  
105 f. : il.

Orientadora: Maria Auxiliadora Parreiras Martins.  
Coorientador: Fernando Antônio Botoni.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Rins – Doenças – Teses. 2. Doenças e desordens renais agudas – Teses. 3. Lesão renal aguda – Teses. 4. Unidade de terapia intensiva – Teses. 5. Quimioterapia – Teses. 6. Toxicidade – Teses. I. Martins, Maria Auxiliadora Parreiras. II. Botoni, Fernando Antônio. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.614



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA  
FARMACEUTICA

**UFMG**

## FOLHA DE APROVAÇÃO

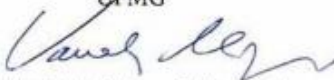
**Perfil de utilização de medicamentos e fatores associados à lesão renal aguda em unidade de terapia intensiva: estudo de coorte prospectivo.**

### **DANIELLY BOTELHO SOARES**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACEUTICA.

Aprovada em 29 de junho de 2015, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Maria Auxiliadora Parreiras Martins - Orientadora  
UFMG

  
Prof. Vandack Alencar Nobre Junior  
UFMG

  
Prof. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua  
UFMG

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por me proteger e conduzir meus passos sempre aos melhores caminhos.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e por confiarem nas minhas escolhas. Não só agradeço, mas dedico essa conquista a vocês, que dão sentido à minha vida!

Aos meus irmãos, Júnior e Marcelly, e a minha amiga-irmã Karol, por acreditarem em mim, pelo carinho e alegria que tornaram mais leves todas as dificuldades.

À minha migs Deborah, sempre presente me acalmando e “enchendo a minha alma daquilo que outrora eu deixei de acreditar”. Muito obrigada pela sua amizade!

Às minhas amigas Bruna e Dayara, exorbitantes que sempre estarão comigo; à Laíse companheira desde a seleção no mestrado, obrigada pelo riso fácil e por estar comigo “chorando pitangas”; e a todos os amigos que me acompanharam, me incentivaram e se fizeram presentes com carinho e cumplicidade.

À professora Dra. Maria Auxiliadora, pela sua orientação, por todos os ensinamentos e pela confiança depositada para a realização deste trabalho.

Ao professor Dr. Botoni, sempre solícito, pela sua colaboração e direcionamento, mesmo à distância.

Às alunas e futuras colegas farmacêuticas, que contribuíram com tanto empenho na coleta de dados e operacionalização deste trabalho: Flávia, Gabriela, Isadora, Millena, Raíssa e Stephanie.

Às minhas queridas, Mariana Linhares e Mariana Gonzaga, que mesmo de longe, me orientam e me servem de inspiração na busca pelo melhor dentro da nossa profissão.

À Juliana Mambrini, pela disponibilidade e auxílio na realização das análises estatísticas.

À Lorena, ao Dr. Willians e à toda equipe do HRTN, obrigada a todos que de alguma forma auxiliaram durante a coleta dos dados.

À professora Milena Marcolino e Adriano Max, pelas valiosas sugestões no exame de qualificação.

Ao PPGMAF e à UFMG, que possibilitaram a realização do mestrado.

## RESUMO

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação bem reconhecida em pacientes hospitalizados e doentes críticos e está associada a um aumento significativo da morbidade, mortalidade e despesas com cuidados de saúde. No contexto das unidades de terapia intensiva (UTI), a causa da LRA é comumente associada a múltiplos fatores, dentre os quais o uso de medicamentos com potencial nefrotóxico é frequentemente ignorado. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo avaliando a ocorrência de LRA, como desfecho primário, em pacientes internados em UTI de um hospital de ensino em Belo Horizonte- MG. Foram avaliados para potencial elegibilidade, pacientes adultos com tempo de permanência na UTI maior que 24 horas e internação hospitalar inferior ou igual a sete dias e que não apresentaram alteração da função renal, no momento da internação na UTI. Realizou-se a coleta de dados no período de outubro de 2014 a fevereiro de 2015. Foram estudados 122 pacientes, sendo a maioria proveniente da clínica cirúrgica (46,7%). Identificou-se média de  $22,0 \pm 9,4$  medicamentos prescritos, variando de 2 a 24 fármacos com potencial nefrotóxico, por paciente. Houve necessidade de ventilação mecânica em 67,2% dos pacientes e de pelo menos um fármaco vasoativo em 68% dos casos. Dos pacientes acompanhados, 29 (23,8%) desenvolveram LRA, dos quais 10 requereram hemodiálise, sete chegaram ao estágio 3 de LRA e sete foram encaminhados para tratamento complementar após alta da UTI. Foram a óbito 11 (9%) pacientes, dos quais sete tinham desenvolvido LRA. A análise bivariada mostrou que a idade ( $p = 0,006$ ) e escore APACHE II ( $p = 0,001$ ) tiveram medianas mais elevadas entre os pacientes que desenvolveram LRA em comparação com os que não desenvolveram LRA. Na regressão logística, o número de medicamentos (OR: 1,15; IC 95%: 1,05 – 1,27), independentemente do seu potencial nefrotóxico, demonstrou estar associado ao desenvolvimento de LRA. A compreensão dos fatores associados à ocorrência de LRA em pacientes internados em UTI é de grande relevância e, além de reforçar a importância da atuação do farmacêutico no cuidado de pacientes críticos, serve de subsídio para a identificação precoce da disfunção renal induzida por medicamentos, propiciando a prevenção e o manejo adequado desses pacientes.

**Palavras chave:** Lesão renal aguda, Unidade de terapia intensiva, Quimioterapia, Toxicidade

## ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a well recognized complication in hospitalized and critically ill patients. It is associated with a significant increase in morbidity, mortality and health care costs. In intensive care units (ICU), the cause of AKI is commonly associated with multiple factors, among which the use of potentially nephrotoxic drugs is often neglected as a preventable cause of AKI. This is a prospective cohort study that evaluated the AKI as a primary outcome in ICU patients at a teaching hospital in Belo Horizonte, Brazil. Adult patients with ICU length of stay greater than 24 hours and hospital stay lower or equal to 7 days were evaluated for potential eligibility. Patients should not present any change on kidney function at the time of ICU admission. Data collection was performed from October 2014 to February 2015, including 122 patients, mostly originated from the surgical department (46.7%). An average of  $22.0 \pm 9.4$  drugs was prescribed and from 2 to 24 potentially nephrotoxic drugs were used per patient. Mechanical ventilation was required for 67.2% of patients and at least one vasoactive drug was used in 68.0% of cases. An incidence of AKI was observed in 23.8% of patients, among them 10 required dialysis, seven reached the third stage of AKI and seven were referred to additional treatment after ICU discharge. Eleven (9%) patients died and seven of them developed AKI. The bivariate analysis showed that age ( $p = 0.006$ ) and APACHE II score ( $p = 0.001$ ) had higher median among patients who developed AKI compared to those who did not develop AKI. In the logistic regression, the number of medications (OR: 1.15; 95% CI: 1.05 to 1.27) presented a statistically significant correlation with the development of AKI. Understanding the factors associated with the occurrence of AKI in ICU patients is of great importance. Besides, the importance of pharmacists' role in the care of critically ill patients helps early identification of renal dysfunction induced by drugs, providing the prevention and appropriate management of these patients.

**Key words:** Acute Kidney Injury, Intensive Care Unit, Drug therapy, Toxicity

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Visão geral para LRA, DRC e DRA.....	18
Figura 2 – Modelo Conceitual para LRA.....	20
Figura 3 – Esquema de classificação RIFLE.....	22
Quadro 1 – Classificação dos principais agentes nefrotóxicos causadores de LRA induzida por medicamentos, de acordo com mecanismo da lesão renal .....	28
Figura 4 – Equação CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).....	34
Figura 5 – Fluxograma de triagem para avaliação dos critérios de elegibilidade, Belo Horizonte (MG), 2015.....	39
Figura 6 – Representação SCr e TFG quando LRA ausente ou presente, Belo Horizonte (MG), 2015 .....	45
Figura 7 – Probabilidade de desenvolvimento de LRA em relação ao número de medicamentos utilizados em pacientes internados em UTI de um hospital de ensino, Belo Horizonte-MG, 2015 (n = 122) .....	50



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Definições adotadas pelo <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> (KDIGO) (2012) .....	18
Tabela 2 – Sistema de classificação/estadiamento para Lesão Renal Aguda, de acordo com os critérios da <i>Acute Kidney Injury Network</i> (AKIN) (2007) .....	22
Tabela 3 – Caracterização sociodemográfica dos pacientes internados em UTI de um hospital de ensino, Belo Horizonte (MG), 2015 (n = 122) .....	40
Tabela 4 – Tempo de permanência na UTI da população estudada, Belo Horizonte (MG), 2015 (n = 122) .....	41
Tabela 5 – Principais grupos anatômicos observados de acordo com o primeiro nível de classificação ATC, Belo Horizonte (MG), 2015 .....	42
Tabela 6 – Principais grupos anatômicos, farmacológicos e terapêuticos observados de acordo com o primeiro e segundo nível de classificação ATC, Belo Horizonte (MG), 2015.....	43
Tabela 7 – Desfecho dos pacientes internados em UTI de um hospital de ensino que desenvolveram LRA, Belo Horizonte-MG, 2015 (n = 29).....	46
Tabela 8 – Análise bivariada do desenvolvimento de LRA e as variáveis sociodemográficas, dados clínicos e utilização de medicamentos entre os pacientes internados em UTI de um hospital de ensino, Belo Horizonte-MG, 2015 (n = 122) .....	47
Tabela 9 – Fatores associados ao desenvolvimento de LRA em pacientes internados em UTI de um hospital de ensino, Belo Horizonte-MG, 2015 (n = 122) .....	49

## LISTA DE ANEXOS

ANEXO A - Apreciação do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital Risoleta Tolentino Neves (NEPE/HRTN).....	73
ANEXO B - Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG).....	75
ANEXO C - Certificado de apresentação do trabalho “Estudo comparativo sobre nefrotoxicidade e recomendações de manejo de dose de medicamentos citadas por quatro fontes da literatura” no 11º Congresso Mineiro de Nefrologia, Ouro Preto, 2015.....	76
ANEXO D - Certificado de submissão do trabalho “Drug Utilization Patterns and Factors Associated with Acute Kidney Injury in an Intensive Care Unit at a Brazilian Public Hospital – a Prospective Cohort Study”, Kidney Week 2015, San Diego, 2015.....	77

## LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A - Protocolo de pesquisa para coleta de dados da população estudada, Belo Horizonte-MG, 2015. ....	79
APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), Belo Horizonte-MG, 2015. ....	84
APÊNDICE C - Lista de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, Belo Horizonte-MG, 2015. ....	86
APÊNDICE D - Grupos anatômicos, farmacológicos, terapêuticos e químicos observados de acordo com o primeiro, segundo e terceiro nível de classificação ATC, Belo Horizonte (MG), 2015. ....	87
APÊNDICE E - Artigo publicado na revista <i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i> (ISSN 1660-460). ....	90

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADQI – *Acute Dialysis Quality Initiative*

AINEs – Anti- inflamatórios não-esteroides;

AKIN – *Acute Kidney Injury Network*

APACHE II – *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical*

CID 10 – Sistema de Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas

Relacionados à Saúde

CKD-EPI – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

COEP/UFMG – Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

DRA – Doenças e distúrbios renais agudas

DRC – Doença renal crônica

DRNC – Doença renal não conhecida

FTN – Formulário Terapêutico Nacional

HRTN – Hospital Risoleta Tolentino Neves

IC – Intervalo de confiança

IDMS/CG – Espectrometria de massa por diluição de isótopos/ Cromatografia gasosa

iECA – Inibidores da enzima conversora da angiotensina

IL-18 – Interleucina -18

IRA – Insuficiência renal aguda

KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

KIM-1 – Molécula de injúria renal-1

LRA – Lesão renal aguda

MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*

NEPE/HRTN – Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital Risoleta Tolentino Neves

NGAL– Lipocaína associada à gelatinase neutrofílica

NIDDK – *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*

NIST – *National Institute of Standards and Technology*

NKDEP – *National Kidney Disease Education Program*

NKUDIC – *National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse*

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – Odds Ratio

RAM – Reações adversas a medicamentos

*RIFLE – Risk, Injury, Failure, Loss e End-Stage*

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

S<sub>Cr</sub> – Creatinina sérica

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de consentimento livre esclarecido

TFG – Taxa de filtração glomerular

TRS – Terapia renal substitutiva

UTI – Unidade de terapia intensiva

$\chi^2$  – Qui-Quadrado de Pearson

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	14
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	16
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	17
<b>3.1</b>	<b>Doença renal</b>	17
<b>3.2</b>	<b>Lesão Renal Aguda</b>	19
3.2.1	<i>Modelo conceitual</i>	19
3.2.2	<i>Diagnóstico e estadiamento</i>	21
<b>3.3</b>	<b>Lesão renal aguda em pacientes críticos</b>	24
<b>3.5</b>	<b>Nefrotoxicidade por medicamentos</b>	25
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b>	30
<b>4.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	30
<b>4.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	30
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	31
<b>5.1</b>	<b>Delineamento e população em estudo</b>	31
<b>5.2</b>	<b>Local do estudo</b>	32
<b>5.3</b>	<b>Coleta de dados</b>	32
<b>5.4</b>	<b>Variáveis do estudo</b>	33
5.4.1	<i>Caracterização sociodemográfica</i>	33
5.4.2	<i>Caracterização clínica</i>	33
<b>5.5</b>	<b>Avaliação da função renal e identificação da lesão renal aguda</b>	34
<b>5.6</b>	<b>Perfil de utilização de medicamentos</b>	35
5.6.1	<i>Descrição dos medicamentos de acordo com o Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>	35
5.6.2	<i>Identificação de fármacos potencialmente nefrotóxicos e comparação entre fontes da literatura</i>	35
5.6.3	<i>Identificação de fármacos vasoativos</i>	36
<b>5.7</b>	<b>Análise estatística</b>	37
<b>5.8</b>	<b>Aspectos éticos</b>	37
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b>	39
<b>6.1</b>	<b>Perfil sócio demográfico da amostra</b>	39
<b>6.2</b>	<b>Perfil clínico da amostra</b>	40
<b>6.3</b>	<b>Perfil de utilização de medicamentos</b>	41

6.3.1	<i>Identificação de fármacos potencialmente nefrotóxicos e comparação entre fontes da literatura</i> .....	41
6.3.2	<i>Descrição dos medicamentos de acordo com o Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> .....	41
<b>6.4</b>	<b>Avaliação da função renal e identificação da lesão renal aguda</b> .....	<b>45</b>
<b>6.5</b>	<b>Análise bivariada</b> .....	<b>46</b>
<b>6.6</b>	<b>Regressão logística</b> .....	<b>49</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>51</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>64</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>72</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>78</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças renais estão entre as causas mais importantes de óbito e de incapacidade em diversos países do mundo (GUYTON; HALL, 2006). Neste contexto, a insuficiência renal aguda (IRA) é um distúrbio complexo em que ocorre uma variedade de alterações, com manifestações clínicas que variam de uma elevação mínima da creatinina sérica ( $S_{Cr}$ ) à insuficiência renal anúrica, sendo frequentemente subdiagnosticada e associada à consequências graves (MEHTA *et al.*, 2007).

A lesão renal aguda (LRA) refere-se a um declínio súbito da função renal, causando perturbações nos fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-base devido a uma perda na depuração de pequenos solutos e redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (DENNEN; DOUGLAS; ANDERSON, 2010). A falta de uma definição universalmente reconhecida tem colocado uma limitação significativa aos esforços da pesquisa com foco na IRA, com isso, recentemente, o grupo multidisciplinar internacional *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) propôs o termo LRA para se referir a todo o espectro da IRA, reconhecendo que um declínio agudo da função renal é comumente secundário a uma lesão que provoca alterações funcionais ou estruturais nos rins (MEHTA *et al.*, 2007).

A incidência de LRA varia de acordo com a população estudada e critérios de diagnóstico utilizados (GARCÍA; HITO; ARIZA, 2013). Dados mostram que a LRA ocorre em aproximadamente 7% dos pacientes hospitalizados e em até 36 a 67% dos pacientes criticamente doentes (JONES; DEVONALD, 2013). Em estudo realizado em unidades de terapia intensiva (UTI) finlandesas, a incidência de LRA foi de 39,3%, dos quais 296 (10,2%) requereram algum tipo de terapia renal substitutiva (TRS) (NISULA *et al.*, 2013). Já em um estudo conduzido em uma UTI brasileira (Salvador, Bahia), a frequência da LRA foi de 47% (WAHRHAFTIG; CORREIA; SOUZA, 2012). Evidências sugerem que até mesmo pequenas alterações na  $S_{Cr}$  estão associadas com o aumento da mortalidade hospitalar (FERGUSON; VAIDYA; BONVENTRE, 2008).

A complexidade do paciente crítico, na maioria das vezes, requer a utilização de vários agentes terapêuticos, muitos dos quais podem, individualmente ou em combinação, provocar lesão renal (PANNU; NADIM, 2008). No contexto das UTI, a LRA é causada, comumente, por uma multiplicidade de fatores e se desenvolve a partir da combinação de alguns deles, tais



como: hipovolemia, sepse, medicamentos e perturbações hemodinâmicas. Nesse sentido, nem sempre é possível identificar uma causa isolada (DENNEN; DOUGLAS; ANDERSON, 2010; PANNU; NADIM, 2008).

Estudos recentes têm demonstrado que medicamentos nefrotóxicos são fatores que contribuem para 14% a 30% dos casos de LRA em pacientes criticamente doentes (KDIGO, 2012; UCHINO *et al.*, 2005; BERNIEH *et al.*, 2004; MEHTA *et al.*, 2004). O uso desses medicamentos é muitas vezes inevitável, no entanto, a contribuição da lesão renal induzida pelo tratamento medicamentoso é frequentemente ignorada como uma causa evitável de LRA (PANNU; NADIM, 2008).

Tal como acontece em outras síndromes de lesão aguda de órgãos, a LRA tem consequências significativas, que incluem o aumento do tempo de internação; o risco posterior de desenvolvimento de doença renal crônica (DRC); a necessidade aguda e/ou crônica de TRS; aumento da morbidade e da mortalidade, particularmente quando a diálise é necessária (PERAZELLA, 2012; FERGUSON; VAIDYA; BONVENTRE, 2008), e aumento da utilização de recursos de saúde e custos (PANNU; NADIM, 2008).

Em média, 5 a 6% dos pacientes de UTI com LRA necessitam de TRS (JONES; DEVONALD, 2013). Segundo registros da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), estima-se que, no ano de 2012, 97.586 pacientes estavam em tratamento dialítico, sendo que a maioria desses pacientes tem o Sistema Único de Saúde (SUS) como fonte pagadora (SBN, 2013). Embora seja considerado um quadro complexo e frequente, com importante impacto nos desfechos fatais de pacientes críticos, no Brasil observa-se a escassez de estudos que enfoquem a avaliação de LRA nesses pacientes. Tendo em vista esses fatores, a presente pesquisa visa estudar o uso de medicamentos e investigar os fatores de risco associados com a ocorrência de LRA em pacientes internados em UTI de um hospital de ensino.

## 2 JUSTIFICATIVA

As definições em evolução e 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 doentes (WANG *et al.*, 2012; SILVA JÚNIOR *et al.*, 2006).

Investigações sobre os fatores de risco associados à ocorrência de LRA em pacientes internados em UTI podem contribuir de modo significativo para um melhor entendimento da ocorrência dessa complicação, a qual é comumente associada a múltiplos fatores, tais como o uso de medicamentos com potencial nefrotóxico.

A determinação do impacto do uso de medicamentos nefrotóxicos em pacientes hospitalizados e a identificação precoce da LRA induzida por 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 em UTI.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Doença renal

As doenças renais estão entre as causas mais importantes de óbito e de incapacidade em diversos países do mundo (GUYTON; HALL, 2006). Essas doenças englobam condições que afetam a estrutura e a função renal, podendo ser consideradas agudas ou crônicas, dependendo da sua duração (KDIGO, 2012). Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) (2010), cerca de dez milhões de pessoas têm alguma disfunção renal no Brasil, e, de acordo com o Censo de Diálise realizado em 2010, existiam mais de 90 mil brasileiros em diálise, com taxa de mortalidade de 17% ao ano. Informações mais recentes, de acordo com dados do Censo de Diálise 2013, apontam cerca de 100 mil brasileiros em diálise sendo que 84% desses tratamentos são financiados pelo SUS (SBN, 2013).

Um obstáculo importante na pesquisa e na tomada de decisão clínica em pacientes com disfunções renais agudas tem sido a ausência de uma definição uniforme. Mais de 35 definições diferentes têm sido utilizadas na literatura médica. Essas definições descrevem todo o espectro de graus de gravidade dessas disfunções, de leve (definido por um aumento de 25% na  $S_{Cr}$ ) a grave (definida pela necessidade de TRS) (HOSTE; KELLUM, 2006).

Em 2007, reconhecendo a falta de uma definição universalmente aceita como uma limitação significativa aos esforços da pesquisa com foco na IRA, o AKIN propôs a utilização do termo LRA para referir-se a todo o espectro da IRA, reconhecendo que um declínio agudo da função renal é comumente secundário a uma lesão que provoca alterações funcionais ou estruturais nos rins (MEHTA *et al.*, 2007).

Ainda nesse sentido, visando à uniformização dos termos utilizados, o grupo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) publicou em 2012 uma orientação para a prática clínica para LRA (*KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*). Essa proposta parte do pressuposto de que a nomenclatura uniforme e sistemática poderia melhorar a compreensão e a comunicação sobre essas doenças e distúrbios, levando à melhor assistência médica, pesquisa e saúde pública prestada (KDIGO, 2012)

Considera-se que a DRC tem um modelo conceitual bem estabelecido e é uma definição que tem sido útil na prática clínica e pesquisa, ao passo que a definição para LRA está evoluindo. O conceito de doenças e desordens renais agudas (DRA) é relativamente novo e considera condições que afetam a estrutura e função renal. Na tabela 1, são comparadas as definições para LRA, DRC e DRA.

Tabela 1– Definições adotadas pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (2012)

	<b>Critério funcional</b>	<b>Critério estrutural</b>
LRA <sup>a</sup>	Aumento de 50% na S <sub>Cr</sub> <sup>e</sup> dentro de 7 dias, OU aumento de 0,3mg/dL na S <sub>Cr</sub> dentro de 2 dias, OU oligúria	Sem critério
DRC <sup>b</sup>	TFG <sup>f</sup> < 60mL/min por 1,73m <sup>2</sup> por > 3 meses	Dano renal por > 3 meses
DRA <sup>c</sup>	LRA, OU TFG < 60mL/min por 1,73m <sup>2</sup> por < 3 meses, OU Redução na TFG > 35% ou aumento > 50% na S <sub>Cr</sub> por < 3 meses	Dano renal por < 3 meses
DRNC <sup>d</sup>	TFG ≥ 60mL/min por 1,73m <sup>2</sup> S <sub>Cr</sub> estável	Nenhum dano

<sup>a</sup> LRA: Lesão renal aguda; <sup>b</sup> DRC: Doença renal crônica; <sup>c</sup> DRA: Doenças e desordens renais agudas; <sup>d</sup> DRNC: Doença renal não conhecida; <sup>e</sup>S<sub>Cr</sub>: Creatinina sérica; <sup>f</sup>TFG: Taxa de Filtração Glomerular

Assim, LRA é um subconjunto de DRA e, ambas, LRA e DRA sem LRA, podem ser sobrepostas à DRC (KDIGO, 2012) (Figura 1).

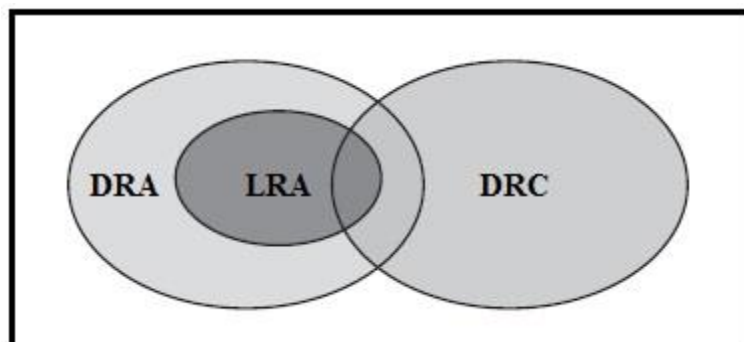


Figura 1 – Visão geral para LRA, DRC e DRA. DRA. Doenças e desordens renais agudas; LRA: Lesão Renal Aguda; DRC: Doença renal crônica. Adaptado de KDIGO, 2012.

## 3.2 Lesão Renal Aguda

### 3.2.1 Modelo conceitual

É relativamente recente a compreensão de que aumentos muito pequenos (0,3 mg/dL) de  $S_{Cr}$  têm impacto na mortalidade, que o custo associado a esses aumentos é elevado e que pacientes com LRA podem evoluir para DRC estágio 5 e ficarem dependentes de diálise (BATISTA; PASSOS, 2012).

A LRA é uma síndrome clínica complexa 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 (KDIGO, 2012; MURRAY *et al.*, 2008; CHERTOW *et al.*, 2005).

De acordo com KDIGO (2012), a LRA é uma dentre uma variedade de DRA e pode ocorrer com ou sem outras DRA, podendo ser definida por uma diminuição abrupta da função renal, que inclui, mas não está limitado a IRA. A LRA é uma síndrome clínica ampla que engloba várias etiologias, incluindo doenças renais específicas (por exemplo, nefrite intersticial aguda); condições não específicas (por exemplo, isquemia, lesão tóxica); bem como patologia extrarrenal (por exemplo, azotemia pré-renal e nefropatia obstrutiva pós-renal aguda).

A LRA 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).

O modelo conceitual da LRA trazido pelo KDIGO (2012) é adaptado de Murray *et al.* (2008) e é análogo ao modelo conceitual da DRC, sendo também aplicável a DRA. Identificam-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 TFG e insuficiência renal) e, por último, falência renal com necessidade de TRS, o que pode levar à morte dependendo do dano inicial e da persistência deste dano (PERES *et al.*, 2013) (Figura 2).

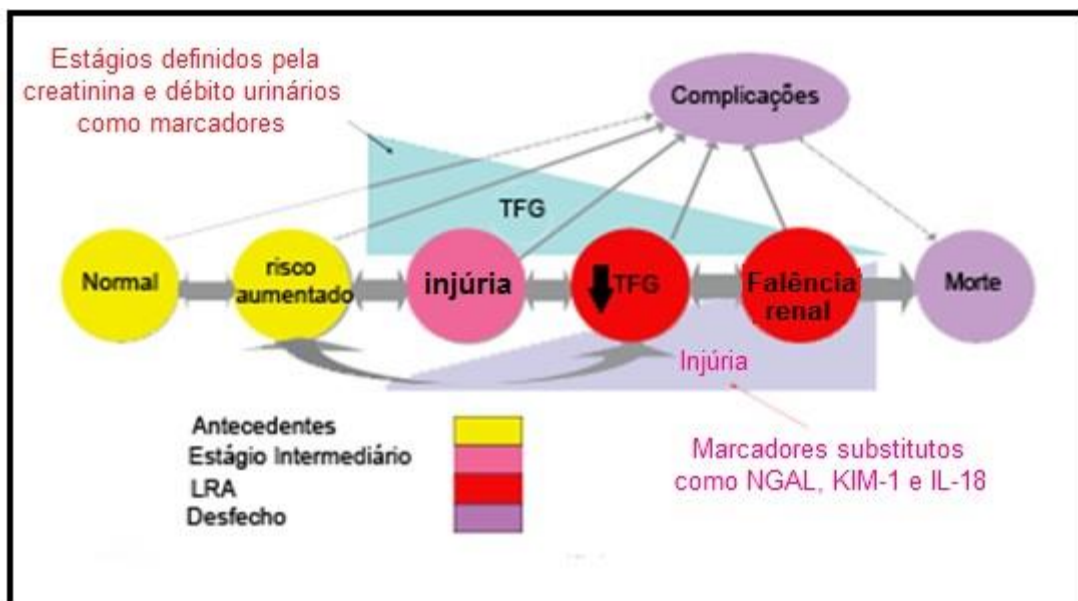


Figura 2 – Modelo Conceitual para LRA. TFG: Taxa de filtração glomerular; LRA: Lesão Renal Aguda. Adaptado de KDIGO, 2012.

Os círculos no eixo horizontal da Figura 2 representam estágios no desenvolvimento (da esquerda para a direita) e recuperação (direita para a esquerda) da LRA, a qual é definida como a redução da função renal, incluindo a diminuição da TFG e a falência renal (círculos vermelhos). Os critérios para o diagnóstico e o estágio da gravidade da LRA são baseados em mudanças na  $S_{Cr}$  e na diurese, como ilustrado no triângulo acima dos círculos (KDIGO, 2012). A IRA é uma etapa de LRA, destacada em função de sua importância clínica. A insuficiência renal pode ser definida como um valor de  $TFG < 15 \text{ mL/min por } 1,73 \text{ m}^2$  de área de superfície corporal, ou a exigência de TRS, ainda que se reconheça que a TRS pode ser necessária anteriormente a evolução da LRA. É amplamente aceito que a TFG seja o mais útil indicador geral da função renal na saúde e na doença, e as mudanças na  $S_{Cr}$  e a débito urinário são marcadores para mudanças na TFG. Na prática clínica, um declínio abrupto na TFG é

avaliado a partir do aumento na  $S_{Cr}$  ou oligúria. Reconhecendo as limitações do uso de uma redução da função renal para a detecção precoce e estimativa exata da lesão renal, há um amplo consenso de que enquanto biomarcadores mais sensíveis e específicos são necessários, as mudanças na  $S_{Cr}$  e/ou débito urinário formam a base de todos os critérios de diagnóstico da LRA (KDIGO, 2012; MURRAY *et al.*, 2008).

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 IRA, o campo ainda está em desenvolvimento e não é utilizado como rotina na prática clínica (PERES *et al.*, 2013).

### 3.2.2 Diagnóstico e estadiamento

Visando minimizar a limitação decorrente da disparidade de critérios utilizados para diagnosticar a LRA, definições foram propostas e validadas. O primeiro consenso internacional interdisciplinar para o diagnóstico de LRA foi o critério RIFLE, proposto pelo grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI). Posteriormente, modificações deste critério foram propostas, a fim de melhor representar populações pediátricas (pRIFLE) e pequenas alterações na  $S_{Cr}$  não capturados pelo RIFLE (critérios AKIN) (KDIGO, 2012; MEHTA *et al.*, 2007; BELLOMO *et al.*, 2004).

O acrônimo RIFLE significa as crescentes classes de gravidade (*Risk*, *Injury* e *Failure*; e duas classes de desfecho, *Loss* e *End-Stage*). Os três graus de gravidade são definidos em função das alterações na  $S_{Cr}$  ou diurese em que o pior de cada critério é utilizado. Os dois critérios de desfecho, perda e estágio final da doença renal, são definidos pela duração da perda da função renal (BELLOMO *et al.*, 2004) (Figura 3).

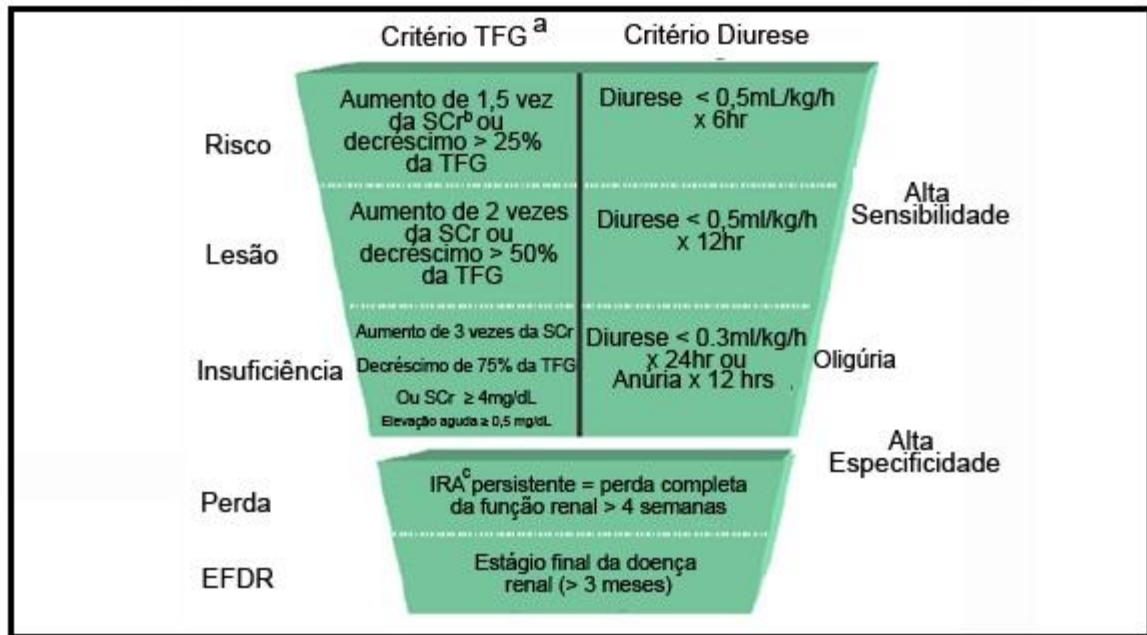


Figura 3 – Esquema de classificação RIFLE. <sup>a</sup>TFG: Taxa de filtração glomerular; <sup>b</sup>SCr: Creatinina sérica; <sup>c</sup>IRA: Insuficiência Renal Aguda. Adaptado de BELLOMO *et al.*, 2004.

O grupo multidisciplinar internacional AKIN, além de propor o termo LRA para referir-se a todo o espectro da IRA, aprovou o critério RIFLE com uma pequena modificação na  $S_{Cr}$ . Considera-se o desenvolvimento de LRA quando há, dentro de 48 horas, uma redução abrupta da função renal, sendo essa definida como um aumento absoluto da  $S_{Cr}$  maior ou igual a 0,3 mg/dL, um aumento percentual da  $S_{Cr}$  maior ou igual a 50% (1,5 vezes em relação a linha de base) ou uma redução do débito urinário (oligúria documentada inferior a 0,5 mL/kg/por hora durante mais de 6 horas) (MEHTA *et al.*, 2007) (Tabela 2).

Tabela 2 – Sistema de classificação/estadiamento para Lesão Renal Aguda, de acordo com os critérios da *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* (2007)

Estágio	Creatinina sérica ( $S_{Cr}$ )	Débito urinário
Estágio 1	Aumento maior ou igual a 0,3 mg/dL ou aumento maior ou igual a 150-200% do valor basal (1,5 a 2 vezes).	Menor do que 0,5 mL/kg/h por mais de 6 horas.
Estágio 2	Aumento maior ou igual a 200-300% do valor basal (maior que 2 a 3 vezes).	Menor do que 0,5 mL/kg/h por mais de 12 horas.
Estágio 3	Aumento maior do que 300% (maior que três vezes ou maior que 4,0 mg/dL com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dL).	Menor do que 0,3 mL/kg/h por mais de 24 horas ou anúria por 12 horas.



Embora seja extremamente útil e amplamente validado, ainda há inconsistência na aplicação desse critério. Poucos estudos incluíram critérios de débito urinário ou excluíram pacientes cuja  $S_{Cr}$  inicial já era elevada, assim poucos estudos fornecem dados de incidência precisos (KDIGO, 2012).

Alguns estudos têm apresentado resultados comparativos entre o uso desses dois critérios. Pode-se citar como exemplo o estudo retrospectivo realizado na UTI de um hospital de Lisboa (Portugal), no qual se avaliou a incidência de LRA e comparou a capacidade de predição de mortalidade intra-hospitalar do RIFLE máximo e do AKIN máximo em pacientes críticos. Os resultados demonstraram que o critério AKIN permitiu a identificação de mais pacientes com LRA (50,4 % versus 43,8% para o critério RIFLE) ( $p = 0,018$ ) e classificou mais pacientes em estágio 1 (*Risk* em RIFLE) ( $p = 0,003$ ). Entretanto, a mortalidade foi significativamente maior para LRA definida por qualquer um dos critérios RIFLE, indicando que embora os critérios AKIN possam melhorar a sensibilidade do diagnóstico de LRA, não parece melhorar a capacidade dos critérios RIFLE na predição de mortalidade intra-hospitalar de pacientes críticos (LOPES *et al.*, 2008). Resultados semelhantes foram encontrados por BAGSHA; GEORGE; BELLOMO (2008).

Além das limitações citadas acima, um problema adicional a ambos os critérios, relaciona-se com as limitações da  $S_{Cr}$  e do débito urinário para a detecção de LRA. Como outros diagnósticos clínicos definidos a partir de resultados laboratoriais, a interpretação dos dados de  $S_{Cr}$  deve ser feita com base no contexto clínico, uma vez que pode-se observar diversos interferentes, dentre eles estão a variação diária devido à dieta, massa corporal, atividade física e a influência de cromógenos endógenos e exógenos. Além disso, o coeficiente de variação para a  $S_{Cr}$  poder ser muito pequeno de acordo com o método utilizado ( $< 5\%$ ), entretanto, a variação interlaboratorial pode ser consideravelmente maior (KDIGO, 2012). Visando eliminar este viés, o *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP) (2015) recomenda a utilização de métodos de mensuração de  $S_{Cr}$  com calibração rastreável a um método de referência padronizado por espectrometria de massa de diluição isotópica (IDMS). Já em relação ao débito urinário, o seu registro frequentemente não é relatado e coletas de urina podem ser imprecisas. Também devem ser considerados os fatores determinantes na produção de urina, tais como a influência do balanço hídrico, sobrecarga de volume, uso de diuréticos e peso do paciente (KDIGO, 2012).

### 3.3 Lesão renal aguda em pacientes críticos

Estudos têm mostrado que a incidência de LRA varia de acordo com a população estudada e com os critérios de diagnóstico utilizados (GARCÍA; HITO; ARIZA, 2013). No contexto hospitalar, evidências sugerem que até mesmo pequenas alterações na  $S_{Cr}$  estão associadas com o aumento da mortalidade (FERGUSON; VAIDYA; BONVENTRE, 2008). Em Birmingham (Alabama, EUA), em 19.249 hospitalizações incluídas em uma análise, a incidência de LRA foi de 22,7%, usando o AKIN como critério diagnóstico. No caso de pacientes que desenvolveram LRA, a taxa de mortalidade foi de 10,8%, em comparação com 1,5% para pacientes sem LRA, o que representa um aumento de mais de quatro vezes na probabilidade de morte (WANG *et al.*, 2012). Segundo Jones; Devonald (2013), a LRA ocorre em aproximadamente 7% dos pacientes hospitalizados e em até 36-67% dos pacientes criticamente doentes.

Em estudo realizado em UTI na Finlândia, NISULA *et al.* (2013) de um total de 2.901 pacientes incluídos, a incidência de LRA foi de 39,3%, enquanto Zhang *et al.* (2013), em estudo realizado em UTI chinesa, encontraram incidência de 29,2% para LRA. Ambos utilizaram o AKIN como critério. Mohamed *et al.* (2013), em UTI cirúrgica no Cairo com avaliação de 112 pacientes, observaram que a LRA ocorreu 35,7%, utilizando RIFLE como critério diagnóstico.

A LRA tem fisiopatologia multifacetada e depende de muitos mecanismos moleculares que envolvem endotélio, glicocálix, citoesqueleto, integrinas, linfocinas e quimiocinas (BATISTA; PASSOS, 2012) sendo que o risco para a doença representa a interação entre suscetibilidade (características intrínsecas ao paciente) e exposição (o fator causal) (SINGBARTL; KELLUM, 2012). Como fatores de risco para LRA, observa-se a desidratação, idade avançada, sexo feminino, raça negra, DRC preexistente, comorbidades como diabetes, doença cardíaca, pulmonar ou hepática, câncer e paraproteinemias; além dos fatores genéticos, sepse, cirurgia cardíaca e pré-exposição a medicamentos ou radiocontrastes (KDIGO, 2012).

No contexto das UTI, a LRA é causada, comumente, por uma multiplicidade de fatores e se desenvolve a partir da combinação de alguns deles, tais como: hipovolemia, sepse, uso de medicamentos, perturbações hemodinâmicas, hipoperfusão renal, dano intrínseco aos

rins e obstrução pós-renal (DENNEN; DOUGLAS; ANDERSON, 2010; PANNU; NADIM, 2008; TABER; MUELLER, 2006).

A complexidade do paciente crítico faz com que ao mesmo tempo em que se requer a utilização de vários agentes terapêuticos, muitos dos quais podem, individualmente ou em combinação, provocar lesão renal, implica em uma maior dificuldade na identificação de uma causa isolada para o desenvolvimento da LRA, comprometendo assim a determinação da contribuição global da disfunção renal induzida pelo uso de medicamentos na UTI (PANNU; NADIM, 2008; TABER; MUELLER, 2006).

Em geral, a sepse é considerada como a causa mais comum, respondendo por quase 50% dos casos, mas embora se reconheça a gravidade e a multifatoriedade da LRA em UTI, pouco tem sido feito para avaliar a contribuição global que a farmacoterapia tem sobre o desenvolvimento de LRA. Poucos estudos que o fizeram demonstram que medicamentos nefrotóxicos são fatores que contribuem para 14% a 21% dos casos de LRA em pacientes criticamente doentes (UCHINO *et al.*, 2005; BERNIEH *et al.*, 2004; MEHTA *et al.*, 2004). Dados mais atuais do KDIGO (2012) indicam que essa proporção de LRA causada por medicamentos nefrotóxicos está entre 20 a 30%. O uso desses medicamentos é muitas vezes inevitável, já que agentes menos tóxicos são indisponíveis ou são menos eficazes. No entanto, a contribuição da lesão renal induzida pelo tratamento é frequentemente ignorada como uma causa evitável de LRA (PERAZELLA, 2012; PANNU; NADIM, 2008; TABER; MUELLER, 2006).

### **3.5 Nefrotoxicidade por medicamentos**

Os rins são órgãos altamente vascularizados, que recebem cerca de 25% do débito cardíaco em repouso, além de possuírem uma grande área no túbulo proximal que permite a ligação e transporte de nefrotoxinas para dentro do epitélio renal. A reabsorção do filtrado glomerular aumenta progressivamente a concentração de nefrotoxinas intraluminal e suas vias de transporte podem gerar toxicidade específica local (GUO; NZERUE, 2002).

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).

A definição de nefrotoxicidade adotada pelo Formulário Terapêutico Nacional (FTN) (2010) é a mesma trazida por Fuchs; Wannmacher; 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).

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 tubulointerstitial, danos hemodinamicamente mediados, e nefropatia obstrutiva (TABER; MUELLER, 2006).

A nefrotoxicidade induzida por medicamentos tende a ocorrer mais frequentemente em certos pacientes e em situações clínicas específicas (NAUGHTON, 2008). Em um centro de atendimento terciário da Universidade de Michigan (*University of Michigan Health System*), observou-se que havia potencial nefrotóxico em 22,5% dos medicamentos das listas de padronização em uma UTI de adulto (TABER; MUELLER, 2006).

Além dos fatores de risco associados ao paciente, certos medicamentos são citados constantemente na literatura devido aos seus efeitos nefrotóxicos. Os medicamentos envolvidos nas causas da LRA podem ser classificados com base no seu mecanismo de lesão renal (Quadro 1), tais como pré-renal, renal intrínseca, e pós-renal (obstrução), bem como os seus achados histopatológicos (nefrose osmótica). Os mecanismos de toxicidade são

complexos e, em muitos casos, afetam mais de um aspecto da função renal (BENTLEY *et al.*, 2010).

Quadro 1 – Classificação dos principais agentes nefrotóxicos causadores de LRA induzida por medicamentos, de acordo com mecanismo da lesão renal

<b>Etiologia</b>	<b>Agentes nefrotóxicos</b>
<b>Pré-renal</b>	AINEs <sup>a</sup> , inibidores da ciclooxigenase-2, iECA <sup>b</sup> , agentes bloqueadores do receptor da angiotensina, ciclosporinas, tacrolimus, contrastes radiológicos, interleucina-2, diuréticos;
<b>Intrínseca</b>	
Necrose tubular aguda	Antimicrobianos: aminoglicosídeos, anfotericina B, cefalotina e cefaloridina, tetraciclina, sulfonamidas, polimixina B, vancomicina, nitrofurantoína; Analgésicos não-opioides: paracetamol (superdosagem); Antineoplásticos: cisplatina, carboplatina, nitrosuréias, metotrexato, azatioprina, estreptozocina; contrastes radiológicos; Metais: mercúrio, ouro, chumbo, ferro, bismuto, cobre, lítio; Antirretrovirais: adefovir, cidofovir, tenofovir e foscarnet; zoledronato; cocaína;
Nefrite intersticial aguda e crônica	Antimicrobianos: aciclovir, aminoglicosídeos, anfotericina B, penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, fluorquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino), aztreonam, indinavir, vancomicina, macrolídeos, tetraciclina e rifampicina; AINEs: aspirina, ibuprofeno, indometacina, ácido mefenâmico, diflunisal, cetorolaco, naproxeno; Anestésicos fluorados; Ciclosporinas; Contrastes radiológicos; Inibidores da bomba de prótons: omeprazol e lansoprazol; Neuropsiquiátricos: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e ácido valpróico; Diuréticos: furosemida, tiazídicos, triantereno, amilorida, acetazolamida; Diversos: inibidores da ciclo-oxigenase-2; paracetamol, cimetidina, ranitidina; alopurinol, metildopa, propiltiouracil, iECA, cocaína;
Glomerulonefrite	AINEs, ampicilina, rifampicina, lítio, penicilamina, hidralazina, ouro, mercúrio, heroína, solventes orgânicos;
<b>Pós-renal</b>	Aciclovir, metotrexato, sulfadiazina, foscarnet, indinavir, tenofovir, sulfonamidas, triamtereno, superdosagem de vitamina C (devido aos cristais de oxalato), guaifenesina, efedrina (nefrolitíase);
<b>Outras</b>	
Nefrose osmótica <sup>c</sup>	Imunoglobulinas intravenosas, amidos, manitol, contrastes radiológicos (em adição a necrose tubular aguda).

<sup>a</sup>AINEs: anti-inflamatórios não-esteroides; <sup>b</sup>iECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; <sup>c</sup>Classificada com base na histopatologia. Adaptado de BENTLEY *et al.*, 2010; FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2010; TABER; MUELLER, 2006; SCHETZ *et al.*, 2005.

As alterações farmacocinéticas que podem ocorrer em pacientes criticamente doentes é um dos principais fatores que levam à toxicidade sistêmica induzida por medicamentos. Todas as fases da farmacocinética podem ser alteradas nesses pacientes, desde a absorção, distribuição, metabolismo, até a excreção. Essas alterações são muitas vezes resultantes das disfunções orgânicas, em particular nos rins e fígado, da resposta de fase aguda da doença grave subjacente, das múltiplas interações medicamentosas, e intervenções terapêuticas, incluindo fluidos intravenosos, procedimentos diagnósticos e uso de vários medicamentos. As diferenças individuais na farmacogenética dos sistemas de transporte de fármacos e enzimas que metabolizam também podem ser exacerbadas nesse cenário, aumentando ainda mais o risco de toxicidade (PERAZELLA, 2012).

Dose inadequada de medicamentos em pacientes com disfunção renal também é um problema comum, levando a eventos adversos, duração excessiva de internação e custo evitável (BERTSCHE *et al.*, 2009). Devido à alta prevalência de disfunção renal em pacientes críticos e ao fato de que a eliminação de cerca de um em cada sete medicamentos é determinada principalmente pelos rins, o ajuste da dose, do intervalo de administração, ou de ambos é muitas vezes necessária (BERTSCHE *et al.*, 2009; VIDAL *et al.*, 2005). Neste contexto, o manejo clínico da nefrotoxicidade passa por medidas preventivas e de contraposição aos efeitos já instalados (FTN, 2010).

Em um estudo prospectivo de intervenção, cuja avaliação incluía a prevalência de sobredose de medicamentos antes e depois da intervenção de ajuste de dose e a extensão da sobredose antes e após a intervenção, observou-se que 49% dos pacientes de cuidados intensivos apresentavam disfunção renal, sendo que para 14% dos medicamentos prescritos eram necessárias considerações sobre a função renal. A sobredose potencial foi encontrada em 48,2% dos medicamentos, e após a intervenção, essa taxa diminuiu para 23,6%, a extensão média de sobredose foi reduzida de 54% para 31% após a intervenção ( $p < 0,001$ ) (BERTSCHE *et al.*, 2009). O ajuste individualizado da dose de medicamentos requerido pelo paciente pode maximizar a eficácia terapêutica e minimizar reações adversas a medicamentos (RAM) (FALCONNIER *et al.*, 2001).

Entretanto, o que se observa na prática clínica e o que estudos mostram são fontes de informação secundárias díspares, dificuldades na busca por informações primárias, recomendações formuladas em termos qualitativos e indefinidos, mal adaptadas para uso

prático, resultando em uma falta de orientação explícita sobre como ajustar a dose ou intervalo de administração (VIDAL *et al.*, 2005). Fato que reforça a necessidade da criação de estratégias para o manejo adequado desses pacientes, através de investigações que contribuam para o melhor entendimento da ocorrência da disfunção renal, visando determinar o impacto que o uso de medicamentos nefrotóxicos pode causar em pacientes hospitalizados e a identificação precoce da LRA induzida por medicamentos.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Estudar os fatores associados à incidência de lesão renal aguda em pacientes internados em unidade de terapia intensiva adulto de um hospital de ensino.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Estimar a incidência de lesão renal aguda na amostra estudada.
- Descrever o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes estudados.
- Descrever as variações da creatinina e taxa de filtração glomerular estimada durante a internação.
- Determinar os fatores associados à incidência de lesão renal aguda nos pacientes estudados.
- Determinar o perfil de utilização de medicamentos, de acordo com sua classe terapêutica e potencial nefrotóxico.
- Comparar quatro fontes da literatura quanto à classificação de nefrotoxicidade dos medicamentos padronizados no hospital e recomendações de manejo de dose.



## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 Delineamento e população em estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo cujo desfecho de interesse é a ocorrência de LRA em pacientes internados em UTI adulto de um hospital de ensino de Belo Horizonte, Minas Gerais. Foram recrutados pacientes com registro de função renal preservada, admitidos na UTI adulto do hospital em estudo no período de outubro de 2014 a fevereiro de 2015.

Realizou-se cálculo amostral no programa OpenEpi, versão 3 ([www.openepi.com](http://www.openepi.com)), utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Tamanho da amostra } n = [\text{EDFF} * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p * (1-p))]$$

Baseando-se em estudos prévios que avaliaram LRA devido a medicamentos nefrotóxicos a prevalência de LRA variou entre 14 e 30% (KDIGO, 2012; UCHINO *et al.*, 2005; BERNIEH *et al.*, 2004; MEHTA *et al.*, 2004). No presente estudo, para uma população finita de 300 pacientes, considerou-se uma prevalência esperada do evento de interesse de 15%, com intervalo de confiança de 95% e poder estatístico de 80%, sendo necessária uma amostra de 119 pacientes.

Incluiu-se pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, com tempo de permanência na UTI maior que 24 horas e internação hospitalar inferior ou igual a sete dias com o objetivo de minimizar a influência de fatores associados à hospitalização na função renal e, que apresentavam evidência de função renal preservada no momento da admissão na UTI. Foram excluídos pacientes com tempo de internação hospitalar superior a sete dias no momento da admissão na UTI, que apresentavam histórico ou qualquer registro de doença renal, submetidos ou não a TRS e pacientes transferidos para outras instituições. Para os pacientes readmitidos, considerou-se somente os dados da primeira admissão.

## 5.2 Local do estudo

Inaugurado em 1998, o hospital onde o estudo foi desenvolvido é público de grande porte com 368 leitos ativos. É caracterizado por prestar assistência aos pacientes de urgência clínica e cirúrgica, traumatológica e não traumatológica de uma população de cerca de 1,1 milhão de habitantes no Eixo Norte da Região Metropolitana de Belo Horizonte. Essa região engloba os municípios de Ribeirão das Neves, Vespasiano, Santa Luzia, Pedro Leopoldo, Matozinhos, Confins, Esmeraldas, Jaboticatubas, Contagem e São José da Lapa (HRTN, 2015), sendo essa população caracterizada por baixo nível socioeconômico.

O atendimento de pacientes em estado crítico ocorre na UTI adulto. A sala de emergência do Pronto Atendimento é estruturada de forma a oferecer cuidados intensivos e os pacientes internados nessa sala aguardam liberação de leitos na UTI. Em conjunto, esses setores contam com 35 leitos. Diariamente, é admitida na UTI uma média de três pacientes, sendo a maioria desses em período pós-operatório, politraumatizados, cardiopatas, doentes neurológicos ou com complicações obstétricas.

## 5.3 Coleta de dados

Todos os pacientes recém-admitidos na UTI foram avaliados quanto aos critérios de inclusão/exclusão na pesquisa, no seu segundo dia de internação no setor. Para tanto, foram avaliados os dados dos prontuários eletrônicos e informações sociodemográficas, clínicas e laboratoriais (Apêndice A).

Os pacientes elegíveis e/ou seu responsável foram abordados para assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice B). Os pacientes incluídos foram entrevistados e acompanhados, dando-se continuidade ao preenchimento do protocolo de pesquisa. Utilizou-se como fontes para coleta de dados os prontuários médicos e de enfermagem, prescrições eletrônicas e resultados de exames laboratoriais. O protocolo utilizado foi elaborado especificamente para a coleta de dados da pesquisa, tendo sido previamente testado em setembro de 2014 para o registro das informações de interesse numa amostra de 90 pacientes, os quais não foram incluídos na coleta principal. Os pacientes foram acompanhados até a alta da UTI ou óbito.

## 5.4 Variáveis do estudo

Nesse estudo, as análises foram realizadas de acordo com as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes, bem como o uso de medicamentos na UTI.

### 5.4.1 Caracterização sociodemográfica

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), histórico de consumo de álcool e uso de cigarro.

### 5.4.2 Caracterização clínica

Foram registradas as seguintes informações clínicas: setor de origem, 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, presença de trauma, uso de sedação, ventilação mecânica, infecção e/ou sepse à admissão na UTI, escore de prognóstico APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), tempo de permanência no UTI em dias,  $S_{Cr}$ , TFG, débito urinário e desfecho.

A  $S_{Cr}$  foi obtida através de consulta ao software Matrix<sup>®</sup> utilizado pelo laboratório de análises clínicas da instituição, onde se realiza o teste de cinética de dois pontos, sistema VITROS<sup>®</sup> Chemistry Products CREA Slides, Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, cujos valores obtidos são rastreáveis a um método de espectrometria de massa por diluição de isótopos/cromatografia gasosa (IDMS/CG) e pelo material de referência para creatinina do *National Institute of Standards and Technology* (NIST) SRM<sup>®</sup> 914.

Uma vez que o intervalo de referência da  $S_{Cr}$  normal não reflete, necessariamente, uma TFG normal para um paciente, torna-se necessária a estimativa da TFG. Apesar das várias limitações que todas as equações apresentam, nessa pesquisa, utilizou-se para estimativa da TFG a equação do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (Figura

4) (LEVEY *et al.*, 2009) 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)

<p><b>Equação CKD-EPI</b>  <math>TFG(e) = 141 \times [\min(Scr/k, 1)]^\alpha \times \max(Scr/k, 1)^{-1,209} \times idade^{-0,993} \times 1,018</math> (se mulher <math>\times (1,157</math> se negro)</p> <hr/> <p><math>\alpha</math> é 0,329 para mulher e 0,411 para homens; min= mínimo de Scr/k ou 1</p>
---

Figura 4 – Equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), LEVEY *et al.*, 2009.

### 5.5 Avaliação da função renal e identificação da lesão renal aguda

De acordo com o AKIN (2007), considerou-se o desenvolvimento de LRA quando, dentro de 48 horas, o paciente apresentou redução abrupta da função renal, que foi definida como um aumento absoluto da  $S_{Cr}$  igual ou maior do que 0,3 mg/dL, um aumento percentual da  $S_{Cr}$  igual ou maior do que 50% (1,5 vez em relação à linha de base), ou uma redução do débito urinário (oligúria documentada inferior a 0,5 mL/kg/por hora durante mais de 6 horas). Considerou-se como linha de base a primeira  $S_{Cr}$  registrada na admissão hospitalar. Após o diagnóstico, ainda utilizando os critérios do AKIN (2007) (Tabela 2), os pacientes acompanhados que desenvolveram LRA foram classificados no momento da maior  $S_{Cr}$  registrada, determinando-se o pior estágio alcançado. Registrou-se, ainda, a necessidade de TRS, a última  $S_{Cr}$  registrada na UTI e a evolução do quadro clínico para alta ou óbito. No caso dos pacientes que desenvolveram LRA e receberam alta da UTI, foi descrito se houve recuperação total ou parcial da função renal, ou ainda se houve necessidade de encaminhamento para tratamento complementar, tendo como base para essa avaliação as medidas iniciais e finais de  $S_{Cr}$  e TFG. Os valores referentes à  $S_{Cr}$  e TGF na admissão hospitalar,  $S_{Cr}$  mais alta ao longo da internação e última  $S_{Cr}$  realizada na UTI foram registrados e apresentados graficamente na forma de boxplot.

## 5.6 Perfil de utilização de medicamentos

Os fármacos utilizados pelos pacientes durante toda a internação na UTI foram registrados e os dados obtidos foram utilizados para realizar a caracterização dos medicamentos de acordo com o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC). Os medicamentos foram descritos quanto à nefrotoxicidade e efeito vasoativo, devido à potencial interferência na função renal. Entretanto, as frequentes modificações na farmacoterapia, que são características do ambiente crítico, dificultaram o estabelecimento da relação temporal entre o uso de determinado medicamento e o desenvolvimento LRA. Para avaliar a influência dos medicamentos no desenvolvimento da LRA em pacientes críticos, a furosemida não foi incluída na lista de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, devido ao seu uso frequente no tratamento de LRA para promover a diurese o que poderia ser um fator de confusão no estudo do desenvolvimento de LRA (MOFFETT; GOLDSTEIN, 2011).

### 5.6.1 Descrição dos medicamentos de acordo com o *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*

Os medicamentos prescritos foram classificados de acordo o ATC por meio de busca no sítio eletrônico da Organização Mundial da Saúde (OMS), onde cada medicamento é classificado em cinco níveis, a saber: 1º - sistema ou órgão de ação/ 2º - subgrupos farmacológicos e terapêuticos/ 3º e 4º - subgrupos químicos, farmacológicos e terapêuticos/ 5º - químicos. Na classificação, considerou-se: o(s) princípio(s) ativo(s) e a forma farmacêutica do medicamento. O agrupamento dos medicamentos foi feito de acordo com suas classificações nos 1º, 2º e 3º níveis.

### 5.6.2 Identificação de fármacos potencialmente nefrotóxicos e comparação entre fontes da literatura

O registro dos fármacos com perfil nefrotóxico foi realizado de acordo com listagem pré-definida (Apêndice C) que foi construída após consulta às informações sobre

nefrotoxicidade dos medicamentos padronizados na instituição nas bases Micromedex<sup>®</sup>, Medscape<sup>®</sup>, UpToDate<sup>®</sup> e Formulário Terapêutico Nacional 2010 (FTN, 2010).

Foram incluídos os medicamentos destinados à administração por via oral e via parenteral, sendo excluídos aqueles administrados por via tópica, oftálmica, além de germicidas, soluções para diálise e outros produtos para saúde. Para essa avaliação, a definição de medicamento nefrotóxico utilizada foi a proposta por Finlay *et al.* (2013). Um medicamento foi considerado nefrotóxico quando foi citado na base de dados qualquer mecanismo de disfunção renal ou descrito o seu risco de causar qualquer grau de comprometimento renal. Registrou-se o conteúdo de cada referência sobre nefrotoxicidade e recomendações de manejo da dose, visando avaliar a concordância entre as diferentes bases. Recomendações de ajuste de dose foram separadas em seis categorias de acordo com a categorização descrita por Khanal *et al.* (2014), sendo elas: medicamento contra-indicado, recomendações numéricas, recomendações não-numéricas, não é necessário ajuste de dose, nenhuma recomendação mencionada e medicamento ausente na base.

Calculou-se o coeficiente de kappa Fleiss (FLEISS, 1971) para avaliar a concordância geral, e coeficiente de kappa Cohen (COHEN, 1968) para determinar a concordância aos pares entre as fontes e minimizar a influência da lista curta de medicamentos nefrotóxicos apresentada pelo FTN. O DRUGDEX<sup>®</sup> foi considerado padrão para comparação com as outras fontes. A concordância foi avaliada de acordo com as faixas propostas por Landis e Koch (LANDIS & KOCH, 1977): <0 =ruim, 0,00-,20 = fraca, 0,21-0,40 = sofrível, 0,41-0,60 = regular, 0,61-0,80 = boa, 0,81-0,99 = quase perfeita, e 1,00 = perfeita). Os dados foram analisados utilizando o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS para Windows, versão 18.0; SPSS, Chicago, IL, EUA).

### 5.6.3 Identificação de fármacos vasoativos

Considerou-se como fármacos vasoativos as substâncias que alteram os parâmetros hemodinâmicos por apresentarem efeitos vasculares periféricos, pulmonares ou cardíacos, sejam eles diretos ou indiretos, atuando em pequenas doses e com respostas dose dependente de efeito rápido e curto, através de receptores situados no endotélio vascular, requeridos quando a reanimação volêmica é insuficiente para manter a perfusão tecidual (DIPIRO *et al.*,

2008; OSTINI *et al.*, 1998). Dessa forma, foi registrada a prescrição dos seguintes fármacos: dobutamina, dopamina, epinefrina, nitroglicerina, nitroprussiato de sódio e norepinefrina.

### **5.7 Análise estatística**

O banco de dados foi construído no programa Epi-data versão 3.1 (EpiDataAssoc, Odense M, Denmark) e validado por dupla digitação. As análises foram realizadas utilizando-se a versão 13.0 do pacote estatístico Stata (StataCorp., CollegeStation, Estados Unidos). Para a análise dos dados, a ocorrência de LRA foi considerada variável dependente e as variáveis independentes corresponderam aos dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de uso de medicamentos.

Na análise estatística, foram utilizadas estimativas de proporções, medidas de tendência central e variabilidade para síntese descritiva das covariáveis. Os pacientes foram classificados como LRA ausente ou presente, sendo as características comparadas entre os grupos por meio de análise bivariada. O pressuposto de distribuição normal para as variáveis contínuas foi avaliado pelo teste de Shapiro-Wilk. Os testes Qui-Quadrado de Pearson e de Mann-Whitney foram utilizados nas análises não ajustadas para examinar diferenças entre frequências e medianas, respectivamente. Os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA foram identificados por meio de ajuste de modelos de regressão logística. As variáveis independentes que estavam associadas ao desfecho com valor  $p < 0,25$  na análise bivariada foram incluídas no modelo de regressão logística. Em etapa preliminar, foi ajustado um modelo de regressão para cada grupo de covariáveis: sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e de uso de medicamentos. As covariáveis selecionadas em cada modelo ( $p < 0,05$ ) foram consideradas no modelo final de regressão logística múltipla para identificação dos fatores de risco independentes da LRA. Foram apresentadas as estimativas de razão de chances com respectivos intervalos de 95% de confiança.

### **5.8 Aspectos éticos**

Considerando-se os termos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012), todos os aspectos éticos foram observados quanto ao estudo envolvendo

seres humanos. O projeto obteve parecer favorável do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital Risoleta Tolentino Neves (NEPE/HRTN) em 18 de dezembro de 2013 por meio do parecer nº 37/2013 (Anexo A) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) em 7 de abril de 2014 (CAAE – 25655014.1.0000.5149) (Anexo B). Todos os participantes da pesquisa assinaram o TCLE (Apêndice B), e no caso de impossibilidade de decisão por parte do paciente, esse foi assinado por seu responsável legal. Acrescenta-se que a mestrandia não pertencia ao quadro de funcionários do hospital de estudo, não interferiu na conduta médica e não participou das decisões terapêuticas durante a condução do estudo.



## 6 RESULTADOS

Foram avaliados como potencialmente elegíveis 296 pacientes durante o período de estudo, sendo excluídos 174 por não atenderem aos critérios de inclusão, conforme demonstrado na Figura 5.

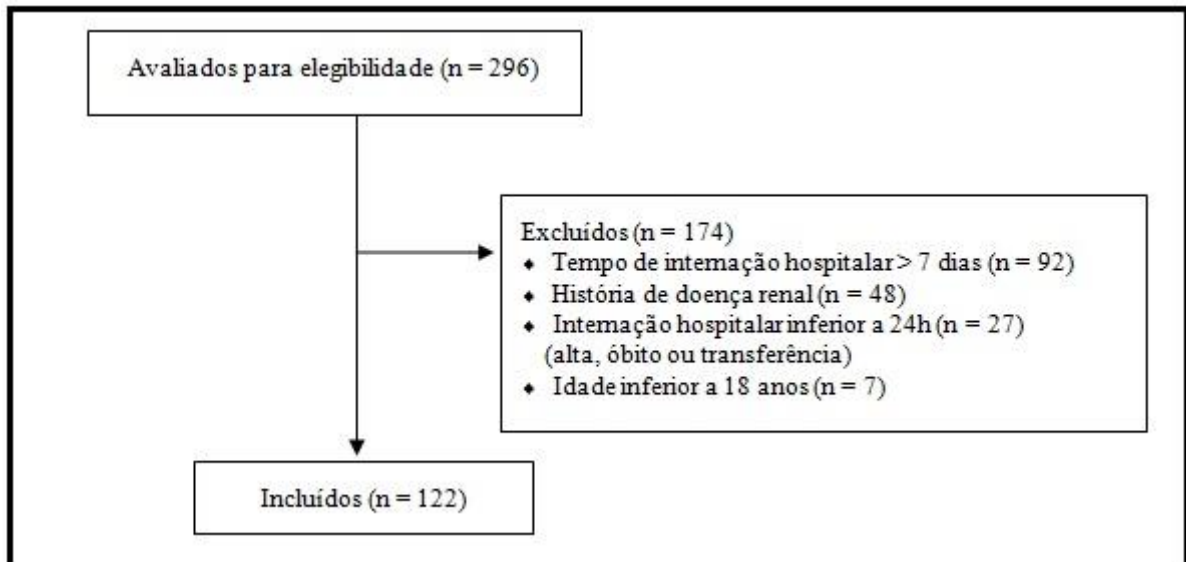


Figura 5 – Fluxograma de triagem para avaliação dos critérios de elegibilidade, Belo Horizonte (MG), 2015.

### 6.1 Perfil sócio demográfico da amostra

Foram incluídos 122 pacientes para acompanhamento no estudo, sendo a maioria do sexo masculino ( $n = 71$ ; 58,2%). A idade dos pacientes variou entre 18 e 88 anos, com mediana de 46,0 anos (IQ = 29,0 – 69,0). Em relação à cor da pele, 27 pacientes se declararam brancos, o restante da amostra estava distribuído entre as cores parda (50,8%), preta (18,0%), amarela (8,2%) e indígena (0,8%). Quanto aos hábitos de vida, 35 (29,4%) pacientes relataram uso de cigarro no último mês e 45 (37,8%) informaram histórico de consumo de álcool e/ou algum problema de saúde devido ao uso do álcool. A caracterização sociodemográfica da população descrita acima se encontra na Tabela 3.

Tabela 3– Caracterização sociodemográfica dos pacientes internados em UTI de um hospital de ensino, Belo Horizonte (MG), 2015 (n = 122)

<b>Dados sociodemográficos</b>	<b>Frequência</b>
Sexo, n (%)	
Feminino	51 (41,8)
Masculino	71 (58,2)
Idade, mediana (IQ)	46,0 (29,0 – 69,0)
Cor da pele, n (%)	
Não Branca	95 (77,9)
Branca	27 (22,1)
Histórico de consumo de álcool, n (%)	45 (37,8)
Uso de cigarro, n (%)	35 (29,4)

## 6.2 Perfil clínico da amostra

Os pacientes incluídos eram, em sua maioria, provenientes da clínica cirúrgica (obstetrícia e bloco cirúrgico) (n = 57; 46,7%) e do setor de emergência (Pronto Atendimento e sala de emergência) (n = 52; 42,6%). A clínica médica, como setor de origem prévio à UTI, correspondeu a 10,7% (n = 13). Dentre as condições de saúde identificadas como causa da admissão hospitalar, as mais frequentes foram traumatismos múltiplos (17,2%) e AVC (12,3%).

A presença de comorbidades à admissão foi descrita para 71 (58,2%) pacientes, sendo que as mais frequentes foram diabetes (n = 24; 19,7%), doença cerebrovascular (n = 20; 16,4%), doença pulmonar crônica (n = 19; 15,6%), insuficiência cardíaca congestiva (n = 15; 12,3%), doença vascular periférica (n = 13; 10,7%) e doença do tecido conjuntivo (n = 13; 10,7%). Em relação ao número de comorbidades, 26 (21,3%) pacientes apresentaram três ou mais comorbidades.

Sobre os dados referentes à internação à UTI, observou-se uso de sedação em 67 (54,9%) pacientes, presença de trauma em 47 (38,5%) e uso de ventilação mecânica em 82 (67,2%). Identificou-se 49 (40,2%) pacientes com algum tipo de infecção no momento da admissão à UTI, sendo que 20 (16,4%) apresentaram diagnóstico de sepse. O escore de prognóstico APACHE II na admissão mostrou variação de 8,0 a 37,0 pontos, com mediana de 21,4 (IQ = 15,0 – 27,0). O tempo de permanência na UTI variou de 1 a 74 dias, com uma média de 11,1 dias (DP = 12,2) (Tabela 4), sendo registrados ao todo 11 (9,0%) óbitos.

Tabela 4 – Tempo de permanência na UTI da população estudada, Belo Horizonte (MG), 2015 (n = 122)

<b>Tempo de permanência na UTI (dias)</b>	<b>Frequência, n (%)</b>
Até 5	56 (45,9)
De 6 a 15	36 (29,5)
Mais de 15	30 (24,6)
<b>TOTAL</b>	<b>122 (100,0)</b>

### 6.3 Perfil de utilização de medicamentos

Em relação ao número de medicamentos utilizados pelos pacientes, observou-se variação de 7 a 51 medicamentos, com mediana de 20,0 (IQ = 15,0 – 27,0) medicamentos prescritos por paciente. Quanto aos fármacos com potencial nefrotóxico, a variação de uso foi de 2 a 24 por paciente, com média de 9,3 (DP = 4,6). Ao todo, 83 (68,0%) pacientes fizeram uso de pelo menos um fármaco vasoativo.

#### 6.3.1 Identificação de fármacos potencialmente nefrotóxicos e comparação entre fontes da literatura

Investigou-se um total de 218 medicamentos. O coeficiente kappa Fleiss 0,265 para nefrotoxicidade ( $p < 0.001$ ; IC 95%, 0.211–0.319) e 0,346 para recomendações para manejo de dose ( $p < 0.001$ ; IC 95%, 0.292–0.401), o que evidencia uma baixa concordância entre as fontes. As três classes terapêuticas mais frequentemente citadas pelas fontes como nefrotóxicas foram anti-infecciosos (54,9%), anti-hipertensivos (22,6%) e analgésicos opióides (9,7%) (APÊNDICE A).

#### 6.3.2 Descrição dos medicamentos de acordo com o Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

A maioria dos medicamentos prescritos, segundo o primeiro nível de classificação ATC, pertencia ao grupo anatômico “Sistema Nervoso” (24,3%), seguido dos grupos “Trato alimentar e metabólico” (21,0%) e “Sangue e órgãos formadores de sangue” (18,0%) (Tabela 5).

Tabela 5 – Principais grupos anatômicos observados de acordo com o primeiro nível de classificação ATC, Belo Horizonte (MG), 2015

<b>Grupos anatômicos</b>	<b>Frequência, n (%)</b>
N: Sistema nervoso	658 (24,3)
A: Trato alimentar e metabólico	569 (21,0)
B: Sangue e órgãos formadores de sangue	487 (18,0)
C: Sistema cardiovascular	396 (14,6)
J: Anti-infecciosos para uso sistêmico	313 (11,6)
M: Sistema musculoesquelético	84 (3,1)
R: Sistema Respiratório	80 (3,0)
H: Medicamentos Hormonais Sistêmicos, exceto hormônios sexuais e insulinas	56 (2,1)
D: Dermatológicos	26 (1,0)
V: Vários	23 (0,9)
S: Órgãos sensoriais	10 (0,4)
P: Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	2 (0,1)

Dentro dos grupos anatômicos mais prescritos, os subgrupos terapêuticos mais frequentemente utilizados para o “Sistema Nervoso” foram os “Analgésicos” (49,4%) e “Psicolépticos” (29,0%); para o “Trato alimentar e metabólico” foram os “Medicamentos para distúrbios ácidos relacionados” (30,2%) e “Medicamentos para distúrbios gastrintestinais” (27,9%); e para o “Sangue e órgãos formadores de sangue” foram os “Substitutos do sangue e soluções para perfusão” (66,3%) e “Agentes antitrombóticos” (32,9%) (Tabela 6).

Tabela 6 – Principais grupos anatômicos, farmacológicos e terapêuticos observados de acordo com o primeiro e segundo nível de classificação ATC, Belo Horizonte (MG), 2015

(continua)

<b>Grupos anatômicos, farmacológicos, terapêuticos</b>	<b>Frequência absoluta (n)</b>	<b>Frequência relativa no total (%)</b>
<b>N: Sistema nervoso</b>	<b>658</b>	<b>100,0</b>
N02: Analgésicos	325	49,4
N05: Psicolépticos	191	29,0
N03: Antiepiléticos	76	11,6
N01: Anestésicos	40	6,1
N06: Psicoanalépticos	10	1,5
N07: Outros medicamentos do sistema nervoso	10	1,5
N04: Antiparkinsonianos	6	0,9
<b>A: Trato alimentar e metabólico</b>	<b>569</b>	<b>100,0</b>
A02: Medicamentos para distúrbios ácidos relacionados	172	30,2
A03: Medicamentos para distúrbios gastrintestinais	159	27,9
A10: Medicamentos usados na diabetes	131	23,0
A06: Medicamentos para constipação	46	8,1
A04: Antieméticos e antinauseantes	23	4,0
A11: Vitaminas	22	3,9
A12: Suplementos minerais	9	1,6
A07: Antidiarréicos, anti-inflamatórios intestinais/ agentes anti-infecciosos	7	1,2
<b>B: Sangue e órgãos formadores de sangue</b>	<b>487</b>	<b>100,0</b>
B05: Substitutos do sangue e soluções para perfusão	323	66,3
B01: Agentes antitrombóticos	160	32,9
B02: Antihemorrágicos	3	0,6
B03: Preparações antianêmicas	1	0,2
<b>C: Sistema cardiovascular</b>	<b>396</b>	<b>100,0</b>
C01: Terapia cardíaca	146	36,9
C03: Diuréticos	65	16,4
C07: Agentes beta bloqueadores	42	10,6
C09: Agentes com ação no sistema renina-angiotensina	42	10,6
C02: Antihipertensivos	37	9,3
C10: Agentes modificadores de lipídeos	33	8,3
C08: Bloqueadores de canais de cálcio	30	7,6
C05: Vasoprotetores	1	0,3
<b>J: Anti-infecciosos para uso sistêmico</b>	<b>312</b>	<b>100,0</b>
J01: Antibacterianos para uso sistêmico	292	93,6
J02: Antimicóticos de uso sistêmico	9	2,9
J06: Soros Imunes e imunoglobulinas	4	1,3
J07: Vacinas	4	1,3

Tabela 6 – Principais grupos anatômicos, farmacológicos e terapêuticos observados de acordo com o primeiro e segundo nível de classificação ATC, Belo Horizonte (MG), 2015

(conclusão)		
<b>Grupos anatômicos, farmacológicos, terapêuticos</b>	<b>Frequência absoluta (n)</b>	<b>Frequência relativa no total (%)</b>
J05: Antivirais de uso sistêmico	3	1,0
<b>M: Sistema músculo-esquelético</b>	<b>84</b>	<b>100,0</b>
M03: Relaxantes musculares	80	95,2
M01: Anti-inflamatórios e anti-reumáticos	3	3,6
M04: Preparações antigotosas	1	1,2
<b>R: Sistema Respiratório</b>	<b>80</b>	<b>100,0</b>
R03: Medicamentos para doenças obstrutivas de vias aéreas	67	83,8
R06: Anti-histamínicos de uso sistêmico	9	11,3
R05: Preparações para tosse e gripe	4	5,0
<b>H: Medicamentos Hormonais Sistêmicos, exceto Hormônios sexuais e Insulinas</b>	<b>56</b>	<b>100,0</b>
H02: Corticosteróides de uso sistêmico	39	69,6
H01: Hormônios da pituitária, do hipotálamo e análogos	11	19,6
H03: Terapia da tireóide	6	10,7
<b>D: Dermatológicos</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>
D02: Emolientes e protetores	22	84,6
D03: Preparações para o tratamento de feridas e úlceras	3	11,5
D06: Antibióticos e quimioterápicos para uso dermatológico	1	3,8
<b>V: Vários</b>	<b>23</b>	<b>100,0</b>
V08: Contraste	15	65,2
V03: Todos os outros produtos terapêuticos	6	26,1
V04: Agentes diagnósticos	2	8,7
<b>S: Órgãos Sensoriais</b>	<b>10</b>	<b>100,0</b>
S01: Oftalmológicos	10	100,0
<b>P: Produtos Antiparasitários, Inseticidas e Repelentes</b>	<b>2</b>	<b>100,0</b>
P02: Anti-helmínticos	2	100,0

Os quatro subgrupos terapêuticos mais prescritos de acordo com o segundo nível de classificação ATC foram: os “analgésicos” (12,0%), “Substitutos do sangue e soluções para perfusão” (11,9%), “Antibacterianos para uso sistêmico” (10,8%) e “Psicolépticos” (7,1%). Por fim, para o terceiro nível de classificação, os subgrupos farmacológicos mais frequentemente utilizados foram “Soluções de irrigação” (7,1%), “Opióides” (6,9%),

“Medicamentos para úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico” (6,4%) e os “Agentes antitrombóticos” (5,9%) (Apêndice D).

#### 6.4 Avaliação da função renal e identificação da lesão renal aguda

De acordo com o registro da dosagem de  $S_{Cr}$ , realizada em três momentos do acompanhamento, observou-se na admissão hospitalar uma variação de 0,2 a 2,0 mg/dL, com mediana de 0,8 mg/dL (IQ = 0,6 – 1,0); para a  $S_{Cr}$  mais alta ao longo da internação na UTI a variação foi de 0,3 a 8,5 mg/dL, com mediana de 0,8 mg/dL (IQ = 0,6 – 1,1); por fim, para a última  $S_{Cr}$  registrada na UTI, observou-se valores de 0,3 a 6,0 mg/dL, com mediana de 0,6 mg/dL (IQ = 0,5 – 0,9).

Nos mesmos momentos já descritos, foi calculada estimativa da TFG dos pacientes acompanhados, de acordo com as  $S_{Cr}$  registradas, observou-se na admissão hospitalar TFG com mediana de 86,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (IQ = 63,0 – 125,6); TFG quando  $S_{Cr}$  mais alta na UTI com mediana de 82,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (IQ = 54,7 – 123,0); e para última TFG na UTI, mediana de 117,9 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (IQ = 72,5 – 165,6). Os resultados da análise desses dados comparando os grupos que desenvolveram ou não LRA são apresentados na Figura 6.

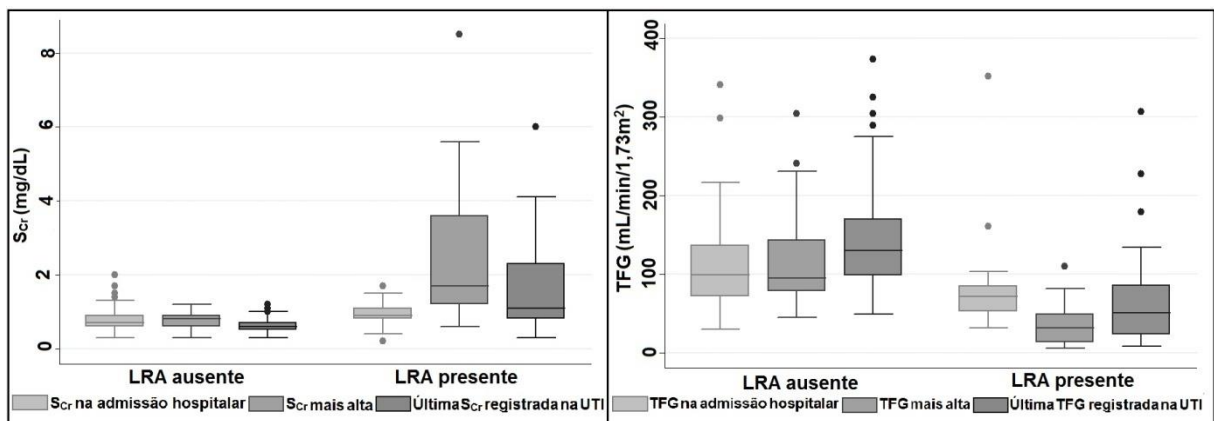


Figura 6 – Representação  $S_{Cr}$  e TFG quando LRA ausente ou presente, Belo Horizonte (MG), 2015. Scr: Creatinina sérica; LRA: Lesão renal aguda; TGF: Taxa de filtração glomerular.

Através do registro diário de  $S_{Cr}$ , considerando como linha de base a primeira  $S_{Cr}$  registrada na admissão hospitalar, observou-se o desenvolvimento de LRA em 29 (23,8%)

pacientes acompanhados, dos quais 10 (34,5%) realizaram hemodiálise em algum momento da internação na UTI e 24,1% (n = 7) chegaram ao estágio 3 de LRA.

Acompanhando a evolução do quadro clínico dos pacientes que desenvolveram LRA, observou-se óbito para sete pacientes em um total de 11 óbitos. Já para os pacientes que desenvolveram LRA e receberam alta, de acordo com a avaliação das medidas iniciais e finais de  $S_{Cr}$  e TFG, observou-se que sete (31,8%) pacientes foram encaminhados para tratamento complementar, seja por seguimento clínico e/ou TRS (Tabela 7).

Tabela 7 – Desfecho dos pacientes internados em UTI de um hospital de ensino que desenvolveram LRA, Belo Horizonte-MG, 2015 (n = 29)

<b>Desfecho</b>	<b>Frequência, n (%)</b>
Óbito	7 (24,1)
Alta	
Recuperação total	10 (45,5)
Recuperação parcial	5 (22,7)
Necessidade de tratamento complementar	7 (31,8)
<b>TOTAL</b>	<b>29 (100)</b>

O débito urinário foi registrado de forma secundária, através de dados de prontuário dos pacientes acompanhados. Apesar da presença da informação para 111 (90,9%) pacientes, observou-se como limitação a irregularidade no registro e falta de padronização do mesmo. Dessa forma, esse dado não pôde ser considerado de modo sistemático para avaliação da função renal dos pacientes.

## 6.5 Análise bivariada

Os pacientes foram classificados como LRA ausente ou presente, sendo as características comparadas entre os grupos por meio de análise bivariada. Observou-se que a mediana da idade ( $p = 0,006$ ) e do escore APACHE II ( $p = 0,001$ ) foram maiores dentre aqueles com LRA em comparação aos que não desenvolveram LRA. O número de pacientes com nenhuma comorbidade foi significativamente menor ( $p = 0,046$ ) para o grupo sem LRA. As variáveis uso de sedação ( $p = 0,009$ ) e presença de infecção ( $p = 0,000$ ) e o tempo de permanência na UTI adulto ( $p = 0,007$ ) foram significativamente menores para o grupo com



LRA. Em três momentos, os pacientes com LRA apresentaram  $S_{Cr}$  significativamente maior ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,0001$ ;  $p = 0,0001$ ) e TFG significativamente menor ( $p = 0,000$ ;  $p = 0,000$ ;  $p = 0,000$ ). Para os pacientes com LRA, o número de medicamentos foi significativamente maior ( $p = 0,000$ ) (Tabela 8).

Tabela 8 – Análise bivariada do desenvolvimento de LRA e as variáveis sociodemográficas, dados clínicos e utilização de medicamentos entre os pacientes internados em UTI de um hospital de ensino, Belo Horizonte- MG, 2015 (n = 122)

(continua)

Variáveis	Total (n = 122)	Sem LRA (n = 93)	Com LRA (n = 29)	Valor p
<b>Dados sociodemográficos</b>				
Sexo, n (%)				
Feminino	51 (41,8)	39 (41,9)	12 (41,4)	0,958
Masculino	71 (58,2)	54 (58,1)	17 (58,6)	
Idade, mediana (IQ)	46,0 (29,0 – 69,0)	41 (28,0 – 63,0)	62,0 (46,0 – 76,0)	0,006
Cor da pele, n (%)				
Não Branca	95 (77,9)	76 (81,7)	19 (65,5)	0,066
Branca	27 (22,1)	17 (18,3)	10 (34,5)	
Histórico de consumo de álcool, n (%)	45 (37,8)	34 (37,8)	11 (37,9)	0,988
Uso de cigarro, n (%)	35 (29,4)	26 (28,9)	9 (31,0)	0,825
<b>Dados clínicos</b>				
Setor de origem, n (%)				
Emergência	52 (42,6)	40 (43,0)	12 (41,4)	0,821
Clínica	13 (10,7)	9 (9,7)	4 (13,8)	
Cirúrgica	57 (46,7)	44 (47,3)	13 (44,8)	
APACHE II admissão UTI, mediana (IQ)	21,4 (15,0 – 27,0)	20,1 (14,0 – 25,0)	25,6 (20,0 – 31,0)	0,001
Número de comorbidades, n (%)				
0	51 (41,8)	44 (47,3)	7 (24,1)	0,046
1-2	45 (36,9)	33 (35,5)	12 (41,4)	
> 2	26 (21,3)	16 (17,2)	10 (34,5)	
Comorbidades, n (%)				
Infarto do miocárdio	9 (7,4)	6 (6,5)	3 (10,3)	0,484
Insuficiência cardíaca congestiva	15 (12,3)	9 (9,7)	6 (20,7)	0,115
Doença vascular periférica	13 (10,7)	7 (7,5)	6 (20,7)	0,045
Doença cérebro-vascular	20 (16,4)	14 (15,1)	6 (20,7)	0,474
Demência	6 (4,9)	5 (5,4)	1 (3,5)	0,675
Doença pulmonar crônica	19 (15,6)	12 (12,9)	7 (24,1)	0,145
Doença do tecido conjuntivo	13 (10,7)	10 (10,75)	3 (10,34)	0,950
Úlcera	9 (7,4)	8 (8,6)	1 (3,5)	0,354
Doença hepática leve	2 (1,6)	1 (1,1)	1 (3,5)	0,380
Doença hepática severa ou moderada	2 (1,6)	2 (2,2)	0 (0,0)	0,426
Diabetes	24 (19,7)	16 (17,2)	8 (27,6)	0,219
Diabetes com complicação	10 (8,2)	6 (6,5)	4 (13,8)	0,208

Tabela 8 – Análise bivariada do desenvolvimento de LRA e as variáveis sociodemográficas, dados clínicos e utilização de medicamentos entre os pacientes internados em UTI de um hospital de ensino, Belo Horizonte-MG, 2015 (n = 122)

Variáveis	(conclusão)			
	Total (n = 122)	Sem LRA (n = 93)	Com LRA (n = 29)	Valor p
Hemiplegia ou paraplegia	12 (9,8)	7 (7,5)	5 (17,2)	0,125
Doença renal severa ou moderada	2 (1,6)	1 (1,1)	1 (3,5)	0,380
Neoplasia	4 (3,3)	3 (3,2)	1 (3,5)	0,953
AIDS	1 (0,8)	1 (1,1)	0 (0,0)	0,575
Sedação, n (%)	67 (54,9)	45 (48,4)	22 (75,9)	0,009
Trauma, n (%)	47 (38,5)	40 (43,0)	7 (24,1)	0,068
Ventilação mecânica, n (%)	82 (67,2)	58 (62,4)	24 (82,8)	0,041
Infecção, n (%)	49 (40,2)	29 (31,2)	20 (69,0)	0,000
Sepse, n (%)	20 (16,4)	12 (12,9)	8 (27,6)	0,062
Tempo de permanência na UTI (dias), n (%)				
Até 5	56 (45,9)	50 (53,8)	6 (20,7)	0,007
De 6 a 15	36 (29,5)	23 (24,7)	13 (44,8)	
Mais de 15	30 (24,6)	20 (21,5)	10 (34,5)	
Creatinina na admissão hospitalar, mediana (IQ)	0,8 (0,6 – 1,0)	0,7 (0,6 – 0,9)	0,9 (0,8 – 1,1)	0,002
Creatinina mais alta na UTI, mediana (IQ)	0,8 (0,6 – 1,1)	0,8 (0,6 – 0,9)	1,7 (1,2 – 3,6)	0,000
Última creatinina na UTI, mediana (IQ)	0,6 (0,5 – 0,9)	0,6 (0,5 – 0,7)	1,1 (0,8 – 2,3)	0,000
TFG na admissão hospitalar, mediana (IQ)	86,5 (63,0 – 125,6)	99,1 (71,1 – 136,2)	71,6 (52,5 – 84,9)	0,000
TFG quando creatinina mais alta na UTI, mediana (IQ)	82,8 (54,7 – 123,0)	95,2 (77,7 – 142,9)	31,6 (13,3 – 49,1)	0,000
Última TFG na UTI, mediana (IQ)	117,9 (72,5 – 165,6)	129,7 (98,2 – 169,8)	50,6 (23,2 – 85,4)	0,000
Desfecho, n (%)				
Alta	111 (91,0)	89 (95,7)	22 (75,9)	0,001
Óbito	11 (9,0)	4 (4,3)	7 (24,1)	
<b>Perfil de utilização de medicamentos</b>				
Número de medicamentos, mediana (IQ)	20,0 (15,0 – 27,0)	19,0 (14,0 – 26,0)	25,0 (20,0 – 35,0)	0,000
Número de medicamentos potencialmente nefrotóxicos				
0-6	34 (27,9)	30 (32,3)	4 (13,8)	0,061
7-11	55 (45,1)	42 (45,2)	13 (44,8)	
>11	33 (27,1)	21 (22,6)	12 (41,4)	
Número de medicamentos vasoativos				
0	39 (32,0)	35 (37,6)	4 (13,8)	0,004
1-2	75 (61,5)	55 (59,1)	20 (69,0)	
>2	8 (6,6)	3 (3,2)	5 (17,2)	

<sup>1</sup> $\chi^2$  de Pearson/ Mann-Whitney; <sup>2</sup>IQ: Intervalo Interquartil; <sup>3</sup>APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; <sup>4</sup>UTI: Unidade de Terapia intensiva; <sup>5</sup>Informação disponível para apenas 50 pacientes.

## 6.6 Regressão logística

Após ajuste em modelo de regressão para cada grupo de covariáveis, os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA selecionados pela análise bivariada e inseridos no modelo final de regressão logística múltipla foram: idade, cor, número de comorbidades, tempo de permanência na UTI e número de medicamentos. Além disso, com o objetivo de avaliar a possível diferença entre os grupos que desenvolveram ou não LRA, as variáveis  $S_{cr}$ , TFG (medidas no momento da admissão) e APACHE II admissão UTI foram também inseridas no modelo. Essa análise demonstrou que essas variáveis não foram significativas, não interferindo no efeito das demais ou afetando o resultado final. Observou-se que apenas o número de medicamentos mostrou-se independentemente associado ao desenvolvimento de LRA (OR: 1,15; IC 95%: 1,05 – 1,27) (Tabela 9).

Tabela 9 – Fatores associados ao desenvolvimento de LRA em pacientes internados em UTI de um hospital de ensino, Belo Horizonte-MG, 2015 (n = 122)

Variáveis	Razão de Chances	Intervalo de Confiança de 95%	Valor p <sup>1</sup>
Idade	1,02	0,99 – 1,05	0,180
Cor branca <sup>a</sup>	1,28	0,40 – 4,10	0,675
No. de comorbidades <sup>b</sup>			
1 – 2	1,29	0,34 – 4,93	0,707
> 2	0,95	0,20 – 4,45	0,950
Tempo de permanência na UTI (dias) <sup>c</sup>			
De 6 a 15	1,64	0,42 – 6,39	0,475
> 15	0,24	0,28 – 2,02	0,190
No. de medicamentos	1,15	1,05 – 1,27	0,004
$S_{cr}$ na admissão hospitalar	2,83	0,25 – 31,60	0,398
TFG na admissão hospitalar	1,00	0,98 – 1,01	0,782
APACHE II admissão UTI	0,99	0,93 – 1,06	0,824

<sup>1</sup> $\chi^2$  de Pearson/ Mann-Whitney; <sup>a</sup>Categoria de referência: não branca; <sup>b</sup>Categoria de referência: Nenhuma comorbidade; <sup>c</sup>Categoria de referência: Até 5 dias.

Observou-se que o aumento do número de medicamentos aumentou a probabilidade de desenvolvimento de LRA, independente de seu potencial nefrotóxico (Figura 7).

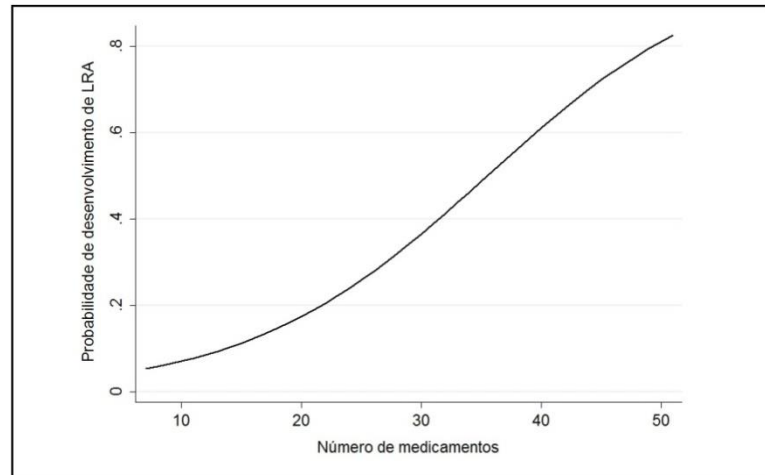


Figura 7 – Probabilidade de desenvolvimento de LRA em relação ao número de medicamentos utilizados em pacientes internados em UTI de um hospital de ensino, Belo Horizonte-MG, 2015 (n = 122). LRA: Lesão renal aguda; UTI: Unidade de terapia intensiva.

## 7 DISCUSSÃO

Na população em estudo, identificou-se o desenvolvimento de LRA em 23,8% dos pacientes. Entretanto, ao se realizar uma comparação direta a outros trabalhos que avaliaram LRA em UTI, ficam evidentes as variações na incidência de acordo o critério diagnóstico utilizado.

Em São Paulo, MATALOUN *et al.* (2006) realizaram um estudo utilizando como critério um nível de  $S_{Cr}$  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 (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. Já outro estudo conduzido em uma UTI em Salvador (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.* (Austrália – 2008) e Mohamed *et al.* (Cairo - 2013) observaram incidência de 36,1% e 35,7%, respectivamente, utilizando RIFLE. Enquanto Nisula *et al.*, em estudo conduzido na Finlândia (2013) utilizando AKIN para determinação da LRA, verificaram incidência de 39,3%. Prakash *et al.* (2006) utilizaram como critério aumentos agudos na  $S_{Cr}$  de acordo com a linha de base ( $\geq 0,5$  mg/dL para linha de base  $< 1,5$  mg/dL; e 1,0 mg/dL para linha de base  $> 1,5$  mg/dL mas  $< 5,0$  mg/dL) e observaram o desenvolvimento de LRA em apenas 3,79% dos pacientes. Cabe ressaltar que em alguns desses estudos o termo IRA foi utilizados para se referir à doença renal avaliada.

O perfil sociodemográfico observado para a população em estudo foi maioria masculina com idade mediana de 46 anos, cuja condição de saúde identificada como causa mais frequente da admissão hospitalar foi traumatismos múltiplos (17,2%). Esse cenário, além de descrever a população da região em que o hospital de estudo está inserido, reflete as estatísticas das internações hospitalares e estão de acordo com os dados fornecidos pelo Ministério da Saúde (Sistema de Informações sobre Mortalidade – DATASUS, 2013), nos quais a região sudeste ocupa o primeiro lugar em relação à mortalidade geral e aos óbitos por causas externas (45,8% e 36,7%, respectivamente), sendo que os homens na faixa etária de 35

a 54 anos correspondem a 27,8% das mortes por causas externas (incluem homicídios, suicídios, acidentes de trânsito e afogamentos).

Em relação à idade, demonstrou-se mediana superior para os pacientes que desenvolveram LRA em relação aos pacientes sem LRA, o que demonstrou diferença significativa na análise bivariada ( $p = 0,006$ ) e foi semelhante ao observado em outros estudos (WANG *et al.*, 2012; PONCE *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2009). Confirmando que, apesar da definição do termo "idade avançada" variar entre os estudos, o desenvolvimento de LRA pode estar associado à maior faixa etária (KDIGO, 2012).

Já a presença de comorbidades à admissão foi descrita para 58,2% dos pacientes acompanhados e as mais frequentes, no grupo que desenvolveu LRA foram diabetes (27,6%), doença pulmonar crônica (24,1%), sendo que insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica e doença cerebrovascular apresentaram a mesma frequência (20,7%). Esse resultado foi condizente com alguns dos fatores de risco para LRA trazidos pelo KDIGO (2012), como diabetes, doença cardíaca, pulmonar ou hepática. Porém, essa variável também é abordada de forma diversificada nos estudos encontrados.

Lopes *et al.* (2008) avaliaram o histórico de doença cardiovascular, agrupando angina, infarto do miocárdio, doença cerebrovascular e diabete melito, e o resultado encontrado maior prevalência nos três estágios de LRA, de acordo com o critério RIFLE (*Risk*: 63,9%; *Injury*: 61,6%; *Failure*: 54,2%). Já Mohamed *et al.* (2013) apresentam sem muitos detalhes o cálculo do escore de comorbidade, o qual não demonstrou diferença significativa entre os grupo com LRA presente ou ausente. Alguns estudos incluíram pacientes DRC em sua avaliação, sendo essa uma comorbidade frequente devido à possibilidade de agudização da lesão renal nesses pacientes, juntamente com o diabete melito, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva (BUCUVIC; PONCE; BALBI, 2011; PONCE *et al.*, 2011).

No momento da admissão na UTI, dentre todos os pacientes avaliados, 40,2% apresentavam algum tipo de infecção, já no grupo que desenvolveu LRA a frequência observada foi 69,0%. A infecção é uma complicação comum em pacientes críticos, podendo-se estimar que 37% a 51,2% desses pacientes sejam tratados para tal fim durante a sua permanência na UTI. A ocorrência de infecções e a terapia antimicrobiana podem ser a causa da LRA, mas a infecção pode também ser um resultado da LRA e, embora, a causa subjacente

para o desenvolvimento da lesão renal seja frequentemente multifatorial, é bem conhecido o papel crucial que a infecção e a terapia antimicrobiana desempenham no curso da LRA (HOSTEA; CORTE, 2011; REYNVOE *et al.*, 2009). Neste contexto, ainda se destaca a extensa utilização dos aminoglicosídeos no tratamento de infecções em pacientes criticamente enfermos devido à sua excelente atividade antimicrobiana contra bactérias gram-negativas, embora sua nefrotoxicidade, consequente do acúmulo dentro das células tubulares renais corticais, seja também reconhecida e bem documentada (TABER; MUELLER, 2006).

No grupo que desenvolveu LRA, 27,6% tinham diagnóstico de sepse, percentual inferior ao observado nos demais estudos, nos quais a sepse teve alta frequência e demonstrou ser fator de risco para o desenvolvimento de LRA (NISULA *et al.*, 2013; MOHAMED *et al.*, 2013; BAGSHAW *et al.*, 2008; UCHINO *et al.*, 2005; MEHTA *et al.*, 2004). Segundo PERAZELLA (2012), a LRA associada à sepse em pacientes internados em UTI é uma complicação frequente (até 50%). Observam-se, nesses casos, alterações importantes na hemodinâmica renal levando à dilatação da vasculatura sistêmica enquanto predomina vasoconstrição no rim. Além disso, os pacientes podem desenvolver depleção do volume intravascular devido à anorexia, perda de fluidos extrarrenais e extravasamento capilar, logo, diversas alterações expõem o rim a uma perfusão reduzida e isquemia parenquimatosa, mesmo na ausência de hipotensão franca.

A análise bivariada demonstrou diferença significativa entre os grupos para o APACHE II calculado à admissão na UTI ( $p = 0,001$ ). Esse dado reflete uma importante característica para a população em questão, demonstrando a gravidade dos pacientes recebidos nesta UTI, além de confirmar a maior gravidade dos pacientes que desenvolveram LRA, o que corrobora com a associação da LRA ao aumento significativo da morbimortalidade em doentes críticos. Outros estudos também mostraram associação do APACHE II ao desenvolvimento de LRA (MOHAMED *et al.*, 2013; OKAMOTO *et al.*, 2012; PONCE *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2009; BAGSHAW *et al.*, 2008).

O escore de prognóstico APACHE II foi desenvolvido por Knaus *et al.* em 1981, revisado e simplificado em 1985, baseado em características clínicas e laboratoriais, a fim de caracterizar a casuística e permitir a determinação prognóstica dos pacientes internados em UTI. O APACHE II representa um sistema de pontuação para determinar a extensão do comprometimento dos órgãos ou sua taxa de falha, sendo que essa pontuação é baseada em

seis variáveis relacionadas aos sistemas respiratório, cardiovascular, hepático, hematopoiético, renal e neurológico (KNAUS; WAGNER; DRAPER, 1985).

Entretanto, essa informação deve ser analisada com cautela, visto que a aplicabilidade de modelos prognósticos nos pacientes com alguma disfunção ou necessidade de suporte renal ainda são limitadas, como alerta Maccariello *et al.* (2008) em estudo multicêntrico prospectivo realizado por em UTI de três hospitais terciários privados no Rio de Janeiro. O objetivo desse estudo foi avaliar o desempenho de seis modelos de predição prognóstica em pacientes com disfunção renal aguda (gerais e específicos) e o que se observou foram desempenhos variados, mas de uma forma geral nenhum deles foi adequado para a avaliação da letalidade hospitalar, já que, os modelos de prognóstico desenvolvidos a partir de uma população geral de pacientes de terapia intensiva têm demonstrado desempenhos insatisfatórios quando testados em populações mais específicas, incluindo os pacientes com disfunção renal.

Observou-se o uso de sedação (75,9%) e ventilação mecânica (82,8%) na maioria 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 à 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).

Estudo multicêntrico prospectivo realizado em hospitais da Austrália e Nova Zelândia, demonstrou que a sedação precoce profunda está associada ao tempo de extubação e mortalidade a longo prazo, sendo que os fármacos mais frequentemente administrados foram propofol, midazolam, fentanil e morfina (56,6%; 54,6%; 46,2%; 40,2%, respectivamente), também se evidenciou que a dose cumulativa de midazolam e fentanil foi relacionada à extubação tardia, enquanto que o mesmo não foi observado para propofol e morfina (SHEHABI *et al.*, 2012). Além disso, de acordo com a base Micromedex<sup>®</sup>, estudos demonstraram a ocorrência de casos de LRA em crianças em uso prolongado propofol e dano renal (nefrite glomerular) posterior ao uso de narcóticos, como a morfina. Esse contexto



demonstra como a sedação e analgesia de pacientes críticos é um domínio dinâmico e em evolução, sendo que o envolvimento do farmacêutico para manter o conforto do paciente tem incidido sobre a adesão às diretrizes para a prática clínica, redução da inconstância da prescrição, aumento da seleção do fármaco apropriado e redução dos custos com medicamentos (PRESLASKI *et al.*, 2013).

Dentre os pacientes estudados, 68,0% fizeram uso de pelo menos um fármaco vasoativo. Esse achado é condizente com o perfil de comorbidades encontrado, onde disfunções orgânicas respiratórias e cardiovasculares ocupam lugar importante, corroborando com outros estudos que também observaram elevados percentuais e diferença estatisticamente significativa para essas variáveis (MOHAMED *et al.*, 2013; OKAMOTO *et al.*, 2012; PONCE *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2009). Destaca-se o estudo multicêntrico realizado por Uchino *et al.* (2005) em 54 hospitais de 23 países, onde se observou uso de ventilação mecânica em 72,6% de pacientes e uso de fármacos vasoativos em 69,1% ( $p < 0,001$ ) que desenvolveram LRA.

O uso de fármacos vasoativos é comum em pacientes criticamente doentes, com a finalidade de sustentar a pressão sanguínea e perfusão tecidual dos órgãos após a reposição de volume quando necessária. Entretanto, as mais altas doses desses fármacos, que possam ser necessárias para controle adequado da pressão arterial, podem reduzir o fluxo sanguíneo renal devido à vasoconstrição. O uso prolongado de fármacos vasoativos em doses elevadas pode resultar em hipóxia renal e necrose tubular aguda (TABER; MUELLER, 2006).

O contexto das UTI é bem representado por pacientes e intervenções de alto risco em um ambiente complexo (MOYEN, CAMIRÉ & STELFOX, 2008), onde a gravidade do quadro clínico e a instabilidade apresentada pelos pacientes determinam a prescrição e administração de uma quantidade elevada e diversificada de medicamentos (PADILHA *et al.*, 2002; MANENTI *et al.*, 1998). Em relação ao perfil de medicamentos utilizados, os grupos “Sistema Nervoso”, “Trato alimentar e metabólico” e “Sangue e órgãos formadores de sangue” foram os mais frequentemente prescritos, o que é condizente ao observado por Cardinal *et al.* (2012) e Reis (2009), mesmo que em colocações divergentes, pois o padrão de medicamentos utilizados em UTI é influenciado pelo seu perfil assistencial, como salientado por Reis (2009).

Os subgrupos terapêuticos mais frequentemente utilizados para o grupo “Sistema Nervoso” foram os “Analgésicos” (49,4%) e “Psicolépticos” (29,0%), que se justifica por proporcionar conforto ao paciente, reduzir o estresse e evitar retardo na recuperação e na liberação da ventilação mecânica (SAKATA, 2010). Para o “Trato alimentar e metabólico” foram os “Medicamentos para distúrbios ácidos relacionados” (30,2%) e “Medicamentos para distúrbios gastrintestinais” (27,9%), os quais ainda têm seus benefícios questionáveis para profilaxia da formação da úlcera, mas são frequentemente empregados, num contexto de disfunção múltipla orgânica, onde ocorre a redução da capacidade protetora da mucosa gástrica, com redução da secreção de muco gástrico e bicarbonato na luz intestinal, além da inibição da reciclagem das células do estômago (MACHADO *et al.*, 2006).

Já dentro do grupo “Sangue e órgãos formadores de sangue”, os subgrupos terapêuticos mais frequentemente utilizados foram os “Substitutos do sangue e soluções para perfusão” (66,3%) e “Agentes antitrombóticos” (32,9%), devido à necessidade de terapêutica imediata e contínua com soluções salinas ou balanceadas em sais e/ou plasma para restaurar o volume plasmático e intersticial destes pacientes (ÉVORA *et al.*, 1999), além de ser imperativo prevenção de eventos tromboticos arteriais e venosos nesse grupo de pacientes fatores de risco adquiridos na UTI, como a presença de cateter venoso central, sepse, sedação, uso de bloqueadores neuromusculares e ventilação mecânica (FLATO *et al.*, 2011)

Embora esperado elevado o número de medicamentos prescritos para pacientes em estado grave na UTI, a 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 em UTI, com ênfase em LRA. Cardinal *et al.* (2012) relataram média de  $14,28 \pm 6,31$  medicamentos por prescrição (mínimo 1 e máximo 28), enquanto BERTSCHE *et al.* (2009),  $11,9 \pm 3,8$  medicamentos por paciente. O uso de muitos medicamentos frequentemente é necessário nesses pacientes, 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).

Quanto ao uso de fármacos com potencial nefrotóxico, também se observou elevado número de medicamentos prescritos por paciente, sendo que a maioria dos pacientes que desenvolveu LRA estava em uso de 7 ou mais fármacos com essa característica. HERRERA-

GUTIÉRREZ *et al.* (2013) realizaram estudo multicêntrico no qual pelo menos um fármaco nefrotóxico foi administrado 34,4% dos pacientes e dois ou mais fármacos foram administrados a 14,9%. Em estudo caso-controle realizado por MOFFETT; GOLDSTEIN (2011), incluindo pacientes pediátricos, observou-se que pacientes com LRA foram expostos a mais medicamentos nefrotóxicos por maior período de tempo, comparado aos controles e 86% do grupo controle foi exposto a um ou mais de 36 medicamentos nefrotóxicos.

A contribuição desses medicamentos no desenvolvimento de LRA em pacientes criticamente 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%). Já Lapi *et al.* (2013) observaram que a combinação terapêutica tripla de diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas do receptor de angiotensina e os AINEs foi associada com um aumento do risco de LRA. Outros estudos já citados apontaram os medicamentos nefrotóxicos como fatores que contribuem para 14% a 30% dos casos de LRA em pacientes criticamente doentes (HERRERA-GUTIÉRREZ *et al.*, 2013; KDIGO; 2012; UCHINO *et al.*, 2005; BERNIEH *et al.*, 2004; MEHTA *et al.*, 2004), porém os dados ainda são limitados e pouco tem sido feito para avaliar a contribuição global que a farmacoterapia tem sobre o desenvolvimento de LRA.

Phillips *et al.* (2013) demonstraram que a prescrição de medicamentos nefrotóxicos não influenciou na frequência de avaliação da função renal, pois os pacientes tratados com agentes nefrotóxicos não foram identificados como uma população em situação de risco e, portanto, não foram monitorizados para detectar evidências de piora da função renal, o que representa a perda de oportunidades para identificar e gerenciar os pacientes com alto risco de LRA.

No estudo aqui realizado, idade, cor da pele, número de comorbidades, tempo de permanência na UTI, número de medicamentos,  $S_{Cr}$  na admissão hospitalar, TFG na admissão hospitalar e APACHE II à admissão na UTI foram as variáveis inseridas no modelo final de regressão logística múltipla. Destas, apenas o número de medicamentos apresentou associação estatisticamente significativa com o desenvolvimento de LRA (OR: 1,15; IC 95%: 1,05 – 1,27). Ou seja, embora se tenha observado número elevado de medicamentos nefrotóxicos por

paciente, apenas o fato de utilizarem grande número de medicamentos já implicou em maior probabilidade de desenvolver LRA, independente de suas características nefrotóxicas.

Dada à colinearidade das variáveis avaliadas, esse resultado poderia reforçar a ideia do uso de elevado número de medicamentos como marcador de gravidade desses pacientes, em detrimento da relação causal entre o uso de medicamentos e a probabilidade de desenvolvimento de LRA. Entretanto, a análise do modelo de regressão logística demonstrou que o número de comorbidades e o APACHE II calculado à admissão na UTI não foram variáveis significativas, demonstrando que o número de medicamentos foi independentemente associado ao desenvolvimento de LRA ( $p = 0,004$ ) (Tabela 9) e, não necessariamente, à maior gravidade do paciente.

Apesar disso, as alterações farmacocinéticas induzidas pela doença grave e falência de órgãos devem ser consideradas e são particularmente importantes para os medicamentos com um pequeno volume de distribuição e/ou forte ligação às proteínas plasmáticas. A absorção reduzida de diversos fármacos enterais nesses pacientes ocorre devido à muitos fatores, incluindo o aumento do pH gástrico, baixa motilidade intestinal, formação de complexos de fármacos insolúveis no intestino, interações de medicamento-alimento e edema intestinal. Já a distribuição é significativamente alterada principalmente devido às mudanças no aporte sanguíneo, na permeabilidade tecidual, pH do microambiente e características dos fármacos, tais como a solubilidade lipídica, o pKa e a ligação a proteínas. Além disso, o volume de distribuição pode ser aumentado ou diminuído e podem haver alterações no volume total de água corporal, na função renal, na concentração de proteínas plasmáticas e na afinidade de ligação às mesmas (PERAZELLA, 2012; SCHETZ *et al.*, 2005).

Inflamação, sepse, DRC, LRA, doença hepática aguda ou crônica, 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 de UTI e, 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. Assim, os pacientes de UTI estão em risco de RAM devido à subdose, com perda de eficácia, e eventos adversos tóxicos de sobredose de fármacos. Dessa forma, a

ocorrência de LRA em UTI requer ajustes de dose dos fármacos e a TRS torna-se muitas vezes necessária (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 de medicação 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).

Todos os fatores já citados, relacionados à gravidade dos pacientes que desenvolveram LRA, vão influenciar diretamente no tempo de internação na UTI. Ao todo, 53,8% dos pacientes sem LRA permaneceram internados até 5 dias na UTI, já no grupo com LRA 79,3% dos pacientes tiveram mais de 6 dias de internação. MATALOUN *et al.* (2006) observaram tempo de internação significativamente 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,  $p = 0.018$ ). Bagshaw *et al.* (2008) e Lopes *et al.* (2008) também demonstraram a presença de LRA como um fator associado ao maior tempo de permanência na UTI e no hospital. Chertow *et al.* (2005) avaliando a presença e gravidade da LRA através da variação da  $S_{cr}$  durante a hospitalização, demonstraram que o custo está associado às mudanças progressivas na concentração de  $S_{cr}$ , além do que a LRA está associada ao aumento significativo da mortalidade e do tempo de internação hospitalar.

Certamente os avanços tecnológicos e científicos culminaram no incremento da sobrevivência em longo prazo de pacientes gravemente doentes, conseqüentemente observar-se-á o aumento dos custos e investimentos com a internação em UTI. Desconsiderando a divergente temática abordada e os efeitos da inflação em saúde nesse período, um levantamento realizado no hospital do estudo demonstrou valor médio R\$55,70/hora para cada paciente internado na UTI no período de abril a setembro/2011. O que corresponde a

R\$1336,80/dia, sendo esse valor referente ao custo total da internação no setor, incluindo todos os serviços prestados como funcionários de diversas áreas e a assistência direta à saúde, procedimentos e exames complementares, infraestrutura, farmácia e medicamentos (VELLOSO; MOREIRA; ROMANELLI, 2012).

Apesar do custo não ter sido uma variável analisada neste estudo, é importante frisar o impacto financeiro que esse aumento no tempo de internação devido à ocorrência da LRA representa para as instituições, principalmente no contexto do SUS. Em relação ao financiamento de média e alta complexidade, de acordo com dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) (DATASUS, 2015), o custo dos serviços hospitalares necessários ao tratamento da IRA em fevereiro de 2015 representa um montante de R\$3.274.664,29, sendo R\$1.574.598,63 referentes à região sudeste, representando média de permanência hospitalar de 9,4 dias e taxa de mortalidade de 20,89%. Esses números reforçam a importância do diagnóstico precoce, do tratamento adequado e das medidas de prevenção da LRA nesses pacientes.

Diversos estudos demonstraram o aumento da mortalidade associada ao desenvolvimento de LRA em ambiente hospitalar, ou especificamente para pacientes em terapia intensiva (HERRERA-GUTIÉRREZ *et al.*, 2013; MOHAMED *et al.*, 2013; NISULA *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2012; WAHRHAFTIG; CORREIA; SOUZA, 2012; BUCUVIC; PONCE; BALBI, 2011; SANTOS, 2009; BAGSHAW *et al.*, 2008; Lopes *et al.*, 2008; PRAKASH *et al.*, 2006; CHERTOW *et al.*, 2005; UCHINO *et al.*, 2005; MEHTA *et al.*, 2004). Ainda em relação ao desfecho, dentre os pacientes que desenvolveram LRA, no estudo aqui realizado, sete foram encaminhados para tratamento complementar após alta da UTI. Segundo FERGUSON; VAIDYA; BONVENTRE (2008) o atraso no diagnóstico e intervenção provavelmente predispõe ao aumento da morbidade e mortalidade, bem como danos irreversíveis, resultando em DRC.

Como esperado, observa-se variações da  $S_{Cr}$  e a da TFG ao comparar os grupos LRA ausente ou presente (Figura 6). Nos três momentos avaliados ( $S_{Cr}$ /TFG na admissão hospitalar,  $S_{Cr}$  mais alta/menor TFG na UTI; última  $S_{Cr}$ /TFG registradas), os pacientes com LRA apresentaram  $S_{Cr}$  significativamente maiores e TFG significativamente menores (Tabela 8). Porém, observou-se, mediana superior de idade para os pacientes com LRA, o que era esperado, devido ao já esperado declínio de função renal com o envelhecimento do indivíduo,

que pode ser explicado por um processo fisiológico do envelhecimento orgânico acompanhado de mudanças estruturais do sistema renal (DUTRA *et al.*, 2014). Há uma diferença entre os grupos, entretanto, essas variáveis não foram significativas e não interferiram no efeito das demais ou afetaram o resultado final da análise estatística aqui realizada.

Além disso, deve-se ressaltar que, embora a  $S_{Cr}$  seja o biomarcador mais utilizado para avaliação da função renal e sirva de base para dar o diagnóstico da LRA, este não reflete fidedignamente a TFG (MACEDO, 2011). Esse fato é devido à sua sensibilidade e especificidade questionáveis, pois não fornece dados da evolução imediatamente após o início da disfunção renal, comprometendo a escolha do tempo ideal para sua avaliação (MIZOI; DEZOTI; VATTIMO, 2008). Essa mesma limitação é observada para outros marcadores tradicionalmente utilizados, como ureia, sedimento urinário e os índices urinários (fração de excreção de sódio, osmolaridade urinária, entre outros), e têm sido um dos principais obstáculos na avaliação da nefrotoxicidade (FERGUSON; VAIDYA; BONVENTRE, 2008).

Estudo acerca do modelo cinético da  $S_{Cr}$ , realizado em 1985 (MORAN; MYERS, 1985) já demonstrava como a evolução da TFG e os níveis de  $S_{Cr}$  são dissociados. Em estado de equilíbrio (*steady-state*), o paciente apresenta uma aproximação razoável entre a  $S_{Cr}$  e a TFG, sendo que cada vez que a TFG cai pela metade o valor da  $S_{Cr}$  dobra. Porém, a LRA não ocorre nesse estado de equilíbrio, mas sim no estado de desequilíbrio (*non-steady*), em que os três determinantes da concentração de  $S_{Cr}$  (produção, volume de distribuição e eliminação renal) variam, o que determina um atraso ainda maior na elevação da  $S_{Cr}$  em relação à queda da filtração glomerular. Da mesma forma, após início da recuperação da filtração glomerular a queda da  $S_{Cr}$  também é tardia (MACEDO, 2011).

A distorção dos valores de  $S_{Cr}$ , a desproporção entre seus níveis aumentados, o grau de dano renal, e, sobretudo sua manifestação tardia, comprometem a monitorização da LRA, o que pode ter subestimado a incidência de LRA no estudo aqui discutido e assinala a necessidade de identificar outros marcadores precoces, mais sensíveis e específicos da função renal (MIZOI; DEZOTI; VATTIMO, 2008). Nesse contexto, a última década tem sido notável para a introdução de uma variedade de biomarcadores séricos e urinários potencialmente úteis para a detecção precoce da LRA, principalmente em pacientes de alto risco, sendo os mais promissores: lipocaína associada à gelatinase neutrofílica (NGAL), interleucina -18 (IL-18),

cistatina C, e a molécula de injúria renal-1 (KIM-1) (THOMAS *et al.*, 2011). Embora as vantagens sejam eminentes e os progressos significativos, o campo ainda está em desenvolvimento e a utilização desses biomarcadores na rotina da prática clínica ainda é limitada (PERES *et al.*, 2013).

Os resultados aqui encontrados devem ser vistos considerando também suas limitações. Observou-se a ausência de pronta disponibilidade ou padronização no registro de informações importantes, tais como diurese, peso dos pacientes e balanço hídrico o que dificultou a utilização do critério AKIN 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 da 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/ou poder estatístico, ausência de dados sobre relação temporal para se determinar fatores de risco ou fatores associados e dados potencialmente relacionados à LRA não citados devido à complexidade de coleta de dados. Entretanto, essas questões não reduzem a importância da realização de estudos como este, ao contrário, incitam novas investigações. 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 brasileiros, contribuindo para ampliar o conhecimento dos fatores associados à ocorrência da LRA em pacientes críticos, o uso de medicamentos e o potencial emprego de marcadores precoces na detecção da lesão renal.



## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que a incidência de LRA foi maior em pacientes do sexo masculino, de maior faixa etária e cor da pele não branca, que apresentavam comorbidades, escore APACHE II elevado, necessidade de sedação, ventilação mecânica, fármacos vasoativos e/ou potencialmente nefrotóxicos, além de estarem em uso de elevado número de medicamentos.

O perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes estudados refletem a gravidade dos pacientes críticos e corrobora com a reconhecida multifatorialidade da LRA em UTI. Apesar da colinearidade das variáveis avaliadas, a regressão logística múltipla demonstrou que apenas o número de medicamentos, independente de seu potencial nefrotóxico, se destacou com significativa associação ao desenvolvimento de LRA, reforçando a contribuição da farmacoterapia para essa complicação.

Nesse sentido, a abordagem da nefrotoxicidade envolve uma avaliação mais abrangente, uma vez que a utilização de grande número de medicamentos já implica numa maior probabilidade de desenvolver LRA. Considerando que não há uma fonte de informação tida como padrão ouro para consulta, discrepâncias entre as fontes de informação podem ter um impacto clínico no atendimento ao paciente e contribuir para a morbidade e mortalidade relacionada ao uso de medicamentos.

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 medicamentos nefrotóxicos, além de se destacar a relevância do farmacêutico clínico como membro direto e ativo da equipe assistencial, corresponsável pela farmacoterapia dos pacientes críticos propiciando, assim, o uso racional de medicamentos e aumento a qualidade da assistência prestada ao paciente crítico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAGSHAW, S. M.; *et al.* A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*, v. 23, p. 1203–1210, 2008.

BAGSHAW, S. M.; GEORGE, C.; BELLOMO, R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*, v. 23, p.1569–1574, 2008.

BATISTA, P. B. P.; PASSOS, R. H. As novas fronteiras da lesão renal aguda. *Rev Bras Ter Intensiva.*, v. 24, n. 3, p. 213-215, 2012.

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, 2004.

BENTLEY, M. L; *et al.* Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies. *Crit Care Med*, v. 38, n. 6, 2010.

BERNIEH, B.; *et al.* Pattern of acute renal failure in a tertiary hospital in the United Arab Emirates. *Transplant Proc*, v. 36, n. 6, p.1780–1783, 2004.

BERTSCHE, T.; *et al.* Pro-active provision of drug information as a technique to address overdosing in intensive-care patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*, v.65, p.823–829, 2009.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 47, de 8 de setembro de 2009. Brasília, DF: [s.n], 2009. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007\\_24\\_02\\_2010.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html)>. Acesso em 10 de maio de 2015.

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: Acesso em 04 de maio de 2014.

BUCUVIC, E.M; PONCE,D.; BALBI, A. L. Fatores de risco para mortalidade na lesão renal aguda. *Rev Assoc Med Bras*, v.57, n. 2, p. 158–163, 2011.

CARDINAL, L. S. M.; MATOS, V. T. G.; RESENDE, G. M. S.; TOFFOLI-KADRI, M. C. Caracterização das prescrições medicamentosas em unidade de terapia intensiva adulto. *Rev Bras Ter Intensiva*. v. 24, n. 2, p.151-156, 2012.

CHERTOW, G M.; *et al.* Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol*, v.16, p. 3365–3370, 2005.

COHEN, J. Weighted kappa: Nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol. Bull.*, v. 70, 213–220, 1968.

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

DEAN, A.G.; SULLIVAN, K.M.; SOE, M.M. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versão. [www.OpenEpi.com](http://www.OpenEpi.com), atualizado 2015/05/04. Acesso em 12 de maio de 2015.

DENNEN, P.; DOUGLAS, I. S.; ANDERSON, R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. *Crit Care Med*, v. 38, n. 1, 2010.

DIPIRO, J. T. *et al.* Pharmacotherapy Handbook. 7ed. McGraw-Hill, 2008.

DUTRA, M. C.; *et al.* Avaliação da função renal em idosos: um estudo de base populacional. *J Bras Nefrol*; v.36, n.3, p.297-303, 2014.

ÉVORA, P. R. B.; *et al.* Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e do equilíbrio acidobásico – Uma revisão prática. *Medicina, Ribeirão Preto*, v.32, p.451-469, 1999.

FALCONNIER, A. D.; *et al.* Drug dosage in patients with renal failure optimized by immediate concurrent feedback. *J Gen Intern Med*, v. 16, p. 369–375, 2001.

FERGUSON, M.A.; VAIDYA, V. S. ; BONVENTRE, J. V. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology*, v. 245, 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.

FLATO, U. A. P. *et al.* Novos anticoagulantes em cuidados intensivos. *Rev. bras. ter. intensiva*, v.23, n.1, 2011.

FLEISS, J.L. Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychol Bull*, v. 76, p. 378–382, 1971.

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

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

GARCÍA, M. R.; HITO, P. D.; ARIZA, L. C. Revisión de conocimientos sobre el fracaso renal agudo en el contexto del paciente crítico. *Enferm Intensiva*, v. 24, n. 3, p.120-130, 2013.

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

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2006.

HERRERA-GUTIÉRREZ, M. E.; *et al.* Prevalence of acute kidney injury in intensive care units: The “Corte de prevalencia de disFunción RenAl y DEpuración en críticos” point-prevalence multicenter study. *Journal of Critical Care*, v. 28, p. 687–694, 2013.

HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES – HRTN. Institucional. Disponível em: <[http://www.hrtn.fundep.ufmg.br/index.php?option=com\\_content&task=view&id=160&Itemid=86](http://www.hrtn.fundep.ufmg.br/index.php?option=com_content&task=view&id=160&Itemid=86)> Acesso em 26 de maio de 2015.

HOSTEA, E. A. J; CORTE, W. Clinical Consequences of Acute Kidney Injury. In: Kellum JA, Ronco C, Vincent J- L (eds): *Controversies in Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. Basel*, Karger, v. 174, p. 56–64, 2011.

HOSTE, E. A.J.; KELLUM, J. A. Acute kidney dysfunction and the critically ill. *Minerva Anesthesiol.*, v. 72; p. 133-43, 2006.

JONES, S. L.; DEVONALD, M. A. J. How acute kidney injury is investigated and managed in UK intensive care units – a survey of current practice. *Nephrol Dial Transplant*, v. 28, p. 1186–1190, 2013.

KHANAL, A.; *et al.* Dose adjustment guidelines for medications in patients with renal impairment: How consistent are drug information sources? *Intern. Med. J.* **2014**, *44*, 77–85.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES – KDIGO. Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter.*, suppl.; v. 2, p. 1-138, 2012.

KNAUS, W.A.; DRAPER, E.A.; WAGNER, D.P. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* v. 13, n. 10, p. 818-29, 1985.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics* **1977**, *33*, 363–374.

LAPI, F. *et al.* Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*, v.346, 2013.

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. *Clin Chem*, v. 53, n. 4, p. 766-72, 2007.

LEVEY, A.S. *et al.* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*, v. 150, n. 9, p. 604-12, 2009.

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, 2008.

MACCARIELLO, E. R.; *et al.* Desempenho de Seis Modelos de Predição Prognóstica em Pacientes Críticos que Receberam Suporte Renal Extracorpóreo. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 20, n. 2, 2008.

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 junho de 2015.

MACHADO, A. S. *et al.* Profilaxia para úlcera de estresse nas unidades de terapia intensiva: estudo observacional multicêntrico. *Rev. bras. ter. intensiva*, v.18, n.3, 2006.

MANENTI, S.; CHAVES, A. B.; LEOPOLDINO, R. S.; PADILHA, K. G. Ocorrências adversas com medicação em Unidade de Terapia Intensiva: análise de administração de soluções hidroeletrólitos. *Rev. Esc. Enf.USP.*, v.32, n.4, p. 396-76, 1998.

MATALOUN, S.E.; *et al.* Incidence, risk factors and prognostic factors of acute renal failure in patients admitted to an intensive care unit. *Braz J Med Biol Res*, v.39, n. 10, 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, 2007.

MEHTA, R.L.; *et al.* Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*, v. 6, 2004.

MENDES, E.V. As redes de atenção à saúde. Brasília, Organização Pan-Americana da Saúde, 2011.

Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Participativa - Departamento de Informática do SUS. Informações de Saúde (TABNET) – Estatísticas Vitais. Brasil – DATASUS, 2013. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>>. Acesso em: 28 de maio 2015.

Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Participativa - Departamento de Informática do SUS. Informações de Saúde (TABNET) – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). DATASUS, 2015. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/sxuf.def>>. Acesso em: 02 de junho 2015.

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. *Rev Bras Ter Intensiva*, v. 20, n. 4, p.385-393, 2008.

MOFFETT, B. S.; GOLDSTEIN, S. L. Acute Kidney Injury and Increasing Nephrotoxic-Medication Exposure in Noncritically-Ill Children. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 6, p.856–863, 2011.

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, p.413–417, 2013.

MORAN, M.; MYERS, B. D. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics 5. *Kidney International*, v.27, p. 928-37, 1985.

MOYEN, E.; CAMIRÉ, E.; STELFOX, H.T. Clinical review: Medication errors in critical care. *Critical Care*, v. 12, n. 2, 2008.

MURRAY, P. T.A Framework and Key Research Questions in AKI Diagnosis and Staging in Different Environments. *Clin J Am Soc Nephrol*, v.3, p. 864-868, 2008.

NATIONAL KIDNEY AND UROLOGIC DISEASES INFORMATION CLEARINGHOUSE – NKUDIC. Kidney Disease Statistics for the United States. NIH Publication n°. 12–3895, junho, 2012. Disponível em: <<http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/kustats/>> Acesso em 23 de abril de 2015.

NAUGHTON, C. A. Drug-Induced Nephrotoxicity. *Am Fam Physician.*, v. 78, n. 6, p. 743-750, 2008.

NISULA, S.; *et al.* Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med*, v. 39, p. 420–428, 2013.

OKAMOTO, T. Y.; *et al.* Insuficiência renal aguda em pacientes com sepse grave: fatores prognósticos. *Scientia Medica (Porto Alegre)*, v. 22, n. 3, p. 138-141, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Disponível em: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)>. Acesso em: Acesso em 04 de maio de 2015.

OSTINI, F.M.; *et al.* O uso de drogas vasoativas em terapia intensiva. *Medicina, Ribeirão Preto*, v. 31, p. 400-411, 1998.

PADILHA, K. G., KITAHARA, P. H.; GONÇALVES, C. C. S., SANCHES, A. L. C. Ocorrências iatrogênicas com medicação em Unidade de Terapia Intensiva: condutas adotadas e sentimentos expressos pelos enfermeiros. *Rev Esc Enferm USP*, v.36, n.1, p.50-7, 2002.

PANNU, N.; NADIM, M. K. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med.*, v. 36, n. 4 (Suppl.), 2008.

PERAZELLA, M. A. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney International*, v. 81, p. 1172–1178, 2012.

PERES, L. A. B.; *et al.* Biomarcadores da injúria renal aguda. *J Bras Nefrol*, v. 35, n. 3, p. 229-236, 2013.

PHILLIPS, L. *et al.* Acute kidney injury risk factor recognition in three teaching hospitals in Ethiopia. *S Afr Med J*, v. 103, n. 6, p. 413-418, 2013.

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*, n.23, v.3, p.321-326, 2011.

PRAKASH, J.; Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit. *JAPI*, v.54, 2006.

PRESLASKI, C. R.; *et al.* Pharmacist contributions as members of the multidisciplinary ICU team. *Chest.*, v. 144, n.5, p.1687-95, 2013.

REIS, A. M. M. Fatores associados às interações medicamentosas potenciais e aos eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2009.

REYNVOE, E. *et al.* Epidemiology of infection in critically ill patients with acute renal failure. *Crit Care Med*, v. 37, p.2203–2209, 2009.

SAKATA, R. K. Analgesia e sedação em unidade de terapia intensiva. *Rev. Bras. Anesthesiol.* v.60, n.6, 2010.

SANTOS, E. R. Associação do RIFLE com letalidade e tempo de internação em pacientes críticos com lesão renal aguda. *Rev Bras Ter Intensiva*, v. 21, n. 4, p.359-368, 2009.

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

SCHETZ, M. *et al.* Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*, v. 11, n. 6, p. 555-565, 2005.

SCHMIDT, M. A.; *et al.* Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*, v. 377, n. 9781,p. 1949-961, 2011.

SCHRAMM, J. M. A.; *et al.* Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 9, n. 4, p. 897-908, 2004.

SHASHATY, M. G. S.; *et al.* African American race, obesity, and blood product transfusion are risk factors for acute kidney injury in critically ill trauma patients. *J Crit Care*, v. 27, n.5, 2012.

SHEHABI, Y. *et al.*, Early Intensive Care Sedation Predicts Long-Term Mortality in Ventilated Critically Ill Patients. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, v.186, 2012.

SILVA JÚNIOR, G. B.; *et al.* Risk factors for death among critically ill patients with acute renal failure. *Sao Paulo Med J*, v.24, n.5, p.257-63, 2006

SINGBARTL, K.; KELLUM, J. A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney International*, v.81, p. 819–825, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN. Censo de diálise 2010. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/leigos/?censo>>. Acesso em 09 de novembro de 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN. Censo de diálise 2013. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/leigos/?censo>>. Acesso em 09 de abril de 2014.

SOLIMAN, H. M.; MÉLOT, C.; VINCENT, J.-L. Sedative and analgesic practice in the ICU: the results of a European survey. *Br. J. Anaesth*, v. 87, n.2, p. 186-192, 2001.

TABER, S. S.; MUELLER, B. A. Drug-Associated Renal Dysfunction. *Crit Care Clin.*, v. 22, p. 357– 374, 2006.



THOMAS, A. A.; *et al.* Acute Kidney Injury: Novel Biomarkers and Potential Utility for Patient Care in Urology. *Urology*, v.77, n.1, 2011.

UCHINO, S.; *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*, v. 294, p. 813–818, 2005.

VELLOSO, M.; MOREIRA, R. C. M.; ROMANELLI, M. T. C. Mobilização precoce em pacientes criticamente doentes - ensaio clínico aleatorizado. *Rev Bras Fisioter.*, v. 16, Supl. 1, n.234, 2012.

VIDAL, L.; *et al.* Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ*, v. 331, p.263-265, 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.


WANG, W. E.; *et al.* Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients. *Am J Nephrol*; v.35, p.349–355, 2012.

ZHANG, Z.; *et al.* Higher serum chloride concentrations are associated with acute kidney injury in unselected critically ill patients. *BMC Nephrology*, v.14, n.235, 2013.

**ANEXOS**

**ANEXO A - Apreciação do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital Risoleta Tolentino Neves (NEPE/HRTN)**

**(continua)**

<p>HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES</p>	
<p><b>Parecer de Projeto de Pesquisa</b></p>	
<p>Belo Horizonte, 18 de dezembro de 2013.</p>	
<p><b>Processo Nº 37/2013</b></p>	
<p><b>Título do Projeto: Fatores associados à ocorrência de lesão renal aguda em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de ensino.</b></p>	
<p><b>Pesquisador: Danielly Botelho Soares</b></p>	
<p><b>Descrição/objetivos</b></p>	
<p>Trata-se de projeto que tem por objetivo geral estudar os fatores de risco associados com a ocorrência de lesão renal aguda (LRA) em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital de ensino.</p>	
<p><b>Relevância</b></p>	
<p>Investigações sobre os fatores de risco associados à ocorrência de LRA em pacientes internados em UTI podem contribuir para um melhor entendimento da ocorrência dessa complicação e para a criação de subsídios que possibilitem a identificação precoce da disfunção renal induzida por medicamentos, a criação de estratégias para o manejo adequado desses pacientes, garantido a prevenção ou tratamento da extensão da lesão renal, e visando, assim, reduzir a morbimortalidade e os custos associados à LRA em UTI.</p>	
<p><b>Metodologia</b></p>	
<p>Será realizado um estudo de coorte prospectivo, observacional e sem intervenção que avaliará a ocorrência de LRA em pacientes adultos com idade igual ou superior a 18 anos internados em UTI com tempo de permanência maior que 24 horas, sem doença renal pré-existente, em uso ou não de medicamentos nefrotóxicos.</p>	
<p>Serão excluídos os pacientes que apresentarem tempo de internação hospitalar superior a 7 dias, portadores de doença renal crônica, submetidos ou não a terapia renal substitutiva, que iniciaram tratamento com medicamentos nefrotóxicos antes da internação na UTI.</p>	
<p>O período de estudo será de fevereiro a agosto de 2014. Serão revisados os prontuários eletrônicos dos pacientes incluídos no estudo e então tabulados os dados, e tratados estatisticamente. A coleta dos dados será realizada pelo pesquisador e por alunos de graduação do curso de Farmácia UFMG.</p>	
<p>RQU NGQ Ver. 01/2013</p>	<p>R. dos Galvães, 01 - Vila Cibias (Belo Horizonte - MG) 31775-500 - (51) 3459-3200</p>

**ANEXO A – Apreciação do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital Risoleta Tolentino Neves (NEPE/HRTN)**

**(conclusão)**

<p align="center"><b>HOSPITAL</b> RISOLETA TOLENTINO NEVES</p> <p>O pesquisador declara que os dados da pesquisa se tornarão públicos independentemente de resultados favoráveis ou não.</p> <p><b>Equipe de pesquisadores</b></p> <p>Projeto composto por diversos professores doutores, com experiência e capacidade para levar a cabo o projeto, sendo estes:</p> <p>Drª Maria Auxiliadora Parreiras Martins – Doutora em Infectologia e Medicina Tropical, Mestre em Ciências Farmaceuticas, Especialista em Farmácia Hospitalar e Saúde Pública Medicamentos e Graduada em Farmácia.</p> <p>Dr. Fernando Antônio Botoni – Doutor em Infectologia e Medicina Tropical, Mestre em Infectologia e Medicina Tropical, Especialista em Clínica Médica e Medicina Intensiva, e Graduado em Medicina.</p> <p><b>Financiamento/Custos</b></p> <p>Todo o custeio discriminado no projeto será financiado por agências de fomento de pesquisa, eximindo, desta forma, esta instituição de quaisquer ônus.</p> <p><b>Aspectos éticos</b></p> <p>O estudo não envolve intervenção, sendo assim não acarretará riscos ao paciente, porém serão utilizados dados e identificação do mesmo pelo prontuário eletrônico. Sendo assim, a família será abordada e informada a respeito do estudo através de Carta de Esclarecimento aos Pacientes e somente serão aderidos ao estudo após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).</p> <p>O termo de consentimento encontra-se anexado, adequado ao trabalho proposto e será objeto de análise pelo COEP.</p> <p><b>Parecer</b></p> <p>Desta forma, este Colegiado emite parecer favorável à realização do estudo proposto no formato enviado. Recomenda-se, porém, o registro da aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP / UFMG.</p>	
	
<p>_____ Colegiado do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão - NEPE/HRTN</p>	
<p>RQU NGQ Ver. 01/2013</p>	<p>Hospital Risoleta Tolentino Neves NEPE/FUNDEP/UFMG Rua das Gabrielbas, n.º 01 - Laranjeiras CEP: 31.744-012 - B.Hte - MG</p>
<p>R. das Gabrielbas, 01 - Vila Clóvis Belo Horizonte - MG. 31775-530 - (31) 3459-3200</p>	

**ANEXO B - Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG).**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**


**Projeto: CAAE - 25655014.1.0000.5149**

**Interessado(a): Profa. Maria Auxiliadora Parreiras Martins  
Departamento de Produtos Farmacêuticos  
Faculdade de Farmácia- UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 07 de abril de 2014, o projeto de pesquisa intitulado **"Fatores associados à ocorrência de lesão renal aguda em pacientes internados em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**

**ANEXO C - Certificado de apresentação do trabalho “Estudo comparativo sobre nefrotoxicidade e recomendações de manejo de dose de medicamentos citadas por quatro fontes da literatura” no 11º Congresso Mineiro de Nefrologia, Ouro Preto, 2015.**



**11º** CONGRESSO MINEIRO DE  
**NEFROLOGIA**

2º Simpósio Mineiro de Transplante Renal

## CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho Estudo comparativo sobre nefrotoxicidade e recomendações de manejo de dose de medicamentos citadas por quatro fontes da literatura de autoria de Danielly Botelho Soares, Millena Drumond Bicalho, Lorena Lima Abelha, Fernando Antônio Botoni, Willians Vinícius Dutra Rodrigues, Maria Auxiliadora Parreiras Martins foi apresentado no formato pôster durante o 11º Congresso Mineiro de Nefrologia realizado no período de 20 a 23 de maio de 2015, instalado no Centro de Artes e Convenções da UFOP, em Ouro Preto, Minas Gerais.

**Belo Horizonte, 23 de maio de 2015.**



Prof.ª Dra. Hêlady Sanders Pinheiro  
Presidente do 11º Congresso Mineiro de Nefrologia



Dr. José de Resende Barros Neto  
Presidente da Sociedade Mineira de Nefrologia

Realização



**SMN**  
Sociedade Mineira de Nefrologia  
validar.acessoacredenciamento.com.br  
4f52362d9506719855e403a4b60b68a

Apoio



Sociedade Brasileira de Nefrologia



AMMG  
Associação Mineira de Médicos Gerais



UFOP  
Universidade Federal de Ouro Preto

## ANEXO D - Certificado de submissão do trabalho “Drug Utilization Patterns and Factors Associated with Acute Kidney Injury in an Intensive Care Unit at a Brazilian Public Hospital – a Prospective Cohort Study”, Kidney Week 2015, San Diego, 2015.

**Abstract Number:** 3316

**Lead Author:** Danielly Botelho Soares

**Institution:** Universidade Federal de Minas Gerais

**Address:** Rua Arãgua

**City/State/Zip/Country:** Belo Horizonte, 30830-140, BRAZIL

**Phone:** 3134166535

**E-mail:** danielly\_botelho@yahoo.com.br

**Lead Author is:**

I am a Junior Investigator (completed formal training within the last three years).

**Entities that provided funding for this abstract:**

**Abstract Category:** 003-AKI: Clinical

**Keyword 1:** renal injury

**Keyword 2:** nephrotoxicity

**Keyword 3:** drug nephrotoxicity

**Title:** Drug Utilization Patterns and Factors Associated with Acute Kidney Injury in an Intensive Care Unit at a Brazilian Public Hospital – a Prospective Cohort Study

Danielly Botelho Soares<sup>1\*</sup>, Gabriela Reboças Botelho<sup>1</sup>, Flávia Fialho Girundi<sup>1</sup>, Fernando Antonio Botoni<sup>2</sup> and Maria Auxiliadora parreiras Martins<sup>1</sup>. <sup>1</sup>School of Pharmacy, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil and <sup>2</sup>School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

**Background:** Acute kidney injury (AKI) is associated with a significant increase in morbidity, mortality and health care costs. In intensive care units (ICU), the cause of AKI is commonly associated with multiple factors, among which the use of potentially nephrotoxic drugs is often neglected as a preventable cause of AKI.

**Methods:** This is a prospective cohort study that evaluated the AKI as a primary outcome in ICU patients at a teaching hospital in Belo Horizonte, Brazil. Length of stay greater than 24 hours and hospital stay lower or equal to 7 days were evaluated for potential eligibility. To be enrolled, patients should not present kidney dysfunction at the time of ICU admission.

**Results:** Data collection was performed from October 2014 to February 2015, including 122 patients, mostly originated from the surgical department (46.7%). An average of  $22.0 \pm 9.4$  drugs was prescribed and 2-24 potentially nephrotoxic drugs were used per patient. Mechanical ventilation was required for 67.2% of patients and at least one vasoactive drug was used in 68.0% of cases. An incidence of AKI was observed in 23.8% of patients, among them 34.5% required dialysis, 24.1% reached the third stage of AKI and 31.8% were referred to additional treatment after ICU discharge. Eleven (9%) patients died and 63.6% of them developed AKI. The bivariate analysis showed that age ( $p = 0.006$ ) and APACHE II score ( $p = 0.003$ ) had higher median among patients who developed AKI compared to those who did not develop AKI. In the logistic regression, the number of medications (OR: 1.15; 95% CI: 1.05 to 1.26) presented a statistically significant correlation with the development of AKI.

**Conclusions:** These results demonstrate that the identification of factors associated with AKI in ICU patients is very important for the early identification of renal dysfunction induced by drugs, providing conditions for appropriate prevention and treatment of the extent of kidney damage.


**Copyright Transfer:** Agree - ASN is accepting this as my electronic signature.

## APÊNDICES



**APÊNDICE A - Protocolo de pesquisa para coleta de dados da população estudada, Belo Horizonte-MG, 2015.**

(continua)

	<p>PROJETO: USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DE ENSINO</p>	<p>1 de 2</p>								
<p><b>PROTOCOLO DE PESQUISA</b> Avaliação dos critérios de inclusão / exclusão no estudo</p>										
<p>1- Nome (apenas iniciais): _____ 2- Número de atendimento: _____</p>										
<p>3- Sexo: (1) Feminino (2) Masculino 4- Idade: _____</p>										
<p>5- Setor de origem: (1) PA (2) Sala de emergência/Poli-10 (3) Clínica cirúrgica (3º e 4º andar) (4) Clínica médica (5º e 6º andar) (5) Obstetria (6) BC</p>										
<p>6- Data de admissão UTI: ___/___/___ 7- Data da internação hospitalar: ___/___/___</p>										
<p>8- Causa da internação na UTI (CID10): _____</p>										
<p>9- Contexto da internação hospitalar/UTI:</p>										
<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%;"></div>										
<p>10- Variáveis clínicas e laboratoriais:</p>										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">Realização ___/___/___ : ___ h (1º exame pós-admissão UTI)</th> <th style="width: 40%;">Observações</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Creatinina sérica (mg/dL)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TFG estimado (CKD-EPI) (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Débito urinário (mL)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Realização ___/___/___ : ___ h (1º exame pós-admissão UTI)	Observações	Creatinina sérica (mg/dL)		TFG estimado (CKD-EPI) (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )		Débito urinário (mL)	
Realização ___/___/___ : ___ h (1º exame pós-admissão UTI)	Observações									
Creatinina sérica (mg/dL)										
TFG estimado (CKD-EPI) (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )										
Débito urinário (mL)										
<p>11- Preenchimento de critérios de exclusão:</p>										
Idade inferior 18 anos	(1) Não	(2) Sim								
Tempo de internação hospitalar superior a 7 dias	(1) Não	(2) Sim								
Relato de doença renal	(1) Não	(2) Sim								
Submetidos à TRS	(1) Não	(2) Sim								
Recusa na participação	(1) Não	(2) Sim (7) NA								
Outro. Especificar: _____										

**APÊNDICE A – Protocolo de pesquisa para coleta de dados da população estudada,  
Belo Horizonte-MG, 2015.**

(continua)

<b>UF</b> <i>mg</i>	<b>PROJETO: USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS A</b>		<b>2 de 2</b>
	<b>OCORRÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS</b>		
	<b>EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DE ENSINO</b>		
12- Inclusão do paciente no estudo: Em caso afirmativo, ir à questão 10.	(1) Não	(2) Sim	
13- Paciente excluído após início da pesquisa: Em caso afirmativo, ir à questão 11.	(1) Não	(2) Sim	
14- Motivo da exclusão após início da pesquisa:			
Desistência	(1) Não	(2) Sim	
Transferência de setor e/ou hospital	(1) Não	(2) Sim	
Obito	(1) Não	(2) Sim	
Outro. Especificar: _____			
15- Medicamentos em uso antes da admissão na UTI:			
	<b>Princípio ativo</b>	<b>Medicamento Nefrotóxico (S/N)</b>	
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
<b>Responsável pelo registro dos dados:</b> _____	<b>(nome legível)</b>		
<b>Data:</b> ____ / ____ / ____			


**APÊNDICE A – Protocolo de pesquisa para coleta de dados da população estudada,  
Belo Horizonte-MG, 2015.**

(continua)

<b>UFMG</b>	<p>PROJETO: USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DE ENSINO</p>	3 de 5																																																									
<b>PROTÓCOLO DE PESQUISA</b>		Código na pesquisa:																																																									
<b>Entrevista/Acompanhamento</b>																																																											
<u>IDENTIFICAÇÃO</u>																																																											
O significado das abreviaturas é: NA = não se aplica; NS = não sabe; SI=sem informação.																																																											
1- Nome (apenas iniciais): _____ 2- Número de atendimento: _____ 3- BOX: _____																																																											
4- Cor da pele (auto-declarada): (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena																																																											
<u>HÁBITOS DE VIDA E ESTADO DE SAÚDE</u>																																																											
7- Costuma, ou costumava, beber diariamente alguma bebida alcoólica? (1) Não (2) Sim (8) NS																																																											
8- Se sim, já teve algum problema de saúde por causa do uso de bebida alcoólica? (1) Não (2) Sim (8) NS																																																											
9 - Fuma ou fumou no último mês? (quantidade $\geq$ 1 cigarro) (1) Não (2) Sim (8) NS (Considerar cigarro, charuto, cachimbo ou o ato de mascar tabaco ou administração de nicotina por adesivo transdérmico ou goma de mascar)																																																											
10- Apresentou algum problema relacionado à função renal nos últimos meses? (1) Não (2) Sim (8) NS																																																											
11- Presença de comorbidades à admissão: (1) Não (2) Sim																																																											
<p>CO-MORBIDADES (Índice de comorbidade de Charlson - ICC)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>110- Infarto do miocárdio</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>111- Insuficiência cardíaca congestiva</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>112- Doença vascular periférica</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>113- Doença cérebro-vascular</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>114- Demência</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>115- Doença pulmonar crônica</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>116- Doença do tecido conjuntivo</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>117- Úlcera</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>118- Doença hepática leve</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>119- Doença hepática severa ou moderada</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>120- Diabetes</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>121- Diabetes com complicação</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>122- Hemiplegia ou paraplegia</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>123- Doença renal severa ou moderada</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>124- Neoplasia</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>125- Leucemia</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>126- Linfoma maligno</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>127- Metástase</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> <tr><td>128- AIDS</td><td>(1) Não</td><td>(2) Sim</td></tr> </table>		110- Infarto do miocárdio	(1) Não	(2) Sim	111- Insuficiência cardíaca congestiva	(1) Não	(2) Sim	112- Doença vascular periférica	(1) Não	(2) Sim	113- Doença cérebro-vascular	(1) Não	(2) Sim	114- Demência	(1) Não	(2) Sim	115- Doença pulmonar crônica	(1) Não	(2) Sim	116- Doença do tecido conjuntivo	(1) Não	(2) Sim	117- Úlcera	(1) Não	(2) Sim	118- Doença hepática leve	(1) Não	(2) Sim	119- Doença hepática severa ou moderada	(1) Não	(2) Sim	120- Diabetes	(1) Não	(2) Sim	121- Diabetes com complicação	(1) Não	(2) Sim	122- Hemiplegia ou paraplegia	(1) Não	(2) Sim	123- Doença renal severa ou moderada	(1) Não	(2) Sim	124- Neoplasia	(1) Não	(2) Sim	125- Leucemia	(1) Não	(2) Sim	126- Linfoma maligno	(1) Não	(2) Sim	127- Metástase	(1) Não	(2) Sim	128- AIDS	(1) Não	(2) Sim	Observações:
110- Infarto do miocárdio	(1) Não	(2) Sim																																																									
111- Insuficiência cardíaca congestiva	(1) Não	(2) Sim																																																									
112- Doença vascular periférica	(1) Não	(2) Sim																																																									
113- Doença cérebro-vascular	(1) Não	(2) Sim																																																									
114- Demência	(1) Não	(2) Sim																																																									
115- Doença pulmonar crônica	(1) Não	(2) Sim																																																									
116- Doença do tecido conjuntivo	(1) Não	(2) Sim																																																									
117- Úlcera	(1) Não	(2) Sim																																																									
118- Doença hepática leve	(1) Não	(2) Sim																																																									
119- Doença hepática severa ou moderada	(1) Não	(2) Sim																																																									
120- Diabetes	(1) Não	(2) Sim																																																									
121- Diabetes com complicação	(1) Não	(2) Sim																																																									
122- Hemiplegia ou paraplegia	(1) Não	(2) Sim																																																									
123- Doença renal severa ou moderada	(1) Não	(2) Sim																																																									
124- Neoplasia	(1) Não	(2) Sim																																																									
125- Leucemia	(1) Não	(2) Sim																																																									
126- Linfoma maligno	(1) Não	(2) Sim																																																									
127- Metástase	(1) Não	(2) Sim																																																									
128- AIDS	(1) Não	(2) Sim																																																									
<u>DADOS REFERENTES À INTERNAÇÃO NA UTI:</u>																																																											
12- Paciente sedado: (1) Não (2) Sim    13- Paciente vítima de trauma: (1) Não (2) Sim																																																											
14- Passou por cirurgia: (1) Não (2) Sim    15- VNI: (1) Não (2) Sim    16- VM: (1) Não (2) Sim																																																											
17- Processo infeccioso: (1) Não (2) Sim    18- Sepsis: (1) Não (2) Sim    19- Soroterapia: (1) Não (2) Sim																																																											
Responsável pelo registro dos dados: _____ (nome legível)																																																											
Data: ____/____/____																																																											

**APÊNDICE A – Protocolo de pesquisa para coleta de dados da população estudada,  
Belo Horizonte-MG, 2015.**

(continua)

		PROJETO: USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS A OCORRÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DE ENSINO	4 de 5	
20- Medicamentos em uso após a admissão na UTI:				
Princípio ativo	Medicamento Nefrotóxico (S/N)	Acompanhamento	Data	Responsável pelo registro dos dados
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
39				
40				

**APÊNDICE A – Protocolo de pesquisa para coleta de dados da população estudada,  
Belo Horizonte-MG, 2015.**

(conclusão)



PROJETO: USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS A  
OCORRÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS  
EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DE ENSINO

5 de 5

## 21- Variáveis laboratoriais:

	1° dia	2° dia	3° dia	4° dia	5° dia	6° dia	7° dia	8° dia	9° dia	10° dia
APACHE II	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
SOFA diário	NA									
Creatinina sérica (mg/dL)										
TFG estimado (CKD-EPI) (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )										
Ureia (mg/dL)										
Sódio (mmol/L)										
Potássio (mmol/L)										
Magnésio (mmol/L)										
CPK										
Débito urinário (mL)										

## 22- Lesão Renal Aguda:

Estágio	Creatinina sérica	Diurese
Estágio 1	Aumento maior ou igual a 0,3 mg/dL ou aumento maior ou igual a 150-200% do valor basal (1,5 a 2 vezes)	Menor do que 0,5 mL/kg/h por mais de 6 horas
Estágio 2	Aumento maior ou igual a 200-300% do valor basal (maior que 2 a 3 vezes)	Menor do que 0,5 mL/kg/h por mais de 12 horas
Estágio 3	Aumento maior do que 300% (maior que 3 vezes ou maior que 4,0 mg/dL com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dL)	Menor do que 0,3 mL/kg/h por mais de 24 horas ou anúria por 12 horas

23.1- Critério utilizado para diagnóstico: (1) Creatinina sérica (2) Diurese (7)NA

## 23.2- Estadiamento

___ dia	___ dia	___ dia	___ dia	Alta/Desfecho
Observações	Observações:	Observações:	Observações:	Observações:
Registrado por:	Registrado por:	Registrado por:	Registrado por:	Registrado por:

24- Uso de TRS: (1) Não (2) Sim

Responsável pelo registro dos dados: \_\_\_\_\_ (nome legível)

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), Belo Horizonte-MG, 2015.**

(continua)

1 de 2

PROJETO: USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DE ENSINO

**CARTA DE ESCLARECIMENTO AOS PACIENTES**

A ocorrência de doenças graves e a necessidade do uso de muitos medicamentos, entre outros fatores, podem levar ao mau funcionamento dos rins. O acompanhamento cuidadoso pode ajudar a identificar precocemente uma alteração renal e a iniciar medidas de prevenção ou tratamento.

Estamos realizando uma pesquisa para avaliar quais fatores de risco estão associados à ocorrência de lesão renal aguda em pacientes internados na unidade de terapia intensiva. Esse estudo tem o objetivo de entender como o uso de alguns medicamentos pode levar às complicações renais.

Convidamos você a participar dessa pesquisa que envolverá o acompanhamento da sua internação até o momento da sua alta na unidade de terapia intensiva. 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. Além disso, será feita uma entrevista inicial sobre alguns dados pessoais, seu estado de saúde e uso de medicamentos.

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. Para diminuir quaisquer desconfortos, propõe-se coletar as informações necessárias em momento oportuno, de forma breve e objetiva, buscando gerar mínimo incômodo e evitando constrangimentos aos envolvidos.

Sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar dele, ou sua 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 para a investigação sobre os fatores de risco associados à ocorrência de lesão renal aguda em pacientes internados na unidade de terapia intensiva e para a melhoria do cuidado que envolve a identificação precoce e tratamento da alteração renal induzida por medicamentos.

Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidenciais. Apenas os pesquisadores e, algumas vezes, o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, 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.

**APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), Belo Horizonte-MG, 2015.**

**(conclusão)**

2 de 2

PROJETO: USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DE ENSINO

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Acredito ter sido suficientemente informado (a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, explicando a respeito do estudo “Fatores associados à ocorrência de lesão renal aguda em pacientes internados em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino”.

Eu conversei com a farmacêutica Danielly Botelho Soares sobre minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos, 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 “Fatores associados à ocorrência de lesão renal aguda em pacientes internados em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino”, após ser informado (a) sobre a pesquisa, ter entendido todos os procedimentos e tirado todas as minhas dúvidas sobre a carta de informação. Esse documento foi assinado em duas vias de igual teor e recebi uma cópia.

\_\_\_\_\_  
Paciente

ou

\_\_\_\_\_  
Responsável

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_.

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

(31) 9970-6808 (Danielly)

(31) 9643-8625 (Maria Auxiliadora)

(31) 9984-2674 (Dr. Fernando Botoni)

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Farmácia. Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha. Belo Horizonte – MG. CEP: 31270-901

Em caso de dúvidas sobre aspectos éticos, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG:

Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º. Andar – sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP 31270-901. Telefone: (31) 3409-4592

**APÊNDICE C - Lista de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, Belo Horizonte-MG, 2015**

**UFMG** PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS À LESÃO RENAL AGUDA EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL PÚBLICO EM BELO HORIZONTE: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

**MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE NEFROTÓXICOS (Micromedex®, Medscape®, UpToDate®, FTN)**

ACETAZOLAMIDA	FENTANILA
ACIDO ASCORBICO (VIT. C)	FLUOXETINA
ACIDO VALPRÓICO	GENTAMICINA
ALBENDAZOL	GLIBENCLAMIDA
ALPRAZOLAN	GLUCONATO DE CALCIO
ALTEPLASE	HEPARINA SODICA
AMICACINA	HIDRALAZINA
AMINOFILINA	HIDROCLOROTIAZIDA
AMIODARONA	HIDROXOCOBALAMINA (VIT. B12)
AMOXICILINA	IMUNOGLOBULINA ANTI-RHO
AMPICILINA +SULBACTAN	ISOFLURANO
ANFOTERICINA B (DESOXICOLATO)	ISONIAZIDA + RIFAMPICINA
ANLODIPINO	LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA
ATROPINA	LEVODOPA + CARBIDOPA
AZTREONAN	LEVOFLOXACINO
AZUL DE METILENO	LOPERAMIDA
BACLOFENO	LOSARTANA POTASSICA
BENZILPENICILINA POTASSICA	MANITOL
BUMETAMIDA	MEROPENEM
BUPIVACAÍNA + EPINEFRINA	METILERGOMETRINA
BUPIVACAÍNA ISOBÁRICA	METILPREDNISOLONA
BUPIVACAÍNA	METRONIDAZOL
BUPIVACAÍNA + GLICOSE	MINOXIDIL
CAPTOPRIL	MISOPROSTOL
CARBAMAZEPINA	MORFINA
CARBONATO DE CALCIO	NIFEDIPINO
CARVEDILOL	NITROFURANTOINA
CEFEPIMA	NITROPRUSSIATO DE SODIO
CEFOTAXIMA SODICA	NOREPINEFRINA
CEFTAZIDIMA	NORFLOXACINO
CEFTRIAXONA	OMEPRAZOL
CETOPROFENO	OXACILINA
CIPROFLOXACINO	PARACETAMOL
CLARITROMICINA	PETIDINA
CLINDAMICINA	PIPERACILINA +TAZOBACTAM
CLONAZEPAN	PIRAZINAMIDA
CLONIDINA	PIRIDOXINA
CLOPIDOGREL	PIRIMETAMINA
CLORETO DE SODIO	POLIMIXINA B
CODEINA	PROPOFOL
CONTRASTE IONICO	RISPERIDONA
CONTRASTE NAO IÔNICO	ROPIVACAÍNA
DANTROLENO SODICO	SALBUTAMOL
DEXAMETASONA	SEVOFLURANO
DIAZEPAN	SULFADIAZINA
DICLOFENACO SÓDICO	SULFATO DE MAGNESIO
DIMENIDRINATO + PIRIDOXINA	TETRACICLINA
DOPAMINA, CLORIDRATO	TIAMAZOL
DOXICICLINA, CLORIDRATO	TICLOPIDINA
ENOXAPARINA SODICA	TIOPENTAL SODICO
ERITROMICINA, ESTOLATO	TRAMADOL
ESCOPOLAMINA	VANCOMICINA
ESMOLOL	VARFARINA SODICA
ETANOLAMINA, OLEATO	VERAPAMIL
FENITOINA	



**APÊNDICE D - Grupos anatômicos, farmacológicos, terapêuticos e químicos observados de acordo com o primeiro, segundo e terceiro nível de classificação ATC, Belo Horizonte (MG), 2015.**

(continua)

<b>Grupos anatômicos (n)</b>	<b>Subgrupos farmacológicos e terapêuticos (n)</b>	<b>Subgrupos químicos, farmacológicos e terapêuticos</b>	<b>Frequência, n (%)</b>
<b>N: Sistema nervoso (658)</b>	N02: Analgésicos (325)	N02A: Opióides	187 (6,92)
		N02B: Outros analgésicos e antipiréticos	138 (5,10)
	N05: Psicolépticos (191)	N05C: Hipnóticos e sedativos	88 (3,25)
		N05A: Antipsicóticos	66 (2,44)
		N05B: Ansiolíticos	37 (1,37)
	N03: Antiepiléticos (76)	N03A: Antiepiléticos	76 (2,81)
	N01: Anestésicos (40)	N01A: Anestésicos gerais	39 (1,44)
		N01B: Anestésicos locais	1 (0,04)
	N06: Psicoanalépticos (10)	N06A: Antidepressivos	10 (0,37)
	N07: Outros medicamentos do sistema nervoso (n = 10)	N07B: Medicamentos utilizados no vício	10 (0,37)
	N04: Antiparkinsonianos (6)	N04A: Agentes anticolinérgicos	4 (0,15)
N04B: Agentes dopaminérgicos		2 (0,07)	
<b>A: Trato alimentar e metabólico (569)</b>	A02: Medicamentos para distúrbios ácidos relacionados (172)	A02B: Medicamentos para úlcera péptica e doença do refluxo gastro-esofágico	172 (6,36)
	A03: Medicamentos para distúrbios gastrintestinais (159)	A03F: Propulsivos	141 (5,21)
		A03A: Medicamentos para distúrbios gastrintestinais	9 (0,33)
		A03B: Belladonna e derivados, simples	9 (0,33)
	A10: Medicamentos usados na diabetes (131)	A10A: Insulinas e análogos	131 (4,84)
	A06: Medicamentos para constipação (46)	A06A: Medicamentos para constipação	46 (1,70)
	A04: Antieméticos e antinauseantes (23)	A04A: Antieméticos e antinauseantes	23 (0,85)
	A11: Vitaminas (22)	A11D: Vitamina B1 simples e em combinação com Vitamina B6 e B12	17 (0,63)
		A11A: Multivitamínicos, combinações	3 (0,11)
		A11E: Vitamina do complexo B, incluindo combinações	2 (0,07)
	A12: Suplementos minerais (9)	A12A: Cálcio	9 (0,33)
	A07: Antidiarréicos, anti-inflamatórios intestinais/agentes anti-infecciosos (7)	A07A: Anti-infecciosos intestinais	2 (0,07)
		A07B: Adsorventes intestinais	2 (0,07)
		A07F: Microorganismos antidiarréicos	2 (0,07)
		A07D: Antipropulsivos	1 (0,04)
<b>B: Sangue e órgãos formadores de sangue (487)</b>	B05: Substitutos do sangue e soluções para perfusão (323)	B05C: Soluções de irrigação	192 (7,10)
		B05X: Aditivos de soluções I.V.	126 (4,66)
		B05B: Soluções I.V.	4 (0,15)
		B05A: Sangue e produtos relacionados	1 (0,04)
B01: Agentes antitrombóticos (160)	B01A: Agentes antitrombóticos	160 (5,92)	
B02: Antihemorrágicos (3)	B02B: Vitamina K e outros hemostáticos	3 (0,11)	
B03: Preparações antianêmicas (1)	B03A: Preparações de ferro	1 (0,04)	

**APÊNDICE D – Grupos anatômicos, farmacológicos, terapêuticos e químicos observados de acordo com o primeiro, segundo e terceiro nível de classificação ATC, Belo Horizonte (MG), 2015.**

(continua)

Grupos anatômicos (n)	Subgrupos farmacológicos e terapêuticos (n)	Subgrupos químicos, farmacológicos e terapêuticos	Frequência, n (%)
<b>C: Sistema cardiovascular (396)</b>	C01: Terapia cardíaca (146)	C01C: Estimulantes cardíacos, exceto glicosídeos cardíacos	97 (3,59)
		C01B: Antiarrítmicos, classe I e III	22 (0,81)
		C01D: Vasodilatadores utilizados em distúrbios cardíacos	17 (0,63)
		C01A: Glicosídeos cardíacos	9 (0,33)
		C01E: Outras preparações cardíacas	1 (0,04)
		C03: Diuréticos (65)	C03C: Alta ação diurética
	C03: Diuréticos (65)	C03D: Agentes poupadores de potássio	12 (0,44)
		C03A: Baixa ação diurética, tiazidas	7 (0,26)
	C07: Agentes beta bloqueadores (42)	C07A: Agentes beta bloqueadores	42 (1,55)
	C09: Agentes com ação no sistema renina-angiotensina (42)	C09A: Inibidores da ECA, simples	25 (0,92)
		C09C: Antagonistas da angiotensina II, simples	17 (0,63)
	C02: Antihipertensivos (37)	C02D: Agentes atuando em músculo liso arteriolar	27 (1,00)
		C02A: Agentes antiadrenérgicos de ação central	9 (0,33)
		C02C: Agentes antiadrenérgicos de ação periférica	1 (0,04)
	C10: Agentes modificadores de lipídeos (33)	C10A: Agentes modificadores de lipídeos, simples	33 (1,22)
C08: Bloqueadores de canais de cálcio (30)	C08C: Bloqueadores de canais de cálcio seletivos com efeitos principalmente vasculares	30 (1,11)	
C05: Vasoprotetores (1)	C05B: Terapia antivaricose	1 (0,04)	
<b>J: Anti-infeciosos para uso sistêmico (312)</b>	J01: Antibacterianos para uso sistêmico (292)	J01X: Outros antibacterianos	107 (3,96)
		J01D: Outros antibacterianos beta-lactâmicos	88 (3,25)
		J01C: Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas	41 (1,52)
		J01G: Antibacterianos aminoglicosídeos	24 (0,89)
		J01F: Macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas	15 (0,55)
		J01M: Antibacterianos quinolonas	13 (0,48)
		J01A: Tetraciclina	4 (0,15)
	J02: Antimicóticos de uso sistêmico (9)	J02A: Antimicóticos de uso sistêmico	9 (0,33)
	J06: Soros Imunes e imunoglobulinas (4)	J06B: Imunoglobulinas	4 (0,15)
	J07: Vacinas (4)	J07A: Vacinas antibacterianas	4 (0,15)

**APÊNDICE D – Grupos anatômicos, farmacológicos, terapêuticos e químicos observados de acordo com o primeiro, segundo e terceiro nível de classificação ATC, Belo Horizonte (MG), 2015.**

(conclusão)

<b>Grupos anatômicos (n)</b>	<b>Subgrupos farmacológicos e terapêuticos (n)</b>	<b>Subgrupos químicos, farmacológicos e terapêuticos</b>	<b>Frequência, n (%)</b>
	J05: Antivirais de uso sistêmico (3)	J05A: Antivirais de ação direta	3 (0,11)
<b>M: Sistema músculo-esquelético (84)</b>	M03: Relaxantes musculares (80)	M03A: Relaxantes musculares de ação periférica	76 (2,81)
		M03B: Relaxantes musculares de ação central	4 (0,15)
	M01: Anti-inflamatórios e anti-reumáticos (3)	M01A: Anti-inflamatórios e anti-reumáticos, não esteróides	3 (0,11)
	M04: Preparações antigotosas (1)	M04A: Preparações antigotosas	1 (0,04)
<b>R: Sistema Respiratório (80)</b>	R03: Medicamentos para doenças obstrutivas de vias aéreas (67)	R03A: Inalantes adrenérgicos	39 (1,44)
		R03B: Outros medicamentos para doenças obstrutivas das vias aéreas, Inalantes	28 (1,03)
	R06: Anti-histamínicos de uso sistêmico (9)	R06A: Anti-histamínicos de uso sistêmico	9 (0,33)
	R05: Preparações para tosse e gripe (4)	R05C: Expectorantes, exceto combinações com antitussígenos	4 (0,15)
<b>H: Medicamentos Hormonais Sistêmicos, exceto Hormônios sexuais e Insulinas (56)</b>	H02: Corticosteróides de uso sistêmico (39)	H02A: Corticosteróides de uso sistêmico, simples	39 (1,44)
	H01: Hormônios da pituitária, do hipotálamo e análogos (11)	H01B: Hormônios do lobo posterior da pituitária	10 (0,37)
		H01C: Hormônios do hipotálamo	1 (0,04)
	H03: Terapia da tireóide (6)	H03A: Preparações da tireóide	6 (0,22)
<b>D: Dermatológicos (26)</b>	D02: Emolientes e protetores (22)	D02A: Emolientes e protetores	22 (0,81)
	D03: Preparações para o tratamento de feridas e úlceras (3)	D03B: Enzimas	3 (0,11)
	D06: Antibióticos e quimioterápicos para uso dermatológico (1)	D06B: Quimioterápicos de uso tópico	1 (0,04)
	<b>V: Vários (23)</b>	V08: Contraste (15)	V08B: Contraste não-iônico
		V08A: Contraste iônico	5 (0,18)
V03: Todos os outros produtos terapêuticos (6)		V03A: Todos os outros produtos terapêuticos	6 (0,22)
V04: Agentes diagnósticos (2)		V04C: Outros agentes diagnósticos	2 (0,07)
<b>S: Órgãos Sensoriais (10)</b>	S01: Oftalmológicos (10)	S01A: Anti-infecciosos	8 (0,29)
		S01E: Preparações antiglaucoma e mióticos	1 (0,04)
		S01X: Outros oftalmológicos	1 (0,04)
<b>P: Produtos Antiparasitários, Inseticidas e Repelentes (2)</b>	P02: Anti-helmínticos (2)	P02C: Agentes antinematóides	2 (0,07)

**APÊNDICE E - Artigo publicado na revista *International Journal of Environmental Research and Public Health* (ISSN 1660-460).**

(continua)

*Int. J. Environ. Res. Public Health* **2015**, *12*, 11227–11240; doi:10.3390/ijerph120911227

OPEN ACCESS

International Journal of  
Environmental Research and  
Public Health  
ISSN 1660-4601  
www.mdpi.com/journal/ijerph

Article

## **Drug-Induced Nephrotoxicity and Dose Adjustment Recommendations: Agreement Among Four Drug Information Sources**

Millena Drumond Bicalho <sup>1</sup>, Danielly Botelho Soares <sup>2</sup>, Fernando Antonio Botoni <sup>3,4</sup>, Adriano Max Moreira Reis <sup>2,4</sup> and Maria Auxiliadora Parreiras Martins <sup>2,3,4,\*</sup>

<sup>1</sup> Maternidade Hospital Octaviano Neves, Rua Ceará, 186, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte CEP 30150-310, MG, Brazil; E-Mail: milleninhabd@hotmail.com

<sup>2</sup> Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, CEP 31270-901, MG, Brazil; E-Mails: danielly\_botelho@yahoo.com.br (D.B.S.); amreis@outlook.com (A.M.M.R.)

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, CEP 30130-100, MG, Brazil; E-Mail: fabotoni@gmail.com

<sup>4</sup> Hospital Risoleta Tolentino Neves, R. das Gabirobas, Bairro Vila Cloris, Belo Horizonte, 31744-012, MG, Brazil

\* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: auxiliadorapmartins@hotmail.com; Tel.: +55-31-3409-6937; Fax: +55-31-3409-6934.

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 27 June 2015 / Accepted: 31 August 2015 / Published: 9 September 2015

---

**Abstract:** Hospitalized patients require the use of a variety of drugs, many of which individually or in combination have the potential to cause kidney damage. The use of potentially nephrotoxic drugs is often unavoidable, and the need for dose adjustment should be evaluated. This study is aimed at assessing concordance in information on drug-induced nephrotoxicity and dose adjustment recommendations by comparing four drug information sources (DRUGDEX®, UpToDate®, Medscape® and the Brazilian Therapeutic Formulary) using the formulary of a Brazilian public hospital. A total of 218 drugs were investigated. The global Fleiss' kappa coefficient was 0.265 for nephrotoxicity ( $p < 0.001$ ; CI 95%, 0.211–0.319) and 0.346 for recommendations ( $p < 0.001$ ; CI 95%, 0.292–0.401), indicating fair concordance among the sources. Anti-infectives and anti-hypertensives were the main drugs cited as nephrotoxic by the

different sources. There were no clear definitions for qualitative data or quantitative values for dose adjustments among the four information sources. There was no advice for dosing for a large number of the drugs in the international databases. The National Therapeutic Formulary offered imprecise dose adjustment recommendations for many nephrotoxic drugs. Discrepancies among information sources may have a clinical impact on patient care and contribute to drug-related morbidity and mortality.

**Keywords:** kidney insufficiency; drug toxicity; drug information

---

## 1. Introduction

Kidney diseases are considered a public health issue worldwide [1,2]. They can become chronic, lead to increased risk of cardiovascular disease [3,4] and raise healthcare costs [5]. In addition, they contribute to approximately 850,000 deaths each year, making them the 12th leading cause of death [2]. The ageing population and advanced life expectancy have contributed to the increased prevalence of chronic diseases, including chronic kidney disease [1]. However, people can develop acute kidney injury (AKI), which is associated with diverse causes, such as burns, shock, drug toxicity, sepsis, trauma and severe diarrhoea, at any age. In the United States, AKI is one of the most serious and common health complications, occurring in up to 20% of all hospitalized patients and in over 45% of patients in a critical care setting [6].

Finlay *et al.* [7] define nephrotoxic drugs (ND) as therapeutic agents that have the potential to cause adverse effects on renal function as a result of direct toxicity or compromised renal perfusion, and this toxicity may depend on the clinical context involved. The types of kidney dysfunction that are induced by ND include acute tubular necrosis, glomerular and tubulointerstitial injury, haemodynamically mediated damage and obstructive nephropathy [8]. Previous studies showed that ND were responsible for 19%–25% of AKI in critically ill patients [9–11]. The therapeutic classes cited to be more involved with AKI are antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and radiocontrast agents [12,13].

Due to the inherent risks associated with using ND, they should be prescribed with caution and the dosage recommendations should be strictly followed [14]. Access to objective and reliable sources of drug information is critical to supporting appropriate treatment decisions regarding dose adjustments for drugs that affect renal function [15]. Vidal *et al.* [16] noted a disparity in secondary information sources, difficulty in searching for primary information, and recommendations that were elaborated in qualitative and undefined terms with inappropriate adaption for practical use. These factors result in an absence of explicit guidance for how to adjust doses or dosing intervals. Thus, some authors have recommended that health professionals perform a critical analysis of different drug information sources before making decisions [17,18]. This study is aimed at assessing the concordance of information regarding drug-induced nephrotoxicity and dose adjustment recommendations by comparing four drug information sources using the formulary of a Brazilian public hospital.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Design

In this descriptive study, we used four sources of tertiary information as follows: DRUGDEX<sup>®</sup>, accessed 8 Mar 2014 [19]; UpToDate<sup>®</sup>, accessed 24 Mar 2014 [20]; Medscape<sup>®</sup>, accessed 13 Mar 2014 [21] and the last updated version of the National Therapeutic Formulary (NTF), 2010 [22] which is a print publication that is edited by the Brazilian Ministry of Health. DRUGDEX<sup>®</sup> is a section of the Micromedex database that provides referenced monographs for drugs and is accessed by subscription. UpToDate<sup>®</sup> is an evidence-based, physician-authored clinical decision support resource that is also available to subscribers. Medscape is a free online reference that provides information on topics related to drug therapy. The selection of these three international databases, which are regularly peer reviewed and updated, was based on their widespread use by healthcare professionals in several countries. NTF was elaborated by Brazilian experts and contains scientific information on the drugs that are listed on the National List of Essential Drugs, a reference that is recommended by the Ministry of Health to guide health practices in the country.

### 2.2. List of Investigated Drugs

The drugs selected for investigation in the information sources were extracted from the drug formulary (updated in 2014) of a public university hospital located in Belo Horizonte in southeast Brazil. The drugs considered in this study are used via oral and parenteral routes of administration. When the same drug was listed for use at different concentrations and in different pharmaceutical forms, it was considered as only one drug. Drugs administered by topical and ophthalmic routes, germicides, inhaled drugs, dialysis solutions and other non-drug products were excluded from the search.

### 2.3. Procedures for Searching on Drug Information Sources

Information on nephrotoxicity and recommendations for dosing were searched for in the computer databases by using the International Nonproprietary Name (INN) for each drug included in this study. A manual review in the NTF was performed to search for drugs by their Brazilian Common Denomination (BCD). The definition of ND that was proposed by Finlay *et al.* [7] was used in the present study. Recommendations for dosing for dialysis and haemodialysis were not compared. The information was extracted from the four sources by one researcher (MDB) who compiled the precise lists into a descriptive table in Microsoft Excel that included the drug name, therapeutic class, information on nephrotoxicity and dose adjustment recommendations, as indicated in the reference. Two authors independently reviewed the content of each reference regarding for information regarding nephrotoxicity (MDB and DBS) and dose adjustment recommendations (MDB and AMMR). Disagreements on the assessment of nephrotoxicity or recommendations for dosing were discussed with a third reviewer (MAPM) until a consensus was reached. A drug was considered to be nephrotoxic when the database mentioned any mechanism that could involve kidney dysfunction or described its risk for causing any degree of renal impairment. Dose adjustment recommendations were separated into six categories according to the categorization described by Khanal *et al.* [15], as follows:

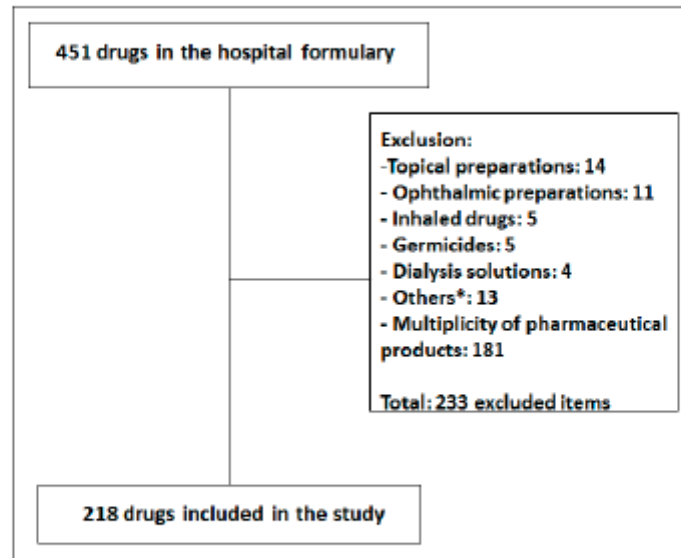
- (1) Contraindicated (CI): This category included drugs that were recommended to be avoided in the presence of renal impairment of any severity.
- (2) Numerical recommendations (N): Dose modifications were recommended based on the creatinine clearance (CrCl) or eGFR/serum creatinine (SCr) value. Dose modifications based on CrCl/eGFR/SCr were not mentioned, but there was a clear recommendation to avoid the drug below a certain range of CrCl/eGFR/SCr values.
- (3) Non-numerical recommendations (NN): Recommendations that were ambiguous when describing the required dose for a particular stage of renal impairment, including severe renal impairment, or that were described without an eGFR/CrCl value/severity of renal impairment for which the drug should be avoided or reduced. This category could also include recommendations to use the medication with caution that were given without specific requirements for dose adjustments based on the CrCl/eGFR/SCr value.
- (4) Dosage adjustments not required (NR): The information source advised to give the usual drug dose in the presence of renal impairment.
- (5) No advice mentioned (NA): The drug monograph was presented in the information source, but there was no information regarding its use in patients with renal impairment.
- (6) Missing (M): This category included drugs that were not found in the information source.

#### *2.4. Analysis of Data*

The consulted sources were compared in terms of the similarities and inconsistencies that were observed in their information. The frequency of identifying information related to nephrotoxicity and dose adjustment recommendations in each source was determined. To assess agreement among the sources, each of the nephrotoxicity citations was transformed into a binary variable (yes/no) in the database according to its presence or absence in each individual list. Dose adjustment recommendations were described by category and then coded as a binary variable (yes/no) to evaluate their presence (CI, N, NN and NR) or absence (M and NA) in the database. The Fleiss' kappa coefficient [23] was calculated to evaluate overall concordance, and the Cohen's kappa coefficient [24] was used to determine the pairwise concordance among the sources and to minimize the influence of the short ND list that was presented by the NTF. DRUGDEX<sup>®</sup> was considered the standard and was used as a comparison for the other sources. Concordance was evaluated according to the following degrees of agreement for the kappa coefficients proposed by Landis and Koch [25]: <0 = poor, 0.00–0.20 = slight, 0.21–0.40 = fair, 0.41–0.60 = moderate, 0.61–0.80 = substantial, 0.81–0.99 = almost perfect, and 1.00 = perfect). Data were analysed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, version 18.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

### **3. Results**

From a total of 451 drugs included in the hospital formulary, 218 were selected to be studied. The details related to drug selection are presented in the Figure 1.



**Figure 1.** Flow chart for the selection of studied drugs. \* Others included: tissue adhesives, diagnostic agents, suppositories, absorbable haemostatic, fibrin sealant, soda lime, activated carbon and absorbable gelatin sponges.

Information on nephrotoxicity and dosage adjustment recommendations exhibited significant heterogeneity among the sources. With respect to the presence of the consulted drugs in the sources, 215 drugs were cited in DRUGDEX<sup>®</sup>, 211 in UpToDate<sup>®</sup>, 198 in Medscape<sup>®</sup> and 84 in NTF. Specifically, the frequencies of ND that were cited in DRUGDEX<sup>®</sup>, UpToDate<sup>®</sup>, Medscape<sup>®</sup> and NTF were 61.5% ( $n = 134$ ), 55.5% ( $n = 121$ ), 31.7% ( $n = 69$ ) and 36.7% ( $n = 80$ ), respectively. Of the 218 drugs, 34 could be retrieved as ND in only one of the international databases (Table 1). Drugs belonging to the radiocontrast agent and non-steroidal anti-inflammatory therapeutic classes were not extensively cited as ND by the information sources searched in this study.

The global Fleiss' kappa coefficient obtained for nephrotoxicity citations was 0.265 ( $p < 0.001$ ; IC 95%, 0.211–0.319), indicating a fair amount of concordance among the four drug information sources. Regarding the presence of dose adjustment recommendations, DRUGDEX<sup>®</sup>, UpToDate<sup>®</sup>, Medscape<sup>®</sup> and NTF showed a frequency of 54.6% ( $n = 119$ ), 61.0% ( $n = 133$ ), 32.6% ( $n = 71$ ) and 36.7% ( $n = 80$ ), respectively. The global Fleiss' kappa coefficient obtained to assess the presence of recommendations for dosing was 0.346 ( $p < 0.001$ ; IC 95%, 0.292–0.401), indicating a fair amount of concordance among the sources as well.

The pairwise concordance with Cohen's kappa coefficient showed increased concordance for the presence of nephrotoxicity classification (0.558) and the presence of dosage adjustment recommendations (0.476) for DRUGDEX<sup>®</sup> versus UpToDate<sup>®</sup>, both of which showed a moderate agreement, as shown in Table 2.



**Table 1.** Drugs classified as nephrotoxic in only one of the international databases out of a total of 218 drugs that were evaluated.

DRUGDEX®	UpToDate®	Medscape®
albumin	domperidone	alfentanil
biperiden	doxycycline	chlordiazepoxide
calcium carbonate	haloperidol	
calcium gluconate	heparin	
diltiazem	hydroxyethylstarch	
dobutamine	ivermectine	
epinephrine	mebendazole	
ephedrine	octreotide	
ketamin	pralidoxime	
magnesium sulfate	promethazine	
metaraminol	propranolol	
pyridoxine		
rifampicin and isoniazid		
sodium chloride		
sorbitol		
streptokinase		
teicoplanin		
tenoxicam		
thiopental		
tiabendazole		
zidovudine and lamivudine		

**Table 2.** Measures of pairwise concordance of the binary variables for the presence \* or absence of citations for nephrotoxicity and dose adjustment recommendations among the four sources of information.

Source Compared to DRUGDEX®	Nephrotoxicity	Dose Adjustment Recommendations
UpToDate®	0.558	0.476
Medscape®	0.315	0.449
National Therapeutic Formulary	0.135	0.382

\* Recommendations for dosing that were classified as contraindicated, numerical, non-numerical or dose adjustments not required were considered present in the source.

The categorization of dose adjustment recommendations for the total of 218 drugs examined in the study revealed that the four information sources presented a lack of quantitative recommendations for modifying doses according to CrCl/eGFR/SCr values. DRUGDEX® provided precise recommendations (CI, N and NR) for the highest number of drugs (n = 104), followed by UpToDate® (n = 89). Medscape® showed a high number of listed drugs with no advice (NA) for dose management (n = 127), followed by DRUGDEX® (n = 96) and UpToDate® (n = 78). The NTF failed to provide specific guidance for dosing management and contained a high number of NN recommendations (Table 3).

**Table 3.** Categories of dose adjustment recommendations for the 218 included drugs according to the four sources of information in this study.

Category	Sources			
	DRUGDEX®	UpToDate®	Medscape®	NTF *
Contraindicated (CI)	2	3	-	4
Numerical (N)	64	61	50	42
Non-numerical (NN)	15	44	13	34
Not-required (NR)	38	25	8	-
No advice (NA)	96	78	127	4
Missing	3	7	20	134
Total drugs	218	218	218	218

\* National Therapeutic Formulary.

The assessment of information related to the drugs commonly cited as nephrotoxic in the four sources showed that there was significant variation in how they provided advice for dosing (Table 4). For instance, erythromycin and glibenclamide were presented with a different specification for dosing in each source consulted (N, NN, NA, NR). For ceftriaxone, no advice was provided by Medscape®, NN dosing was advised by NTF, and dose adjustment was not required by DRUGDEX® or UpToDate®. Even for drugs that were listed with precise recommendations (N) in all sources, discrepancies were found in the CrCl cutoff values used to establish adjustments and in the size of dosing modifications and administration intervals. For amikacin, DRUGDEX® recommended 12–15 mg/kg/dose 2–3 times per week for CrCl < 30 mL/min; Medscape® provided no advice for dosing but recommended intervals of 48 hours between doses when CrCl = 10–25 mL/min, UpToDate® advised the administration once per 24 hours for CrCl = 20–40 mL/min, and NTF recommended administering 30%–70% of the usual dose every 12 to 18 hours when CrCl = 10–50 mL/min.

In addition to heterogeneity in the categorization of recommendations, our examination of individual sources also revealed contradictory information (Table 5). When one source described a drug that required a dose modification in patients with renal impairment, this requirement was often missing from other sources, and in some sources, there would be no advice at all. With regard to neostigmine, for example, guidance varied from no advice in Medscape®, no clear specification in NTF (which advised “adjust dose in renal impairment”), a precise dose adjustment in UpToDate®, and no adjustment required in DRUGDEX®.

#### 4. Discussion

The results showed low agreement among the sources for drug-induced nephrotoxicity ( $\kappa = 0.265$ ) and dose adjustment recommendations ( $\kappa = 0.346$ ). Some medications cited as nephrotoxic were not even listed in some of the studied databases. Previous evidence was mainly focused on comparing recommendations for dosing across different sources. Khanal *et al.* [15] demonstrated poor agreement ( $\kappa = 0.30$ ) among five sources of information regarding recommendations for use of drugs associated with a risk of renal dysfunction. This study showed a lack of definitions in the qualitative data and a lack of consistency in the quantitative values used for dose adjustments. Product information for

different brands of the same drug lacked a standardization in the recommendations for their dose management [26]. In an analysis of 100 drugs, Vidal *et al.* [16] found significant variation in the definitions and recommendations provided for dose adjustments in patients with renal impairment across four sources of information. The evidence for those recommendations was not detailed by the studied sources. These findings are consistent with the results found in the present study.

**Table 4.** Categories of dose adjustment recommendations for drugs commonly cited as nephrotoxic by the four information sources (n = 28).

Therapeutical Class	Drug	Sources			
		DRUGDE®	UpToDate®	Medscape®	NTF *
Anti-infectives	amikacin	N	N	N	N
	amoxicillin	N	N	N	N
	amphotericin B	N	N	N	N
	benzylpenicillin	N	N	N	N
	cefotaxime	N	N	NA	N
	ceftazidime	N	N	N	N
	ceftriaxone	NR	NR	NA	NN
	ciprofloxacin	N	N	N	N
	clarithromycin	N	N	N	NN
	erythromycin	N	NA	NR	NN
	gentamicin	N	N	N	N
	metronidazole	N	N	NA	N
	nitrofurantoin	N	NN	NN	N
	oxacillin	NR	NA	NA	NN
	pyrazinamide	N	N	NA	N
sulfadiazine	NN	NA	NA	NN	
vancomycin	N	N	N	NN	
Anti-hypertensives	acetazolamide	N	N	N	N
	captopril	NN	N	NA	N
	furosemide	N	N	N	NN
	hydralazine	N	N	NA	N
	hydrochlorothiazide	N	NN	N	CI
	losartan	NR	NR	NA	N
	mannitol	CI	NN	NA	CI
Analgesics and antipyretics	paracetamol	N	N	N	N
Anticoagulants	warfarin	NR	NR	NA	NN
Antipsychotics	risperidone	N	N	N	NN
Hypoglycemic	glibenclamide	NR	NA	N	NN

Table 5. Examples of discrepancies in recommendations across the information sources.

Drugs	DRUGDEX®	UpToDate®	Medscape®	NTF
amphotericin B	ClCr > 10 mL/min: no adjustment required. ClCr < 10 mL/min: 20–50 mg every 24–36 hours.	If renal dysfunction is drug-induced, the total daily dose can be reduced in 50% or given in alternate days.	ClCr < 10 mL/min: 0.5–0.7 mg/kg IV every 24–48 hours. Consider other antifungal agents with less nephrotoxicity.	ClCr 10–50 mL/min: doses every 24 hours. ClCr < 10 mL/min: doses every 24 or 36 hours.
bumetanide	No adjustment required.	Use is contraindicated in anuria. Use with caution in renal impairment.	No advice.	Missing.
carbamazepine	No adjustment required.	ClCr < 10 mL/min: administrate 75% of dose.	ClCr < 10 mL/min: administrate 75% of dose and monitor.	Missing.
fluoxetine	No adjustment required.	Use with caution. Drug accumulation may occur.	Use with caution. Drug accumulation may occur.	Missing.
heparin	No adjustment required.	No dose adjustment provided in the label of the manufacturer.	No advice.	Severe renal impairment: contraindicated. Renal impairment: reduce dose due to increased risk of bleeding. ClCr < 20 mL/min: reduce dose. Recommended: 25mg.
losartan	No adjustment required.	No adjustment required.	No advice.	
methylene blue	Dose adjustment should be considered (specific recommendations unavailable)	Be cautious in case of severe renal impairment.	No adjustment required. Be cautious in case of severe renal impairment.	Missing.
neostigmine	No adjustment required.	ClCr > 50 mL/min: no adjustment required. ClCr 10–50 mL/min: administrate 50% of normal dose. ClCr < 10 mL/min: administrate 25% of normal dose.	No advice.	Adjust dose in renal impairment.
rifampicin	ClCr ≤ 50 mL/min: 50%–100% of total dose.	No adjustment required.	No advice.	ClCr ≥ 50 mL/min: 100% of dose. ClCr < 49 mL/min: 50% of recommended dose. No need to adjust the dose if it does not exceed 600 mg/day and liver function is normal.
verapamil	No adjustment required.	Use with caution.	Use with caution. Manufacturer recommends 100 mg at bedtime. ClCr < 10 mL/min: reduce the dose in 25%–50%.	Missing.

Disagreement among different sources may extend to other aspects of pharmacotherapy. Comparing listed drug interactions among compendia, Abarca *et al.* [17] noted substantial disagreement among four sources regarding high-risk drug interactions for medications commonly prescribed in the community. Another study demonstrated five individual interactions that were rarely listed in more than one compendium [27]. Martins *et al.* [18] specifically analysed citations used for warfarin

interactions and demonstrated that there was poor agreement among five sources ( $\kappa = -0.0080$ ). Other authors have investigated agreement among the top five US drug compendia in terms of drug-induced hepatotoxicity and risk ratings. Their results showed significant discrepancies in the number of hepatotoxic drugs and the severity of hepatotoxicity cited in the databases [28], which confirms a lack of overall consistency observed among different drug information sources.

The heterogeneity of evidence provided by these sources to health professionals may result in non-uniformity in decision making related to patient care. The choice of a source with scarce or non-specific information regarding drug-induced nephrotoxicity may discourage the professional from performing a new search. Neglecting clinically relevant information may directly affect the patient and contribute to the occurrence or progression of kidney damage. Salgado *et al.* [29,30] highlighted the fact that even the current versions of the Summaries of Product Characteristics (SmPCs) that was approved by the European Medicines Agency (EMA) contains several information deficits and recommendations that are not relevant to clinical practice in terms of dose adjustments for patients with renal impairment.

In our assessment of therapeutic classes, anti-infectives and anti-hypertensive drugs, including ACE inhibitors, were the predominant as ND among the sources. These results are consistent with another study that demonstrated that antibiotics, NSAID and ACE inhibitors contain drugs with risk of inducing kidney damage [12]. The drugs listed in the hospital formulary had a small number of NSAID and radiocontrast agents, which led to a limited evaluation of these therapeutic classes among the compendia in this study. However, their potential to induce nephrotoxicity deserves to be highlighted. The mechanism proposed for NSAID involves renal damage that is related to the reduced effect of vasodilator prostaglandins, which causes renal vasoconstriction, a decreased glomerular filtration rate and progression to acute tubular necrosis [31]. The pathophysiology of contrast-associated nephrotoxicity is not well understood. It appears to be a result of direct contrast-induced renal tubular epithelial cell toxicity and renal medullary ischaemia. Furthermore, a key mechanism for this action seems to be the alteration of renal dynamics, which is probably caused by imbalances between vasodilating and vasoconstricting factors [32].

The high potential of anti-bacterials to induce nephrotoxicity has been emphasized by several authors. The proposed mechanism of toxicity is direct injury to the tubular cells [33,34], resulting in acute tubular necrosis, osmotic nephrosis, and crystalline nephropathy [35], in addition to damage to interstitial cells, which causes acute interstitial nephritis [33,36]. Apart from the potential of a drug to induce nephrotoxicity, it is important to consider its pharmacokinetics before planning interventions. For instance, when opiates are used for pain relief in patients with end-stage chronic kidney disease, these drugs can accumulate in the kidneys and subsequently require a dose reduction to avoid local damage. In addition, their active metabolites accumulate in patients with renal failure, which leads to an increased risk of narcosis [37].

Individual analysis of the studied information sources in this study showed that DRUGDEX® and UpToDate® were more user-friendly and enabled the retrieval of additional references, but access to these databases depends on a subscription, and a high number of drugs were cited with no advice regarding the need to manage the dose or any method to do so that was based on renal function. UpToDate® often referred to the absence of information on the package insert provided by the product manufacturer, suggesting deficits in the use of a reference that is frequently incomplete [30].

In contrast, the Medscape® is a free access database, but it also presented expressive limitations in terms of the number of drugs listed, the lack of information on the potential for drug nephrotoxicity and recommendations for dose management in patients with renal impairment. Finally, most drugs were missing in NTF because it is based on the restricted national list of essential drugs, which is focused on primary care and hospitals covering clinical conditions with low complexity. However, as a reference that is elaborated by specialists, more precise information was expected, considering the similar number of numerical (41) and non-numerical (32) recommendations for dose adjustments.

The variety of renal disorders mentioned in the sources studied for this report did not always reflect clinical complications. Thus, drug classifications for nephrotoxicity introduced some difficulties into our interpretations because the criteria for deeming a renal alteration to be mild or severe depended on the concept of nephrotoxicity that was adopted in the source. This approach may have resulted in an overestimation of the total number of ND. The NTF alone may have underestimated the number of potential ND and the spectrum of dosing recommendations due to the limited number of drugs included in the national essential list. In addition, the information was not clear on the specific ability of a drug to induce acute or chronic effects. Probably, these effects could be altered by the clinical status and other drugs used in combination. For drugs that are eliminated as essentially unchanged by the kidneys, the risk of dose-dependent adverse drug reactions increases with decreasing renal function [38] and can be reduced by dose adjustment. It is worth noting that dosage adjustment recommendations can involve either a reduction in the dose or an expanded dose interval for ND and drugs with exclusive renal excretion.

The clinical impact that results from disparities in information that are related to the management of the dose of drugs in patients with renal impairment may be relevant in patient care, especially across hospitals, and may contribute to drug-related morbidity and mortality. Improvements in access to tertiary databases are important to providing decision support tools that are based on scientific evidence, and they must be periodically updated and coordinated by an editorial board. Changes are needed in the materials provided by the manufacturers to better support clinical practice. Even when renal failure had no impact on dosing, this information should be explicit in the database to differentiate, whether no dose adaptation is necessary or no evidence is available to support the recommendation [39]. Hospitals should also invest in effective multidisciplinary teams that include pharmacists to help improve patient safety.

## 5. Conclusions

An analysis of four drug information sources showed that there is significant heterogeneity in the definition of ND and in dosage adjustment recommendations for patients with kidney dysfunction. Anti-infectives and anti-hypertensives were the main therapeutic classes cited as nephrotoxic by the four information sources. There were no clear definitions for qualitative data or quantitative values for dose adjustments. A large number of the drugs were presented with no advice for dosing in the international databases, and NTF offered imprecise dose adjustments for a large number of ND. Discrepancies among information sources may have a clinical impact on patient care and contribute to drug-related morbidity and mortality. Additional studies are needed to assess the quality of drug information sources related to dosing management in patients with decreased renal function.

### Acknowledgements

This study was partially supported by the Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais. We acknowledge FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais) for their grant support.

### Author Contributions

Danielly Botelho Soares, Fernando Antonio Botoni and Maria Auxiliadora Parreiras Martins worked on the conception and design of the study. Millena Drumond Bicalho was directly involved in data collection using the drug information sources. Millena Drumond Bicalho, Adriano Max Moreira Reis, Danielly Botelho Soares and Maria Auxiliadora Parreiras Martins performed the critical evaluation of the content of the sources. Millena Drumond Bicalho drafted the manuscript. Adriano Max Moreira Reis, Danielly Botelho Soares, Fernando Antonio Botoni and Maria Auxiliadora Parreiras Martins assisted in revising and editing the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

### Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

### References

1. Nasri, H. World kidney day. Chronic kidney disease and aging: A global health alert. *Iran. J. Public Health* **2014**, *43*, 126–127.
2. Schieppati, A.; Remuzzi, G. Chronic renal diseases as a public health problem: Epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int. Suppl.* **2005**, doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09801.x.
3. Vlagopoulos, P.T.; Sarnak, M.J. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med. Clin. N. Am.* **2005**, *89*, 587–611.
4. Marcen, R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation—Current controversies. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2006**, *21*, 3–8.
5. McLaughlin, K.; Manns, B.; Culleton, B.; Donaldson, C.; Taub, K. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* **2001**, *38*, 1122–1128.
6. National Kidney Foundation (NKF). Acute Kidney Injury (AKI). 2015. Available online: <https://www.kidney.org/atoz/content/AcuteKidneyInjury> (accessed on 24 June 2015).
7. Finlay, S.; Bray, B.; Lewington, A.J.; Hunter-Rowe, C.T.; Banerjee, A.; Atkinson, J.M.; Jones, M.C. Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. *Clin. Med.* **2013**, *13*, 233–238.
8. Taber, S.S.; Mueller, B.A. Drug-associated renal dysfunction. *Crit. Care Clin.* **2006**, *22*, 357–374.
9. Mehta, R.L.; Pascual, M.T.; Soroko, S.; Savage, B.R.; Himmelfarb, J.; Ikizler, T.A.; Paganini, E.P.; Chertow, G.M. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney Int.* **2004**, *66*, 1613–1621.

10. Uchino, S.; Kellum, J.A.; Bellomo, R.; Doig, G.S.; Morimatsu, H.; Morgera, S.; Schetz, M.; Tan, I.; Bouman, C.; Macedo, E.; *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* **2005**, *294*, 813–818.
11. Naughton, C.A. Drug-induced nephrotoxicity. *Am. Fam. Phys.* **2008**, *78*, 743–750.
12. Singh, N.P.; Ganguli, A.; Prakash, A. Drug-induced kidney diseases. *J. Assoc. Phys. India* **2003**, *51*, 970–979.
13. Nolin, T.D.; Himmelfarb, J. Mechanisms of drug-induced nephrotoxicity. *Handb. Exp. Pharmacol.* **2010**, doi:10.1007/978-3-642-00663-0\_5.
14. Guo, X.; Nzerue, C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. *Clevel. Clin. J. Med.* **2002**, *69*, 289–296.
15. Khanal, A.; Castelino, R.L.; Peterson, G.M.; Jose, M.D. Dose adjustment guidelines for medications in patients with renal impairment: How consistent are drug information sources? *Intern. Med. J.* **2014**, *44*, 77–85.
16. Vidal, L.; Shavit, M.; Fraser, A.; Paul, M.; Leibovici, L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ* **2005**, doi:10.1136/bmj.38476.471088.3A.
17. Abarca, J.; Malone, D.C.; Armstrong, E.P.; Grizzle, A.J.; Hansten, P.D.; van Bergen, R.C.; Lipton, R.B. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J. Am. Pharm. Assoc.* **2004**, *44*, 136–141.
18. Martins, M.A.P.; Carlos, P.P.S.; Ribeiro, D.D.; Nobre, V.A.; Cesar, C.C.; Rocha, M.O.C.; Ribeiro, A.L.P. Warfarin drug interactions: A comparative evaluation of the lists provided by five information sources. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2011**, *67*, 1301–1308.
19. Micromedex. *DRUG-REAX® System (Electronic Version)*; Truven Health Analytics: Greenwood Village, CO, USA, 2014. Available online: <http://www-micromedexsolutions-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/> (accessed on 8 March 2014).
20. UpToDate. Available online: <http://www.UpToDate.com/home/index.html> (accessed on 24 March 2014).
21. MEDSCAPE (Internet). Copyright© 1994–2014. 2014. Available online: <http://reference.medscape.com/pharmacists> (accessed on 13 March 2014).
22. National Therapeutic Formulary. *Formulário Terapêutico Nacional–FTN. 2010. Rename*; Ministry of Health. [Ministério da Saúde]: Brasília, Brazil, 2010; p. 1135.
23. Fleiss, J.L. Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychol. Bull.* **1971**, *76*, 378–382.
24. Cohen, J. Weighted kappa: Nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol. Bull.* **1968**, *70*, 213–220.
25. Landis, J.R.; Koch, G.G. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics* **1977**, *33*, 363–374.
26. Khanal, A.; Peterson, G.M.; Castelino, R.L.; Jose, M.D. Renal drug dosing recommendations: Evaluation of product information for brands of the same drug. *Intern. Med. J.* **2014**, *44*, 591–596.
27. Fulda, T.R.; Valuck, R.J.; Zanden, J.V.; Parker, S.; Byrns, P.J. Disagreement among drug compendia on inclusion and ratings of drug–drug interactions. *Curr. Ther. Res.* **2000**, *61*, 540–548.
28. Guo, J.J.; Wigle, P.R.; Lammers, K.; Vu, O. Comparison of potentially hepatotoxic drugs among major US drug compendia. *Res. Soc. Adm. Pharm.* **2005**, *1*, 460–479.



29. Salgado, T.M.; Arguello, B.; Martinez-Martinez, F.; Benrimoj, S.I.; Fernandez-Llimos, F. Clinical relevance of information in the Summaries of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *69*, 1973–1979.
30. Salgado, T.M.; Arguello, B.; Martinez-Martinez, F.; Benrimoj, S.I.; Fernandez-Llimos, F. Lack of harmonisation in the classification of renal impairment in European Summaries of Product Characteristics. *Intern. Med. J.* **2015**, *45*, 686–687.
31. D'Angio, R.G. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced renal dysfunction related to inhibition of renal prostaglandins. *Drug Intell. Clin. Pharm.* **1987**, *21*, 954–960.
32. Briguori, C.; Tavano, D.; Colombo, A. Contrast agent—Associated nephrotoxicity. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2003**, *45*, 493–503.
33. Choudhury, D.; Ahmed, Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* **2006**, *2*, 80–91.
34. Markowitz, G.S.; Perazella, M.A. Drug-induced renal failure: A focus on tubulointerstitial disease. *Clin. Chim. Acta* **2005**, *351*, 31–47.
35. Pannu, N.; Nadim, M.K. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit. Care Med.* **2008**, *36*, S216–S223.
36. Rossert, J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* **2001**, *60*, 804–817.
37. St Peter, W.L.; Clark, J.L.; Levos, O.M. Drug therapy in haemodialysis patients. Special considerations in the elderly. *Drugs Aging* **1998**, *12*, 441–459.
38. Jick, H. Adverse drug effects in relation to renal function. *Am. J. Med.* **1977**, *62*, 514–517.
39. Martin-Facklam, M.; Rengelshausen, J.; Tayrouz, Y.; Ketabi-Kiyanvash, N.; Lindenmaier, H.; Schneider, V.; Bergk, V.; Haefeli, W.E. Dose individualisation in patients with renal insufficiency: Does drug labelling support optimal management? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *60*, 807–811.