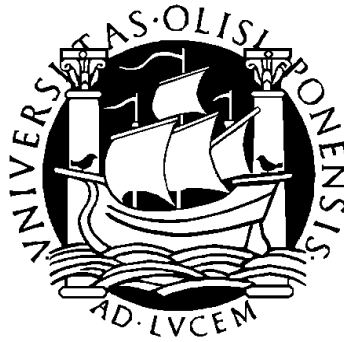


UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA



Nefrotoxicidade Induzida por Fármacos:
Caracterização da Realidade Hospitalar, Medidas
Preventivas e Oportunidades de Intervenção

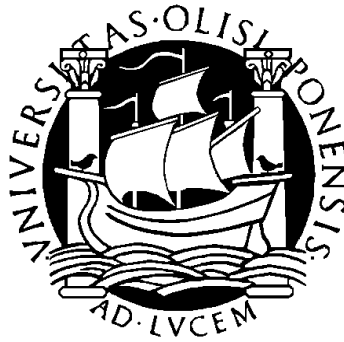
Joana Isabel Silveira Russo

Mestrado em Farmácia Hospitalar

2013

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA



Nefrotoxicidade Induzida por Fármacos:
Caracterização da Realidade Hospitalar, Medidas
Preventivas e Oportunidades de Intervenção

Joana Isabel Silveira Russo

Dissertação de Mestrado orientada pelo
Ex.mo Senhor Prof. Doutor Bruno Miguel Nogueira Sepodes
e pelo Ex.mo Senhor Dr. António Paulo Nascimento Melo Gouveia

2013

Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer ao Prof. Doutor Bruno Sepodes e ao Dr. António Melo Gouveia, pela disponibilidade, atenção dispensada e profissionalismo.

Aos meus colegas e amigos, particularmente aos meus colegas de trabalho pelo seu apoio e compreensão.

À minha família, em particular, aos meus pais que me apoiam e incentivam sempre, em tudo o que me proponho fazer e ao meu irmão pelo seu apoio e exemplo. Aos meus sogros pelo seu apoio e ao David Lopes, pelo encorajamento, apoio e paciência durante todo este percurso.

A todos os demais.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	6
1.1 FUNÇÃO RENAL – IMPORTÂNCIA E FUNCIONAMENTO.....	6
1.1.1 <i>Fisiologia da Função Renal</i>	6
1.1.2 <i>Avaliação da Função Renal</i>	9
1.2 FISIOPATOLOGIA DA FUNÇÃO RENAL	11
1.3 FÁRMACOS E RIM	13
1.4 LESÃO RENAL AGUDA.....	13
1.5 LRA – DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO	13
1.5.1 <i>Critérios de RIFLE</i>	13
1.5.2 <i>Acute Kidney Injury Network</i>	14
1.5.3 <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes e Renal Association Guidelines</i> ...	15
1.6 ETIOLOGIA DA LESÃO RENAL AGUDA.....	16
1.6.1 <i>LRA pré-renal</i>	17
1.6.2 <i>LRA renal</i>	17
1.6.3 <i>LRA pós-renal</i>	18
1.7 EPIDEMIOLOGIA DA LRA	18
1.8 NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR FÁRMACOS.....	19
1.8.1 <i>Sinais</i>	19
1.9 FÁRMACOS NEFROTÓXICOS	20
1.10 MECANISMOS DE TOXICIDADE RENAL INDUZIDA POR FÁRMACOS	21
1.11 MEDIDAS DE PREVENÇÃO DA NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR FÁRMACOS	23
1.11.1 <i>Medidas de Prevenção Gerais</i>	23
1.11.2 <i>Medidas de Prevenção Específicas de fármaco</i>	23
2. OBJECTIVOS	25
3. MÉTODOS	26
3.1 DESENHO DO ESTUDO	26
3.1.1 <i>Tipo de Estudo e Intervalo de Tempo Considerado</i>	26
3.1.2 <i>Amostragem</i>	26
3.1.3 <i>Medicamentos potencialmente nefrotóxicos</i>	29
3.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	30
3.2.1 <i>Dados Demográficos</i>	30
3.2.2 <i>Utilização de Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos (MPN)</i>	30
3.2.3 <i>Variação da Cr sérica</i>	31
3.3 MEDIDAS PREVENTIVAS DE NEFROTOXICIDADE – ESPECÍFICAS DE FÁRMACO	33

3.3.1	<i>Fármacos potencialmente nefrotóxicos mais relevantes</i>	33
3.3.2	<i>Revisão e Crítica da Literatura</i>	34
4.	RESULTADOS	35
4.1	DESENHO DO ESTUDO	35
4.1.1	<i>Amostragem</i>	35
4.1.2	<i>Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos</i>	36
4.2	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	44
4.2.1	<i>Dados Demográficos</i>	44
4.2.2	<i>Utilização de Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos</i>	47
4.2.3	<i>Variação da Cr Sérica</i>	48
4.3	MEDIDAS PREVENTIVAS DE NEFROTOXICIDADE – ESPECÍFICAS DE FÁRMACO	51
4.3.1	<i>Fármacos potencialmente nefrotóxicos mais relevantes</i>	51
4.3.2	<i>Revisão e Crítica da Literatura</i>	52
5.	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS/ESTUDOS FUTUROS	53
5.1	DESENHO DO ESTUDO	53
5.1.1	<i>Amostragem</i>	53
5.1.2	<i>Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos</i>	55
5.2	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	56
5.2.1	<i>Dados Demográficos</i>	56
5.2.2	<i>Utilização de Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos</i>	57
5.2.3	<i>Variação da Cr Sérica</i>	58
5.3	MEDIDAS PREVENTIVAS DE NEFROTOXICIDADE – ESPECÍFICAS DE FÁRMACO	66
5.3.1	<i>Fármacos Potencialmente Nefrotóxicos Mais Relevantes</i>	66
5.3.2	<i>Revisão crítica da literatura existente</i>	67
6.	CONCLUSÕES	83
7.	BIBLIOGRAFIA	85

1. Introdução

1.1 Função Renal – Importância e Funcionamento

1.1.1 Fisiologia da Função Renal

Os rins são um par de órgãos encapsulados, de localização retroperitoneal. Através do hilo renal de cada um dos rins entra uma artéria renal e sai uma veia renal. A sua função consiste na filtração do sangue, removendo algumas substâncias (particularmente a ureia e compostos contendo azoto) e regulação das quantidades de electrólitos extracelulares e o volume intravascular.

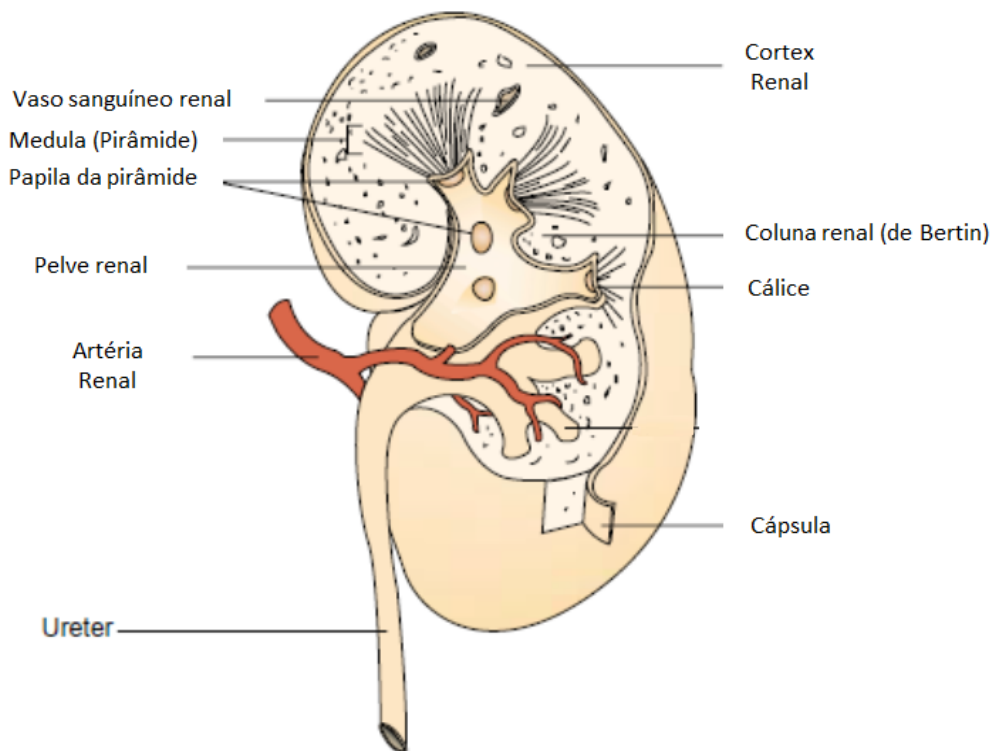


Figura 1 – Anatomia Renal [Adaptado de (Porth, 2010)]

Devido à sua vascularização particularmente rica, o rim, é um órgão muito susceptível à lesão induzida por isquemia. A zona medular encontra-se particularmente sujeita a este tipo de lesão, uma vez que a tensão de oxigénio, a este nível, é inferior a outras partes deste órgão, tendo, no entanto, uma grande actividade metabólica.

Mecanismos Básicos da Funcionalidade Renal

A unidade anatómica do rim é o nefrónio. Cada rim humano contém, aproximadamente, um milhão de nefrónios. O nefrónio, é composto por um novelo de capilares, denominado por glomérulo, e por um túbulo renal.

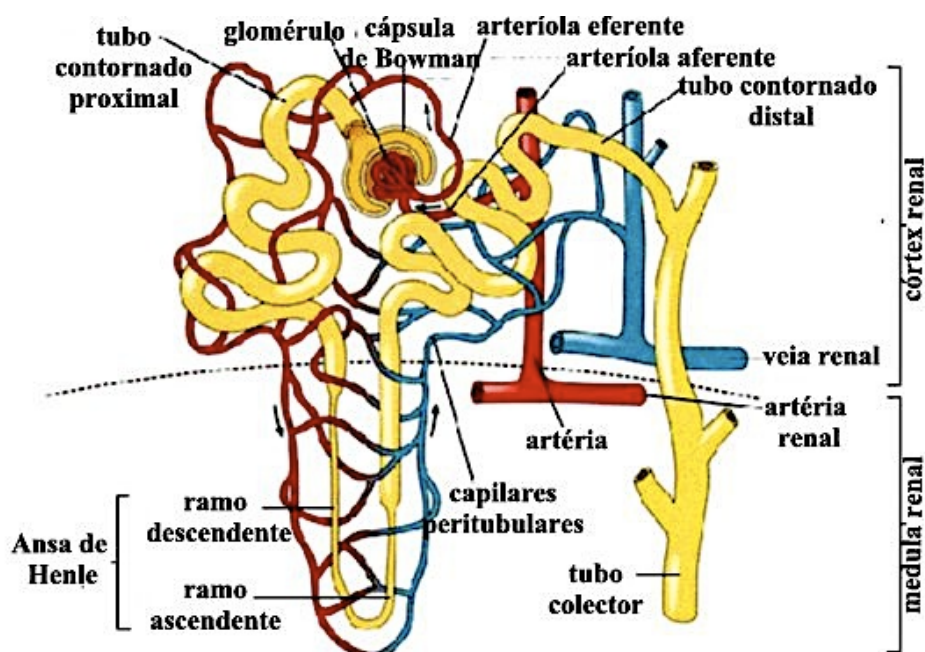


Figura 2 – Anatomia do Nefrónio – [Adaptado de (Southwest)]

No glomérulo ocorre um fenómeno de filtração do sangue, denominado de filtração glomerular, através de um epitélio fenestrado. A taxa de filtração glomerular, é um indicador importante, que corresponde ao volume de água filtrada, pelas paredes dos capilares glomerulares nas cápsulas de Bowman, por unidade de tempo.

Posteriormente, no túbulo renal, ocorrem vários fenómenos, nomeadamente de reabsorção, secreção e excreção.

O túbulo renal apresenta várias regiões estruturais: túbulo contornado proximal, Ansa de Henle, túbulo contornado distal e ducto colector (McPhee & al, 2010).

Os fenómenos de reabsorção tubular e secreção tubular ocorrem em todos os segmentos do túbulo renal. As principais substâncias passíveis de ser reabsorvidas são: água, sódio, glucose, aminoácidos, iões cálcio, fosfato e sulfato, potássio e ureia. As substâncias sujeitas a secreção são: potássio, medicamentos, iões de hidrogénio, iões urato, creatinina.

No ducto colector, a urina é concentrada e ocorrem ajustes relativamente à água e electrólitos, decorrentes de resposta ao controlo hormonal.

Resumindo,

$$\text{Excreção} = \text{Filtrado} - \text{Reabsorvido} + \text{Secretado}$$

Em síntese, as funções dos rins são as seguintes:

- Excreção de toxinas resultantes do metabolismo e substâncias ingeridas;
- Regulação do equilíbrio hidroelectrolítico;
- Regulação da pressão arterial;
- Regulação do equilíbrio ácido-base;
- Produção de eritropoetina;
- Formação de 1,25-Dihidroxicálciterol (a Vitamina D₃);
- Gliconeogénese.

1.1.2 Avaliação da Função Renal

Referida anteriormente, a taxa de filtração glomerular (TFG), pode ser utilizada para avaliar a função renal.

Alguns dos marcadores que podem ser utilizados para determinar a TFG incluem a ureia plasmática e a depuração da creatinina. Ambas são, principalmente, excretadas através de filtração glomerular, o que as torna boas candidatas para a determinação da TFG. No entanto, a ureia plasmática pode apresentar um valor alterado em situações, nas quais, não houve alteração real da TFG, enquanto que, também não há alteração no valor da creatinina sérica. Estas situações incluem casos de elevada quantidade de aminoácidos metabolizados no fígado, como por exemplo quando são seguidas dietas hiperproteicas ou, nos casos de reabsorção tubular aumentada, como por exemplo, quando existe hipovolémia. Por se manter inalterada nestas situações, a depuração da creatinina é o método mais utilizado para estimar a TFG (Jameson, 2011).

A creatinina deriva do metabolismo da fosfocreatina nos músculos esqueléticos. Alguns dos aspectos que tornam a creatinina sérica um bom marcador para estimar a TFG estão relacionados com o facto de, esta substância não ser reabsorvida, nem secretada, e o facto de se manter bastante estável.

No entanto, a utilização do valor da creatinina sérica ou plasmática (P_{Cr}) para estimar a TFG, como todos os métodos, apresenta limitações. Uma dessas limitações é o facto do valor da creatinina sérica poder aumentar, desproporcionalmente, quando há destruição muscular (Jameson, 2011).

A depuração, ou *clearance* da creatinina (Cl_{Cr}) é o método mais usado para estimar a TFG. A Cl_{Cr} pode ser obtida através da Urina de 24h, ou estimada, a partir da creatinina sérica. Uma vez que a Urina de 24h é pouco prática, frequentemente incompleta, e, por consequência, imprecisa, utiliza-se preferencialmente a estimativa da Cl_{Cr} . Esta estimativa, baseada na creatinina sérica, pode ser obtida através da Fórmula de Cockcroft-Gault (Jameson, 2011).

A Fórmula de Cockcoft-Gault, para o sexo masculino, é apresentada de seguida:

$$Cl_{Cr} = \frac{(140 - Idade) \times Peso}{72 \times P_{Cr}}$$

Em que:

Cl_{Cr} - Depuração da creatinina

Idade - em anos

Peso - em Kg

P_{Cr} - Creatinina sérica

Nota:

Para o sexo feminino, utiliza-se um factor multiplicativo de 0,85.

Assim sendo, realça-se a importância da TFG para a avaliação dos doentes com problemas renais e a fiabilidade da creatinina sérica para seguir o curso da doença renal.

1.2 Fisiopatologia da função renal

Uma característica relevante, relativamente à resposta fisiológica dos rins a eventos adversos, prende-se com o facto de, perante insuficiência renal crónica, os nefrónios funcionantes hipertrofiarem, para compensar a necrose dos restantes devido à doença primária. Esta compensação depende da resposta adaptativa efectuada, tanto pela hipertrofia da unidade funcional, bem como, por ajustes nos mecanismos de retroacção (“*feedback*”) tubuloglomerular e o equilíbrio glomerulotubular (Hipótese do Nefrónio Intacto). Algumas destas alterações poderão ter como consequência uma deterioração dos nefrónios remanescentes (Teoria da Hiperfiltração e Hipótese de “*trade-off*”). Estas três noções, representam a base conceptual actual, que explica a fisiopatologia, que leva a urémia (Fauci & al, 2008).

Quando o número de nefrónios é diminuído por um evento sentinela (ex. nefrectomia), o rim remanescente, se saudável, consegue adaptar-se aumentando o seu tamanho por hipertrofia, e a sua taxa de filtração glomerular. No final do processo adaptativo, a função renal é cerca de 80% da atingida pelos dois rins. Esta situação é possível porque, a nível celular, existe um aumento de cada uma das células do nefrónio, acompanhada pela elasticidade ou aumento do espaço intersticial sob a cápsula renal. Este estado de hiperfiltração ocorrendo, por exemplo, durante a gravidez, ou em humanos que nascem sem um dos rins ou que sofrem um acidente traumático, é usualmente benigno, não produzindo efeitos nocivos. No entanto, se a perda for superior a de cerca de 80% dos nefrónios, devido a uma lesão crónica contínua, existe uma progressão para doença renal crónica. Existe um valor crítico máximo de perda de massa renal, a partir do qual, o mecanismo compensatório já não é suficiente. Esta situação leva a um processo de mal-adaptação, que conduz à deterioração dos nefrónios remanescentes (Fauci & al, 2008).

Doentes com a função renal alterada, num estágio inicial, apresentam tipicamente alterações no volume e composição da urina, como por exemplo, presença de eritrócitos ou quantidades alteradas de proteína. Posteriormente, manifestam-se sinais e sintomas sistémicos sendo os mais comuns edema, alteração electrolíticas

e anemia. Esta progressão não é acompanhada, na maioria dos casos, de dor, uma vez que não existem nociceptores no rim.

A ausência de tratamento da doença renal pode conduzir a uma diminuição de função do rim a tal ponto que se torne incompatível com a vida. Contudo, nem todas as doenças renais têm este desfecho. As consequências da doença renal vão depender da extensão e natureza da lesão, da história natural da doença e do período de tempo. Alguns tipos de doença renal são transitórios, mesmo quando severos, podendo ser auto-limitados e reversíveis e, se abordados correctamente, não deixam sequelas. Outros podem conduzir a insuficiência renal, progredindo quer de forma lenta, quer rápida, com consequências hemodinâmicas e metabólicas associadas. Quando a doença renal progride, pode haver perda da capacidade de excreção (ex. desregulação dos electrólitos corporais e volémia), bem como perda outras funções, como por exemplo, produção de eritropoetina, conduzindo a anemia (McPhee & al, 2010).

1.3 Fármacos e Rim

Vários medicamentos são potencialmente nefrotóxicos. A nefrotoxicidade induzida por fármacos pode ser aguda ou crônica. Para o presente estudo, que decorrerá em meio hospitalar, pretende-se estudar a lesão renal aguda potencialmente provocada por fármacos nefrotóxicos, importando definir o conceito de “Lesão Renal Aguda”. Posteriormente, serão analisados os medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

1.4 Lesão Renal Aguda

A designação “Insuficiência Renal Aguda” (IRA), do inglês *Acute Renal Failure* (ARF), tem vindo gradualmente a evoluir para a designação “Lesão Renal Aguda” (LRA) (*Acute Kidney Injury* - AKI) por ser mais amplo (Dipiro & al, 2010). O presente estudo considerará, assim, o termo Lesão Renal Aguda (LRA).

1.5 LRA – Definição e classificação

A própria definição e classificação da LRA, têm sido alvo de debate e mudança ao longo dos anos. Iremos abordar a evolução de ambos os conceitos.

1.5.1 Critérios de RIFLE

Uma classificação bastante utilizada, são os critérios de *RIFLE* (Bellomo & al, 2004). Os critérios de *RIFLE*, publicados na revista *Critical Care* nasceram de um consenso do grupo *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)* e foram concebidos com o intuito de, entre outras questões, harmonizar a definição da, então denominada, Insuficiência Renal Aguda e actualmente designada por Lesão Renal Aguda.

A sigla *RIFLE* é composta pela primeira letra de cada um dos estádios considerados, sendo eles, respectivamente, Risco, Lesão, Falência, Perda e Doença Renal em estágio terminal (*Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease*). Assim, são apresentados três níveis de disfunção Risco, Lesão e Falência

e dois níveis de desfecho Perda da função renal e Doença Renal em estágio terminal. A Figura 3 apresenta o esquema desenvolvido para os critério de *RIFLE*:

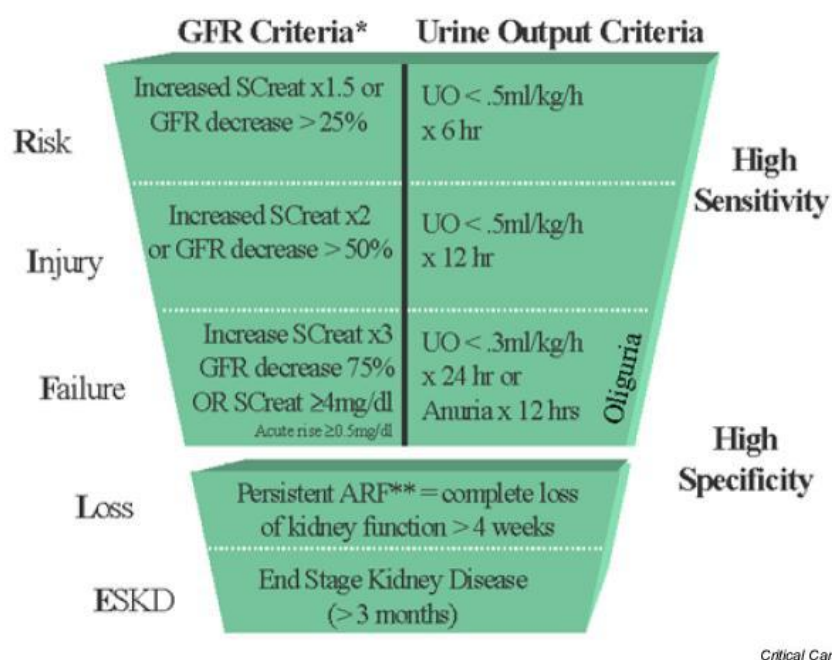


Figura 3 -. Critérios *RIFLE* para classificar a LRA – Adaptado de (Bellomo & al, 2004).

1.5.2 Acute Kidney Injury Network

Outra tentativa de harmonização de conhecimento partiu de alguns dos colaboradores do *ADQI* e materializou-se na colaboração denominada *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*. A *AKIN* propôs-se a analisar as diferentes definições de LRA existentes e a conceber um esquema de diagnóstico e classificação de LRA com o intuito de otimizar a abordagem clínica da mesma em 2003, com nova revisão em 2007 (Mehta & al, *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury, 2007*) (Mehta & al, *Acute Renal Failure definitions and classification: Time for change?, 2003*).

Assim, *AKIN* define LRA como “*uma redução abrupta (até 48h) da função renal, definida, actualmente, como um aumento do valor absoluto da creatinina sérica igual ou maior a 0.3 mg/dl (≥ 26.4 mmol/l), ou um aumento percentual na creatinina sérica maior ou igual a 50% (1,5-vezes o valor basal), ou uma redução no débito urinário (oligúria registada inferior a 0.5 ml/kg por hora durante mais de seis horas)*” (Mehta & al, *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes*

in acute kidney injury, 2007). Os autores ressaltam que a referência a 48h, refere-se ao “aumento do valor absoluto da creatinina sérica igual ou maior a 0.3 mg/dl”, para evitar definir como LRA situações em que existe um aumento lento do valor da creatinina sérica e que não são, portanto, situações agudas. Este aspecto também é referido nas linhas orientadoras (e.g. *guidelines*) da *Renal Association*, de forma mais clara. As *Guidelines* da *Renal Association* serão analisadas na secção seguinte.

No que se refere aos diferentes estádios de LRA, os autores, baseando-se também nos critérios de *RIFLE*, chegaram à seguinte classificação/sistema de estadios para a Lesão Renal Aguda:

Tabela 1. Critérios de estádios da colaboração *AKIN*.

Estádio	Critérios associados à creatinina sérica	Critérios associados ao débito urinário
1	Cr Sérica \geq 0.3 mg/dl ou Cr Sérica basal \geq 150% a 200% (1.5 a 2-vezes).	Menos de 0.5 ml/kg por hora durante mais de 6 h.
2	Cr Sérica basal $>$ 200% a 300% ($>$ 2 a 3-vezes).	Menos de 0.5 ml/kg por hora durante mais de 12 h.
3	Cr Sérica basal $>$ 300% ($>$ 3-vezes) (ou Cr Sérica \geq 4.0 mg/dl com um aumento agudo de pelo menos 0.5 mg/dl).	Menos de 0.3 ml/kg por hora durante mais de 24 h ou anúria durante mais de 12 h.

1.5.3 *Kidney Disease: Improving Global Outcomes e Renal Association Guidelines*

Actualmente, o grupo internacional de *guidelines*, o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, juntou peritos internacionais para elaborar uma definição e um sistema de classificação que harmonize as definições e sistemas de classificação dos, dois grupos de trabalho anteriormente referidos. Esta definição, e este sistema de classificação, são os aconselhados pela *Renal Association* do Reino Unido (Lewington & al, 2011).

Segundo esta classificação, para que uma situação seja classificada de LRA deve cumprir um dos seguintes critérios:

- Cr Sérica ≥ 0.3 mg/dl ($26 \mu\text{mol/L}$) num período de 48h **ou**
- Cr Sérica ≥ 1.5 vezes superior ao valor de referência, conhecido **ou** que se presume ter ocorrido em uma semana **ou**
- débito urinário < 0.5 ml/kg/h durante mais de 6 horas consecutivas

Se o valor de referência na última semana não for conhecido, é possível presumir o valor do mesmo: o valor de referência, da Cr Sérica, deve ser o registo mais baixo existente nos 3 meses que antecedem o evento. Se não existir um valor de referência obtido nos últimos 3 meses, deve-se repetir o doseamento da Cr Sérica nas 24h seguintes. O valor de referência também pode ser estimado partindo do valor Cr Sérica nadir, se o doente recuperar da LRA. Resumindo, o sistema de classificação é o seguinte:

Tabela 2. Critérios de estádios do grupo *KDIGO*.

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

1.6 Etiologia da Lesão Renal Aguda

A classificação de LRA traduz os diferentes conjuntos de etiologias que poderão originar uma diminuição da função renal, não se restringindo apenas ao rim em si.

Assim, a LRA poderá ser de origem pré-renal (quando as causas estão a montante do parênquima renal), renal (quando o local da lesão é o rim em si) e pós-renal (quando as causas da lesão estão a jusante do parênquima renal).

1.6.1 LRA pré-renal

A LRA Pré-Renal corresponde à maioria dos casos de LRA. A percentagem casos de LRA Pré-Renal, varia, na literatura, entre 40-80% (Dipiro & al, 2010). Este tipo de LRA, corresponde a uma diminuição do fluxo sanguíneo renal efectivo por hipovolémia ou diminuição do volume intravascular.

As principais situações que podem levar a hipovolémia são as seguintes: perda de líquido extracelular (ex. hemorragia), perda de líquido por via gastrointestinal (ex. vómitos/diarreia), perda de líquido por via renal (ex. diuréticos, diurese osmótica), sequestro extravascular (ex. queimaduras, hipoalbuminémia) e diminuição da ingestão de líquidos (ex. desidratação).

Relativamente a situações em que haja redução do volume intravascular efectivo e consequente hipoperfusão renal, as principais causas são: diminuição do débito cardíaco (ex. patologias do miocárdio), vasodilatação sistémica (ex. sépsis, anti-hipertensores), vasoconstrição renal (ex. hipercalcemia, catecolaminas, inibidores da calcineurina, anfotericina B), perturbação do sistema de autoregulação renal (ex. AINEs, IECAs, ARAs), síndrome hepatorenal (Jameson, 2011).

1.6.2 LRA renal

A LRA renal, ou intrínseca, representa, habitualmente, 10-50% dos casos de LRA (Dipiro & al, 2010). Este tipo de LRA pode dever-se à oclusão das artérias ou veias renais devido a, por exemplo, placa aterosclerótica ou uma situação de trombose. Pode também ser devido a doenças do glomérulo, como por exemplo a glomerulonefrite ou a microangiopatia trombótica.

A Necrose Tubular Aguda (NTA) é, habitualmente, a causa mais comum de LRA Renal. A NTA pode ser de origem isquémica, sendo que, neste caso as causas são semelhantes às da LRA pré-renal, mas a lesão é mais extensa, afectando o parênquima renal. A infecção pode ser outra das causas da NTA, bem como toxinas tanto endógenas como exógenas. De entre as toxinas exógenas salientam-se os contrastes radiológicos, os inibidores da calcineurina, antibióticos (ex. aminoglicosídeos), agentes citotóxicos (ex. cisplatina) e antifúngicos (ex. anfotericina B). De entre as toxinas endógenas contam-se as formadas devido à rabdomiólise e a hemólise.

A LRA intrínseca pode também ser causada por situações de nefrite intersticial. A nefrite intersticial pode ser de origem alérgica devido a fármacos, como por exemplo, antibióticos (beta-lactâmicos, sulfonamidas, quinolonas, rifampicina), AINEs e diuréticos. Outros tipos de nefrite intersticial incluem as causadas por infecção, infiltração (ex. linfoma) e inflamação.

A obstrução intratubular é outra das causas possíveis de LRA intrínseca. A referida obstrução pode ser de origem endógena (ex. ácido úrico) ou exógena (ex. aciclovir, ganciclovir, metotrexato e indinavir) (Jameson, 2011).

1.6.3 LRA pós-renal

De entre todas as etiologias, a LRA pós-renal é a que ocorre com menor frequência, correspondendo a menos de 10% dos casos (Dipiro & al, 2010).

A LRA pós-renal é causada por obstrução do tracto urinário, sendo por isso também designada por LRA obstrutiva. A obstrução pode ocorrer no uréter (ex. cálculos, coágulos de sangue), no colo da bexiga (ex. bexiga neurogénica) ou na uretra (ex. tumor da próstata) (Jameson, 2011).

1.7 Epidemiologia da LRA

Estima-se que de entre os casos de internamento por LRA, cerca de 20% sejam induzidos por medicamentos (Dipiro & al, 2010).

A incidência de LRA, em doentes gravemente debilitados, varia entre 1% e 25%, dependendo da população em estudo e dos critérios utilizados para definir a ocorrência de LRA. Adicionalmente, estima-se que de entre os doentes com LRA, a mortalidade varie entre 28% e 90% (Bellomo & al, 2004).

Adicionalmente, estima-se que os casos de LRA que surgem em ambiente hospitalar, se devem, entre 8% e 60% das vezes, a situações de nefrotoxicidade induzida por fármacos. Tendo em conta a mortalidade para casos de LRA anteriormente referida, segue-se, que a nefrotoxicidade induzida por fármacos é uma reconhecida causa de morbilidade e mortalidade (Dipiro & al, 2010).

1.8 Nefrotoxicidade induzida por fármacos

Como referido anteriormente, e agora entrando um pouco mais em detalhe, a nefrotoxicidade induzida por fármacos é uma complicação relativamente comum a vários agentes terapêuticos e meios de diagnóstico, ocorrendo tanto em doentes hospitalizados como de ambulatório, em que as consequências clínicas irão variar com o fármaco.

1.8.1 Sinais

As principais manifestações incluem alterações ao equilíbrio ácido base, desequilíbrios electrolíticos, proteinúria, piúria e/ou hematuria. No entanto, a manifestação mais comum corresponde à diminuição da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), resultando num aumento da Creatinina Sérica (Cr Sérica) e azoto-ureico no sangue.

O diagnóstico inicial é muitas vezes difícil, sendo necessário a determinação de Creatinina Sérica e azoto-ureico no sangue, indicadores de uma relação temporal entre o uso de um fármaco nefrotóxico e a sua actividade tóxica.

1.9 Fármacos nefrotóxicos

A lista de fármacos potencialmente nefrotóxicos é extensa. No entanto, a maioria destes fármacos é segura na maior parte dos doentes. Alguns fármacos são, todavia, directamente nefrotóxicos e os seus efeitos no rim são mais previsíveis. Alguns exemplos destes fármacos são os aminoglicosídeos, a anfotericina, a colistina, as polimixinas e a ciclosporina, cuja utilização, devido ao seu reconhecido carácter nefrotóxico, deve ser evitada sempre que possível. Esta situação é particularmente pertinente em doentes com doença renal pré-existente ou insuficiência renal.

A Figura 4, resume os efeitos adversos comuns, de alguns fármacos, bem como, a localização da lesão a nível do nefrónio.

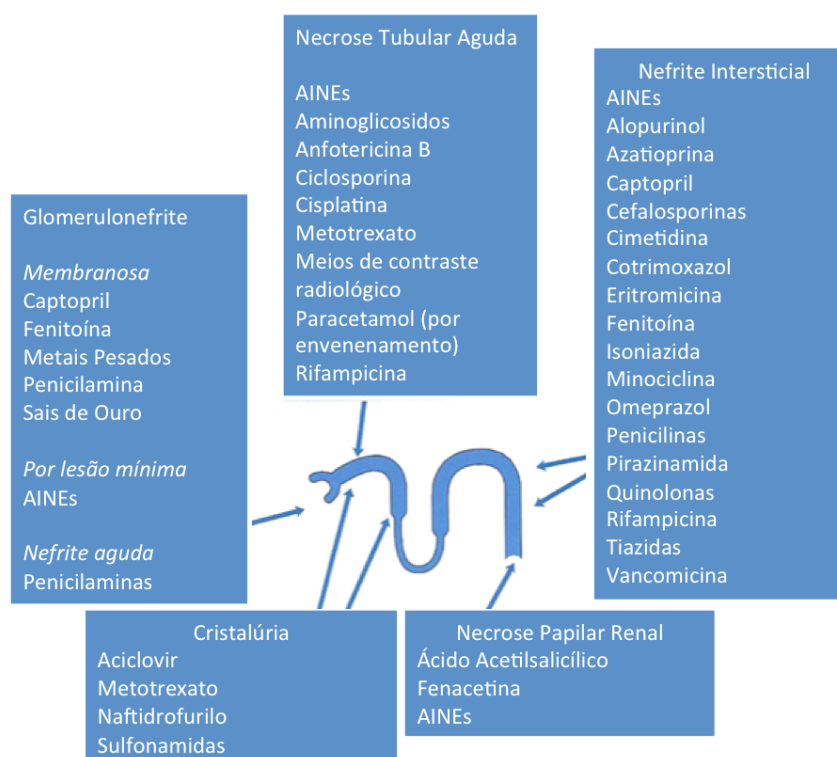


Figura 4 – Efeitos adversos comuns de alguns fármacos no rim (com a localização esquemática da lesão a nível do nefrónio) - *Adaptado de* (Walker & al, 2012)

Aquando da selecção de fármacos para um doente com insuficiência renal, devem ser escolhidos aqueles que se aproximem do fármaco ideal, cujas características são as seguintes (Walker & al, 2012):

- Ausência de metabolitos activos
- Disponibilidade não afectada por alterações no balanço hídrico
- Disponibilidade não afectada por alterações na ligação às proteínas plasmáticas
- Janela terapêutica alargada
- Não nefrotóxico.

Existirão, contudo, situações em que a utilização de um medicamento nefrotóxico é inevitável. Nestes casos, a função renal deve ser monitorizada frequentemente.

1.10 Mecanismos de toxicidade renal induzida por fármacos

Existem vários mecanismos de nefrotoxicidade induzida por fármacos, podendo variar entre fármacos, ou famílias de fármacos, e são, geralmente, classificados com base no componente histológico do rim que é afectado (Nolin & al, 2010; Choudhury & al, 2006; Lahoti & al, 2010).

A Tabela 3 resume a forma como determinados fármacos podem afectar a estrutura e função renal.

Tabela 3. Alterações estruturais/funcionais renais induzidas por fármacos (Adaptado de (Dipiro & al, 2010))

Lesões nas células epiteliais dos túbulos renais	
Necrose tubular aguda	Pentamidina
Adefovir, Cidofovir, Tenofovir	Meios de contraste em radiologia
Aminoglicosídeos	Zoledronato
Anfotericina B	Nefrose osmótica
Cisplatina, Carboplatina	Dextrano
Ciclosporina, Tacrolimus	Imunoglobulinas intravenosas
Foscarnet	Manitol
Lesão renal mediada hemodinamicamente	
IECAs	Ciclosporinas, Tacrolimus
Bloqueadores dos receptores da angiotensina II	AINEs OKT3
Nefropatia obstrutiva	
Obstrução intratubular	Nefrolitíase
Aciclovir, foscarnet, indinavir	Indinavir
Metotrexato	Sulfonamidas
Sulfonamidas	Triamtereno
Doença glomerular	
Sais de ouro	AINEs (inibidores COX-2)
Lítio	Pamidronato
Doença tubulointersticial	
Nefrite intersticial (devida a reacção alérgica aguda)	Nefrite intersticial crónica
Ciprofloxacina	Ciclosporinas
Diuréticos da ansa	Lítio
AINEs (iCOX-2)	Ácido aristolóquico
Penicilinas	Nefrocalcinose
Inibidores da bomba de prótons	Solução oral de fosfato de sódio
	Necrose papilar
	AINEs
Vasculite renal, trombose e embolismo devido a colesterol	
Vasculite e trombose	Mitomicina c
Hidralazina	Ciclosporina, Tacrolimus
Propiltiouracil	Êmbolos de colesterol
Alopurinol	Varfarina
Penicilamina	Agentes trombolíticos
Gencitabina	

1.11 Medidas de prevenção da nefrotoxicidade induzida por fármacos

1.11.1 Medidas de Prevenção Gerais

De uma forma geral, as medidas recomendadas para prevenir a nefrotoxicidade induzida por fármacos são as seguintes (Dipiro & al, 2010) (Naughton, 2008):

- Ajuste da dose utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault (para os adultos) e de Schwartz (para as crianças).
- Determinar a função renal basal utilizando a equação *MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)* que determina TFG e ter em conta a função renal do doente no momento da prescrição de um fármaco.
- Evitar combinações potencialmente nefrotóxicas.
- Corrigir os factores de risco para a nefrotoxicidade antes de iniciar tratamento farmacológico.
- Garantir uma hidratação adequada antes e durante o tratamento com medicação nefrotóxica.
- Optar por fármacos não nefrotóxicos quando existirem alternativas igualmente eficazes.

1.11.2 Medidas de Prevenção Específicas de fármaco

Utilizando a cisplatina como exemplo, existem vários artigos publicados que visam informar quais as formas de minorar a nefrotoxicidade potencial específica deste fármaco. O artigo de revisão da *European Society of Clinical Pharmacy* sobre o referido tema faz as seguintes recomendações:

- Antes da administração
 - Determinar o GFR ou a *Clearance* da creatinina,
 - Garantir que estão presentes condições de euvolemia,
- Dose
 - Ajuste de dose de acordo com a função renal do doente
- Administração
 - Velocidade de administração lenta

- Hidratação
 - Potenciar uma ligeira diurese com a administração de uma solução salina,
 - A diurese deve ser mantida a 3-4L/24h nos 2 a 3 dias seguintes,
 - Não devem ser utilizados diuréticos, nem manitol/furosemida,
- Após a administração
 - Quando possível, determinar a Creatinina sérica nos 3-5 dias após o término do ciclo,
 - Monitorizar o nível de magnésio e corrigir uma possível diminuição do mesmo,
 - Evitar a utilização de fármacos nefrotóxicos (aminoglicosidos, AINES, meios de contraste com iodo, etc.)
 - Re-avaliar a função renal antes do ciclo seguinte.

Existem também artigos que referem estratégias teóricas e/ou em fase de investigação, relacionadas directamente com o mecanismo nefrotóxico do fármaco. Por exemplo, o adefovir, um nucleótido antiviral, é activamente transportado pelo *OAT1* (*Organic Anion Transporter 1*). A inibição do transporte mediado pelo *OAT1*, devido ao uso de AINES, minimiza a acumulação de adefovir nas células renais do túbulo proximal resultando numa diminuição da nefrotoxicidade induzida por este (Dipiro & al, 2010).

2. Objectivos

Os objectivos do presente estudo são os seguintes:

- Identificar, através da literatura, fármacos potencialmente nefrotóxicos,
- Conhecer e caracterizar a realidade hospitalar, em doentes internados no serviço de Oncologia Médica, do IPO de Lisboa, quanto à utilização de fármacos potencialmente nefrotóxicos,
- Determinar a incidência de LRA, na população estudada,
- Identificar quais os fármacos potencialmente nefrotóxicos utilizados mais relevantes,
- Concluir sobre medidas preventivas específicas de prevenção da nefrotoxicidade, para os fármacos potencialmente nefrotóxicos considerados mais relevantes,
- Identificar oportunidades de melhoria e de intervenção.

3. Métodos

3.1 Desenho do Estudo

3.1.1 Tipo de Estudo e Intervalo de Tempo Considerado

O presente estudo é do tipo observacional e, mais especificamente, de incidência, sendo o intervalo de tempo considerado entre Março e Maio de 2012.

O intervalo de tempo foi escolhido em função da necessidade de se utilizar a prescrição electrónica como fonte primordial dos dados recolhidos. Este sistema permite um registo muito preciso da medicação prescrita e administrada, efectuado diariamente. Nele é possível encontrar informação relativa à substância activa prescrita, formulação, dose prescrita, dose administrada, hora de administração, número de dias de administração bem como outras informações complementares como número de dias de internamento, entre outros. Assim, o mês de Março de 2012 corresponde ao pleno funcionamento deste sistema informático no serviço considerado, no IPO de Lisboa.

O final do intervalo de tempo escolhido, Maio de 2012, encontra-se relacionado com o período de tempo disponível para recolha e tratamento dos dados. Um intervalo de tempo superior não seria, à partida, compatível com o cronograma de actividades previsto para o desenvolvimento da tese.

Relativamente ao tipo de estudo, e tendo em conta o período de tempo seleccionado, está-se perante um estudo retrospectivo.

3.1.2 Amostragem

3.1.2.1 Selecção da Amostra

Os doentes seleccionados encontram-se internados.

A amostragem foi executada da seguinte forma: através do *software* GHAF, retirou-se uma lista dos episódios de internamento em Oncologia Médica no período de Março a Maio de 2012. De seguida, foram aceites, consecutivamente, todos os casos de internamento que preencheram os critérios de selecção, até se atingir o número de internamentos mínimo, necessário à dimensão da amostra. Desta forma, a amostra é não probabilística e a amostragem é consecutiva.

Consideraram-se apenas internamentos completos, isto é, com data de internamento e data de alta, para evitar a utilização de dados incompletos que poderiam fornecer dados incompletos que poderiam enviesar os resultados.

3.1.2.2 Dimensão da Amostra

Utilizando o *software Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version 2.3.1 (Open Epi)*, determinou-se que, para um nível de confiança de 95%, o tipo de estudo escolhido e a população, a amostra mínima necessária determinada, seria de 278 episódios de internamento. Foi recolhida a informação relativa a 279 episódios de internamento. A listagem obtida apresentou 994 episódios de internamento, que incluíram dias de internamento nos meses de Março, Abril ou Maio de 2012.

3.1.2.3 Critérios de Inclusão/Exclusão

Foram incluídos no estudo episódios de internamento do Serviço de Oncologia Médica do IPO de Lisboa, no período de Março a Maio de 2012.

Foram incluídos os episódios de internamento para os quais existiam pelo menos, duas determinações da creatinina sérica. Este requisito justifica-se pela decisão de aplicar os critérios definidos pelas *guidelines* do grupo *KDIGO*, que se baseiam não numa determinação única da creatinina, mas sim na variação da creatinina. Para realizar este cálculo é necessário utilizar pelo menos dois valores de creatinina sérica.

A prescrição de quimioterapia intravenosa não era, no período a que se refere a recolha dos dados, prescrita no sistema de prescrição electrónica *GHAF*, mas a quimioterapia de administração oral já o era, pelo que essa informação encontra-se disponível no histórico informático do doente.

O mesmo se passa com os estupefacientes e hemoderivados. Embora estes medicamentos possuam um circuito próprio para a dispensa, a sua prescrição, para os doentes internados, já se encontra associada ao histórico informático do doente, à semelhança da quimioterapia de administração oral.

3.1.2.4 Selecção dos episódios de internamento elegíveis

Seguindo os critérios de inclusão estabelecidos, seleccionaram-se os episódios de internamento para os quais havia, pelo menos, duas determinações da creatinina sérica. Para tal, consultou-se o *software CliniData*. Este *software*, apresenta a informação relativa aos dados laboratoriais dos doentes, organizados por data da análise. Cruzando as datas das determinações séricas, disponibilizadas pela *CliniData*, com as datas da listagem, retirada do *GHAF*, determinou-se a listagem de episódios de internamento elegíveis.

3.1.2.5 Recolha de informação sobre Medicamentos Prescritos e Criação de Base de Dados

Seguindo a lista de episódios de internamento elegíveis, consultou-se o programa *GHAF* para recolher a informação relativa à medicação prescrita para cada episódio de internamento.

De forma a complementar a informação relativa à quimioterapia intravenosa, cruzou-se a lista de episódios de internamento elegíveis com os livros de protocolo do Serviço de Oncologia Médica. O livro de protocolo contém informação relativa a todos os tratamentos de quimioterapia intravenosa, preparada pelo Serviço Farmacêutico. Em seguida, determinou-se a lista de episódios de internamento

durante os quais foi realizada quimioterapia IV. Seguidamente consultou-se o histórico de cada preparação, disponível no arquivo do Serviço Farmacêutico, bem como o registo dos tratamentos devolvidos ao Serviço Farmacêutico.

Recolheram-se, também, os dados relativos ao sexo e idade dos doentes, aos quais, correspondiam os episódios de internamento seleccionados. Todos os dados recolhidos das diferentes fontes foram inseridos numa folha de *Excel*, sendo atribuído, a cada episódio de internamento, um número do estudo.

3.1.3 Medicamentos potencialmente nefrotóxicos

3.1.3.1 Lista Completa

Com o intuito de elaborar uma listagem de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, consultaram-se várias revistas de referência, nomeadamente: *American Journal of Kidney Disease*, *American Society of Nephrology Journal*, *Annals of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *JAMA* e o *Lancet*, utilizando o termo de pesquisa “*Nephrotoxic Drugs*”. Utilizando o mesmo termo de pesquisa, consultou-se também o *PubMed* e o *MDCConsult* que permitem a pesquisa em inúmeras publicações e de livros de técnicos das áreas de farmácia e medicina.

3.1.3.2 Lista Considerada

A bibliografia referida no ponto anterior foi analisada e a informação considerada relevante, foi recolhida. Foi assim criada uma Lista Completa, contrapondo os medicamentos referidos na bibliografia com a fonte bibliográfica. Desta forma, foi possível verificar quais os fármacos mencionados por, pelo menos, duas fontes bibliográficas diferentes ou, alternativamente, qual a classe de fármacos mencionada por, pelo menos, duas fontes bibliográficas diferentes.

Os fármacos ou classe de fármacos que cumpriam os critérios mencionados foram seleccionados de forma a criar a lista com a seguinte designação “Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos – Lista Considerada”.

3.1.3.3 Lista de Medicamentos Prescritos

A lista anteriormente mencionada, “Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos – Lista Considerada”, foi cruzada com a Base de Dados em *Excel*, que continha os medicamentos prescritos durante os episódios de internamento seleccionados. Deste modo, obteve-se a lista designada por “Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos – Lista de Medicamentos Prescritos”.

3.1.3.4 Frequência de utilização

Após a obtenção da lista designada por “Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos – Lista de Medicamentos Prescritos”, seleccionaram-se os episódios de internamento nos quais estes medicamentos foram prescritos e contabilizou-se o número de vezes que cada um destes medicamentos foi prescrito.

3.2 Caracterização da Amostra

3.2.1. Dados Demográficos

De forma a caracterizar a amostra recolhida determinou-se, utilizando a Base de Dados em *Excel*, a distribuição da idade e sexo dos doentes aos quais correspondiam os episódios de internamento seleccionados. Determinou-se também a média das idades.

3.2.2 Utilização de Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos (MPN)

A amostra também foi caracterizada quanto à utilização de MPN, nomeadamente o número de medicamentos nefrotóxicos utilizados. O *switch* de um medicamento administrado por via intravenosa para o mesmo medicamento administrado por via oral, origina uma duplicação do mesmo na listagem. No entanto, como o presente estudo não pretende diferenciar a via de administração, considerou-se como sendo apenas um medicamento.

3.2.3 Variação da Cr sérica

Para os episódios de internamento registados na Base de Dados, em que houve aumento da Cr sérica, determinou-se a Cr érica Basal (CrSB) e a Cr Séria Máxima (CrSM). A CrSB corresponde ao valor mais baixo de creatinina sérica registada e a CrSM corresponde ao valor mais elevado de creatinina sérica registada, considerando períodos de 7 dias, de acordo com as orientações do *KDIGO*. Para esses episódios de internamento determinou-se também a Variação da Creatinina Sérica que corresponde à variação entre a CrSB e a CrSM.

De seguida, determinou-se a média, moda e mediana da Variação da Creatinina Sérica. Relativamente aos valores médios, modas e medianas, do aumento da creatinina sérica, de entre os episódios, em que houve aumento da Cr sérica, em episódios de 7 dias, nos episódios de internamento em que houve mais do que um aumento da Cr sérica, considerou-se apenas o aumento mais acentuado, para que, se evitasse, desta forma, considerar duas vezes, um mesmo episódio de LRA.

3.2.3.1 Incidência de LRA e estadiamento de LRA

A incidência dos casos de LRA, determinou-se aplicando as *guidelines* do *KDIGO*, segundo as quais para que haja diagnóstico de LRA é necessário que seja cumprido pelo menos um dos seguintes critérios:

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

A Figura 5 ilustra o raciocínio que será aplicado para o Critério I:

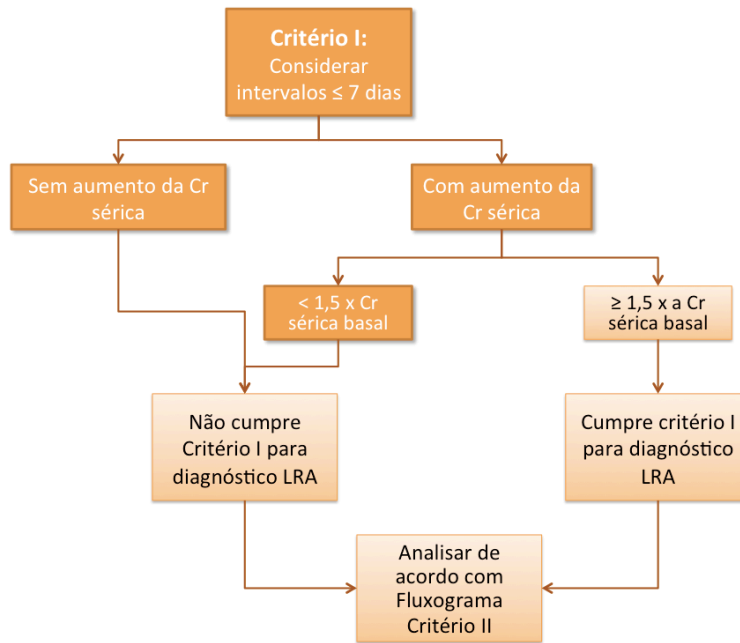


Figura 5 - Critérios Diagnósticos LRA – Critério I

A Figura 6 ilustra o raciocínio que será aplicado para o Critério II:

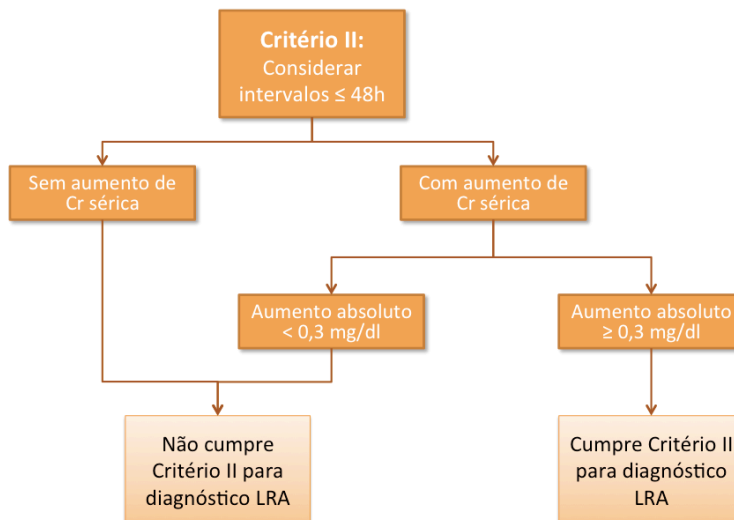


Figura 6 - Critérios Diagnósticos LRA – Critério II

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

- Variação da Creatinina Sérica, igual ou superior a 1,5x CrBasal, mas inferior a 2x CrBasal, correspondente ao estágio I;
- Variação da Creatinina Sérica, igual ou superior a 2x CrBasal, mas inferior a 2x CrBasal, correspondente ao estágio II;
- Variação da Creatinina Sérica, igual ou superior a 3x CrBasal, correspondente ao estágio III.

A Figura 7 ilustra o raciocínio que será aplicado para o estadiamento:

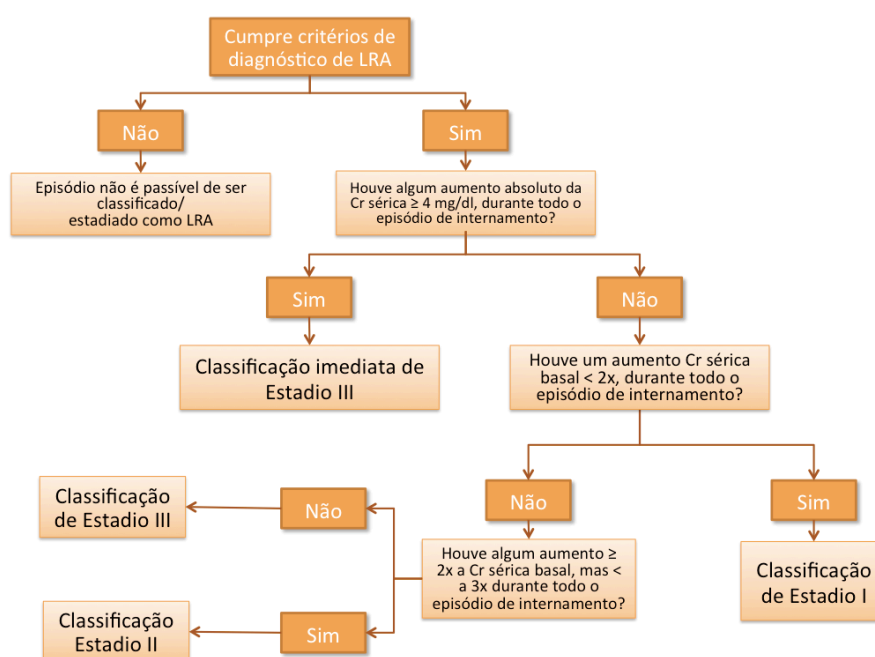


Figura 7 - Critérios de Estadiamento de LRA

3.3 Medidas Preventivas de Nefrototoxicidade – Específicas de Fármaco

3.3.1 Fármacos potencialmente nefrotóxicos mais relevantes

De entre os Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos (MPNs) utilizados, seleccionaram-se os três que pareceram ser mais relevantes para a realidade hospitalar, em particular para o Serviço de Oncologia Médica. Esta foi determinada tendo em conta quer a frequência de prescrição dos fármacos, quer o seu

mecanismo de toxicidade, descrito na literatura e consequente maior ou menor probabilidade de causar lesão renal.

3.3.2 Revisão e Crítica da Literatura

Foi realizada uma revisão bibliográfica, através de revistas da especialidade e das plataformas *PubMed*, da *b-On* e da *Ovid SP*, pesquisando da seguinte forma:

((*fármaco*) AND *nephrotox**) OR *fármaco*) AND *nephropro**.

Onde “fármaco” corresponde ao fármaco a pesquisar em inglês.

Foram seleccionados os artigos que se referiam a medidas de prevenção de nefrotoxicidade específicas para o fármaco pesquisado. Foi dada maior relevância a artigos actuais, com um máximo de 5 anos desde a data de publicação. Os artigos de revisão tiveram também um papel preponderante. Também foram consultados os RCMs de cada um dos fármacos, livros técnicos da área de farmácia e medicina e *Guidelines* pré-existentes em sítios de grupos de trabalho em nefrologia e farmacologia.

Foram analisadas e discutidas as medidas preventivas, específicas de fármaco, para os três MPN, considerados mais relevantes, para o Serviço de Oncologia Médica.

4. Resultados

4.1 Desenho do Estudo

Foi possível obter os dados necessários para realizar o estudo retrospectivo, em conformidade com o desenho proposto.

4.1.1 Amostragem

4.1.1.1 Selecção da Amostra

Foi possível seleccionar a amostra conforme descrito nos Métodos.

4.1.1.2 Dimensão

Tendo em conta que, o valor mínimo encontrado, para amostra, foi de 278 episódios de internamento, recolheu-se a informação relativa a 279 episódios de internamento.

4.1.1.3 Critérios de Inclusão/Exclusão

Conseguiram-se aplicar os critérios de Inclusão/Exclusão de acordo com o que foi determinado nos Métodos.

4.1.1.4 Selecção dos episódios de internamento elegíveis

Foi possível seleccionar os episódios de internamento elegíveis de acordo com o descrito nos Métodos.

4.1.1.5 Recolha de informação sobre Medicamentos Prescritos e Criação de Base de Dados

Tendo em conta os pontos anteriores, foi possível criar a Base de Dados em Excel, de acordo com o descrito nos Métodos.

4.1.2 Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos

4.1.2.1 MPN - Lista Completa

Após a consulta e análise das fontes bibliográficas, seleccionaram-se os artigos ou capítulos de livros que se consideraram mais relevantes, tanto pela credibilidade da publicação, como objectividade e especificidade do trabalho desenvolvido.

Salienta-se, Guo, X. e os seus colaboradores, no seu artigo “*How to prevent, recognize and treat drug-induced nephrotoxicity*”, onde se revê os principais fármacos potencialmente nefrotóxicos, para além de apresentar, de forma muito clara, os mecanismos através dos quais as lesões potenciais ocorrem (Guo & al, 2002).

Khalil e os seus colaboradores no artigo, “*The Patient with Acute Kidney Injury*”, onde se exploram causas possíveis da LRA, entre elas a nefrotoxicidade induzida por fármacos (Khalil & al, 2008).

Também em 2008, Naughton, C. publicou um artigo denominado “*Drug-induced nephrotoxicity*”, salientando os principais fármacos potencialmente nefrotóxicos (Naughton, 2008).

De forma semelhante, Perazella, M. em 2010, no seu artigo “*Toxic Nephropathies: Core Curriculum 2010*”, revê as principais causas de lesão renal, entre elas os fármacos potencialmente nefrotóxicos, enumerando os mais relevantes (Perazella, 2010).

Na décima edição do livro “*Campbell-Wash Urology*”, Wein e os seus colaboradores apresentam uma lista de agentes exógenos, potencialmente nefrotóxicos, dos quais foram seleccionados apenas os fármacos (Wein & al, 2011).

A Tabela 4, resume a informação recolhida.

Tabela 4. Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos – Lista Completa

	Guo	Naughton	Wein	Perazella	Khalil	Dipiro	Walker
Antibióticos							
Aminoglicosídeos	x	x	x	x	x	x	x
Bacitracina			x				
Beta-lactâmicos		x		x			
- Cefalosporinas	x	x	x	x	x		x
- Penicilamina	x	x	x	x		x	x
- Penicilinas	x	x		x	x	x	x
Eritromicina							x
Polimixina				x			
- Colistina			x	x			
- Polimixina B			x	x			
Quinolonas		x		x			x
- Ciprofloxacina	x	x		x		x	x
Rifampina	x	x			x		x
Sulfonamidas	x	x	x	x	x	x	x
- Cotrimoxazol	x	x	x	x	x	x	x
- Sulfadiazina	x	x	x	x	x	x	x
Tetraciclina			x				
- Minociclina			x				x
Vancomicina		x	x				x
Antivíricos							
Inibidores das proteases							
- Atazanavir				x			
- Indinavir	x	x	x	x	x	x	
- Ritonavir			x				
Inibidores da transcriptase reversa							
- Adefovir		x		x		x	
- Tenofovir		x		x		x	
Inibidor da DNA-polimerase viral							
- Aciclovir	x	x	x		x	x	x
- Foscarnet	x	x	x			x	
- Ganciclovir		x					
Outros							
- Cidofovir		x		x		x	
Antifúngicos							
Anfotericina B	x	x	x	x	x	x	x
Antiparasitários							
Pentamidina	x	x	x			x	
Quinina	x	x		x			

Bifosfonatos				X			
- Pamidronato		X		X		X	
- Zoledronato		X				X	
Contraste radiológico		X	X	X	X	X	X
- Ácido iopanoico			X				
- Bunamiodil			X				
- Diatrizoato			X				
- Iotalamato			X				
Diuréticos	X		X				
Diuréticos da ansa	X	X	X			X	
- Furosemida	X		X		X	X	
- Ticrinafeno	X		X			X	
Diuréticos à base de mercúrio	X		X				
Tiazidas	X	X	X				X
IECAs	X	X	X	X		X	
- Captopril	X	X	X	X			X
Inibidores da angiogênese				X			
- Bevacizumab				X			
- Sorafenib				X			
- Sunitinib				X			
Inibidores da bomba de prótons				X	X	X	
- Lansoprazol		X					
- Omeprazol		X		X			X
- Pantoprazol		X					
Inibidores da calcineurina				X			
- Ciclosporina	X	X	X	X		X	X
- Sirolimus				X			
- Tacrolimus	X	X	X	X		X	
AINES (incluindo iCOX-2)	X	X	X	X	X	X	X
- AAS	X	X	X	X	X	X	X
Citotóxicos							
Azacitidina				X			
Carboplatina			X	X		X	
Carmustina		X					
Cisplatina	X	X	X	X	X	X	X

Estreptozocina	x						
Gencitabina				x		x	
Ifosfamida	x		x	x	x		
Metotrexato		x	x	x	x	x	x
Mitomicina C	x	x		x		x	
Nitrosureia	x		x				
Oxaliplatina				x			
Pentostatina				x			
Ácido épsilon aminocaproico			x				
Ácido aristolóquico						x	
Ácido ascórbico (alta dose)				x			
Ácido valpróico	x						
Agentes trombolíticos						x	
Alopurinol		x	x	x		x	x
Amitriptilina		x					
ARA		x		x		x	
Azatioprina							x
Benzodiazepina		x					
Cimetidina			x				x
Clopidogrel	x	x					
Dextrano			x			x	
Difenidramina		x					
Doxepina		x					
Doxilamina		x					
Enflurano			x				
Estatinas		x					
Fenacetina							x
Fenitoína		x	x		x		x
Fluoxetina		x					
Haloperidol		x					
HES				x			
Hidralazina				x		x	
Imunoglobulinas intravenosas	x					x	
Interferão alfa	x	x	x	x			
IL-2	x		x				
Isoniazida							x
Lítio	x	x		x		x	
Manitol	x					x	
Messalazina	x			x			
Metais pesados							x

Metoxiflurano			X	X			
Naftidrofurilo							X
Nedaplatina				X			
OKT3						X	
Orlistato				X			
Sais de ouro	X	X				X	X
Paracetamol		X			X		X
Pirazinamida							X
Plicamicina			X				
Propiltiouracil				X		X	
Ranitidina		X					
Solução oral de fosfato de sódio				X		X	
Sucrose	X			X			
Ticlopidina	X	X					
Topiramato				X			
Triamtereno	X	X				X	
Varfarina						X	
Vasoconstritores renais				X			
Zonisamida				X			

4.1.2.2 MNP – Lista Considerada

Partindo da lista da Tabela 4, procurou-se consolidar a informação recolhida. Desta forma, seleccionaram-se apenas os medicamentos cuja classificação, enquanto medicamento potencialmente nefrotóxico, se verificasse em, pelo menos, duas das fontes bibliográficas mencionadas anteriormente. Caso não existisse menção específica ao fármaco, seleccionaram-se os fármacos pertencentes a famílias terapêuticas que, de igual forma, fossem mencionadas em pelo menos duas das fontes bibliográficas consideradas. As tabelas seguintes, apresentam os fármacos seleccionados.

Tabela 5. Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos – Lista Considerada.

Antibióticos	Bifosfonatos	Outros
Aminoglicosídeos	- Pamidronato	Alopurinol
Beta-lactâmicos	- Zoledronato	ARA
- Cefalosporinas	Contraste radiológico	Clopidogrel
- Penicilamina	- Ácido iopanoico	Dextrano
- Penicilinas	- Bunamiodil	Difenidramina
Polimixina	- Diatrizoato	Doxepina
- Colistina	- Iotalamato	Doxilamina
- Polimixina B	Diuréticos	Estatinas
Quinolonas	Diuréticos da ansa	Fenitoína
- Ciprofloxacina	- Furosemida	Hidralazina
Rifampina	- Ticinafeno	Imunoglobulinas intravenosas
Sulfonamidas	Diuréticos à base de mercúrio	Interferão alfa
- Cotrimoxazol	Tiazidas	IL-2
- Sulfadiazina	IECAs	Lítio
- Minociclina	- Captopril	Manitol
Vancomicina	Inibidores da bomba de prótons	Messalazina
Antivíricos	- Lansoprazol	Metoxiflurano
Inibidores das proteases	- Omeprazol	Sais de ouro
- Atazanavir	- Pantoprazol	Paracetamol
- Indinavir	Inibidores da calcineurina	Propiltiouracil
- Ritonavir	- Ciclosporina	Sol. oral de fosfato de sódio
Inibidores da transcriptase reversa	- Sirolimus	Sucrose
- Adefovir	- Tacrolimus	Ticlopidina
- Tenofovir	AINES (incluindo iCOX-2)	Triamtereno
Inibidor da DNA-polimerase viral	*AAS	
- Aciclovir	Citotóxicos	
- Foscarnet	Derivados da platina	
- Ganciclovir	- Carboplatina	
Outros	- Cisplatina	
- Cidofovir	- Oxaliplatina	
Antifúngicos	- Nedaplatina	
Anfotericina B	Gencitabina	
Antiparasitários	Ifosfamida	
Pentamidina	Metotrexato	
Quinina	Mitomicina C	
	Nitrosureia	

4.1.2.3 MNP - Lista de Medicamentos Prescritos

Cruzando a Tabela 5. “Lista de Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos - Lista Considerada” com a informação introduzida na base de dados, sobre os medicamentos utilizados durante os internamentos seleccionados, surge a seguinte lista:

Tabela 6. Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos – Lista de Medicamentos Prescritos

Paracetamol	Ifosfamida
Esomeprazol	Levofloxacina
Furosemida	Candesartan
Ciprofloxacina	Cefazolina
Captopril	Hidroclorotiazida + Amilorida
Piperacilina + Tazobactam	Imipenem + Cilastatina
Amoxicilina + Ácido clavulânico	Parecoxib
Meropenem	Ertapenem
Ceftriaxona	Flucloxacilina
Ácido acetilsalicílico	Oxaliplatina
Diclofenac	Ramipril
Amicacina	Tigeciclina
Cisplatina	Aciclovir
Cotrimoxazol	Ácido zoledrónico
Manitol	Cefoxitina
Vancomicina	Clopidogrel
Ibuprofeno	Eprosartan + HCT
Alopurinol	Irbesartan
Ceftazidima	Irbesartan + HCT
Lisinopril	Losartan
Carboplatina	Nimesulida
Pamidronato sódico	Olmesartan + HCT
Enalapril	Topiramato
Cefuroxima	Valsartan
Indometacina	
Metotrexato	
Naproxeno	
Colistimetato de sódio	
Gentamicina	

4.1.2.4 MPN – Frequência de Utilização

Analisou-se a base de dados construída e recolheu-se informação relativa ao número de utilizações para cada um dos medicamentos prescritos. A informação obtida encontra-se apresentada na tabela seguinte:

Tabela 7 – Frequência de Utilização dos Medicamentos Prescritos

Medicamento	Nº de utilizações
Paracetamol	231
Esomeprazol	221
Furosemida	82
Ciprofloxacina	80
Captopril	77
Piperacilina + Tazobactam	62
Amoxicilina + Ácido clavulânico	55
Meropenem	46
Ceftriaxona	44
Ácido acetilsalicílico	26
Diclofenac	22
Amicacina	21
Cisplatina	18
Cotrimoxazol	18
Manitol	18
Vancomicina	18
Ibuprofeno	12
Alopurinol	10
Ceftazidima	9
Lisinopril	9
Carboplatina	7
Pamidronato sódico	7
Enalapril	6
Cefuroxima	5
Indometacina	5
Metotrexato	5
Naproxeno	5
Colistimetato de sódio	4
Gentamicina	4
Ifosfamida	4
Levofloxacina	4
Candesartan	3
Cefazolina	3
Hidroclorotiazida + Amilorida	3
Imipenem + Cilastatina	3

Parecoxib	3
Ertapenem	2
Flucloxacilina	2
Oxaliplatina	2
Ramipril	2
Tigeciclina	2
Aciclovir	1
Ácido zoledrónico	1
Cefoxitina	1
Clopidogrel	1
Eprosartan + HCT	1
Irbesartan	1
Irbesartan + HCT	1
Losartan	1
Nimesulida	1
Olmesartan + HCT	1
Topiramato	1
Valsartan	1

4.2 Caracterização da amostra

4.2.1 Dados Demográficos

Nº de doentes: 279

Média Idades: 60 anos

Mediana Idades: 61 anos

Média de dias de internamento: 13 dias.

Mediana de dias de internamento: 10 dias.

Sexo M: 126 (45%)

Sexo F: 151 (54%)

Sem informação: 2 casos (0%)

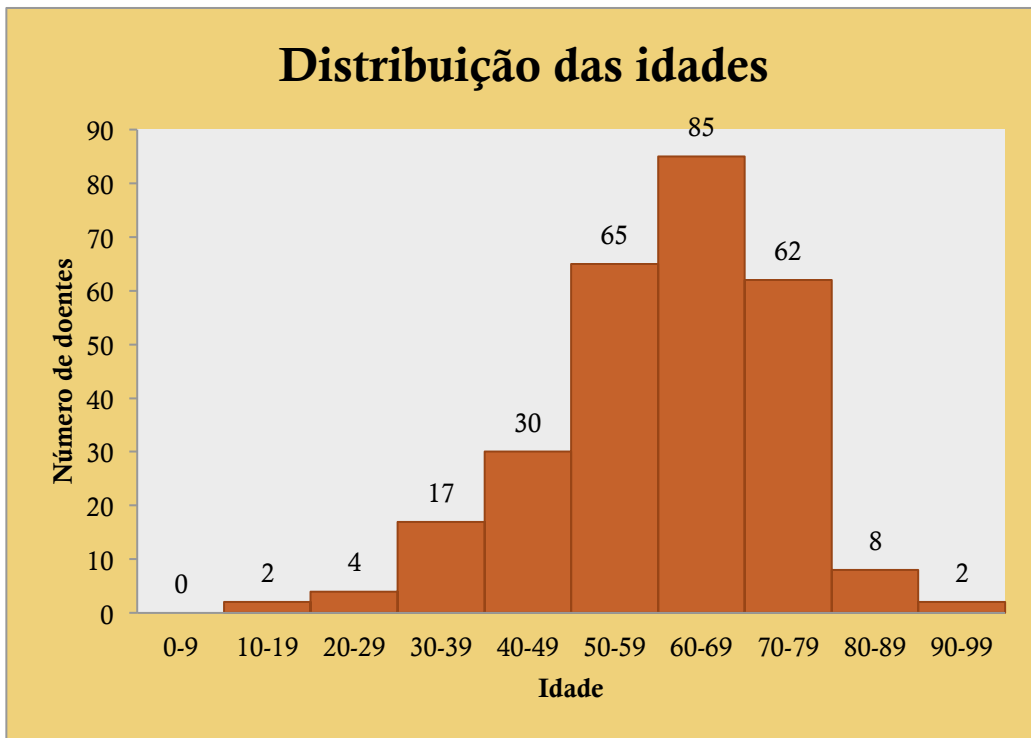


Gráfico 1. Distribuição das idades.

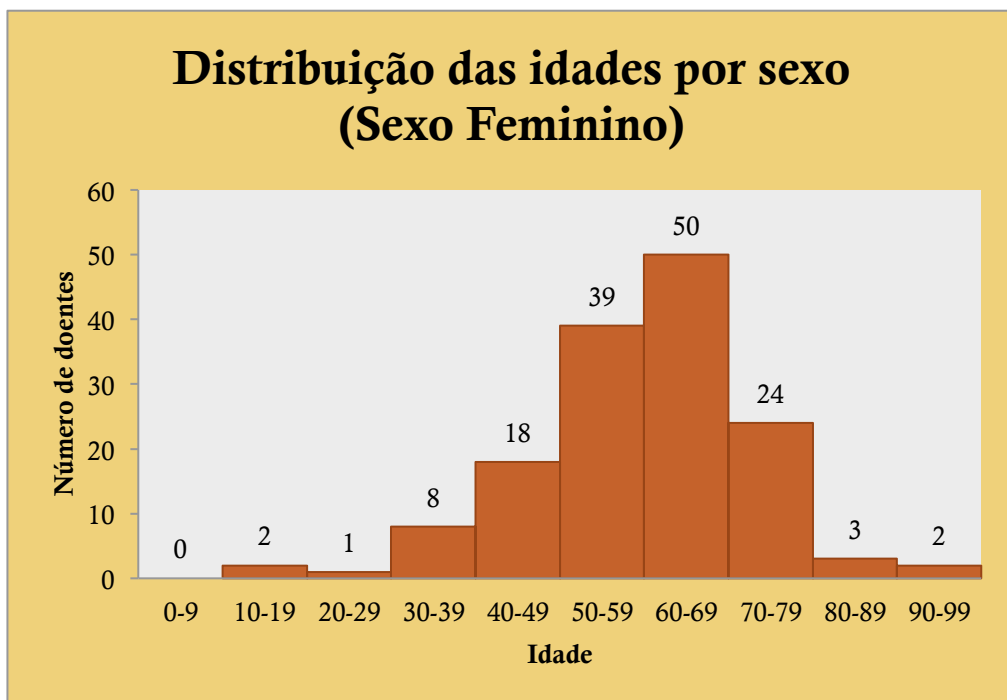


Gráfico 2. Distribuição das idades por sexo (Sexo feminino).

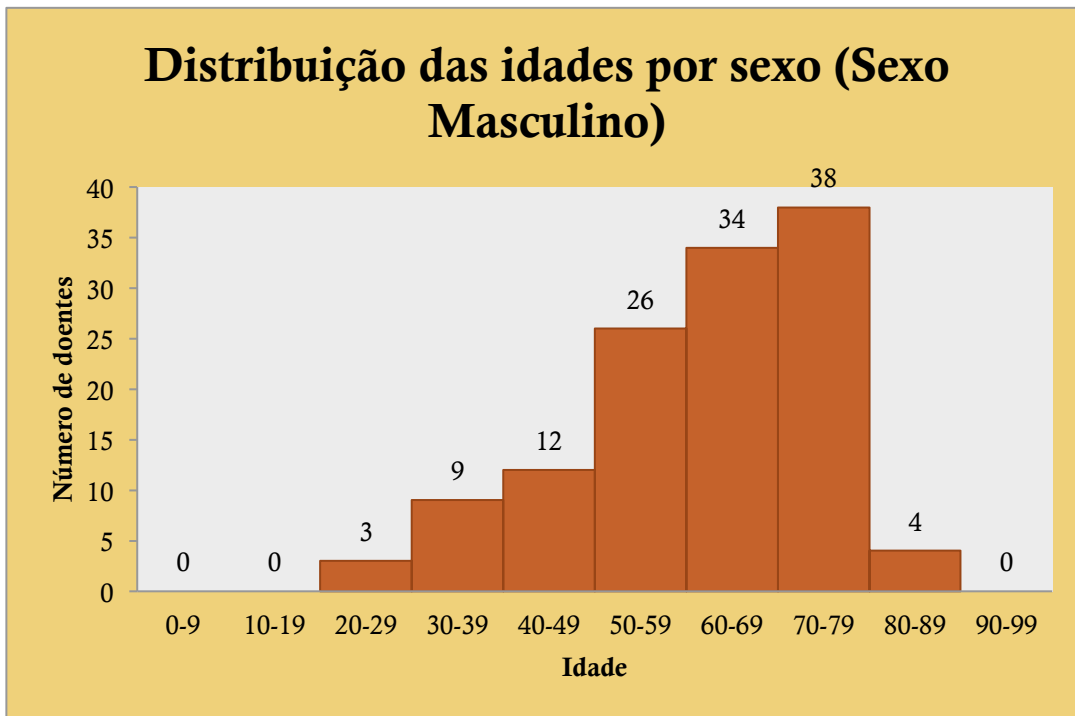


Gráfico 3. Distribuição das idades por sexo (Sexo masculino).

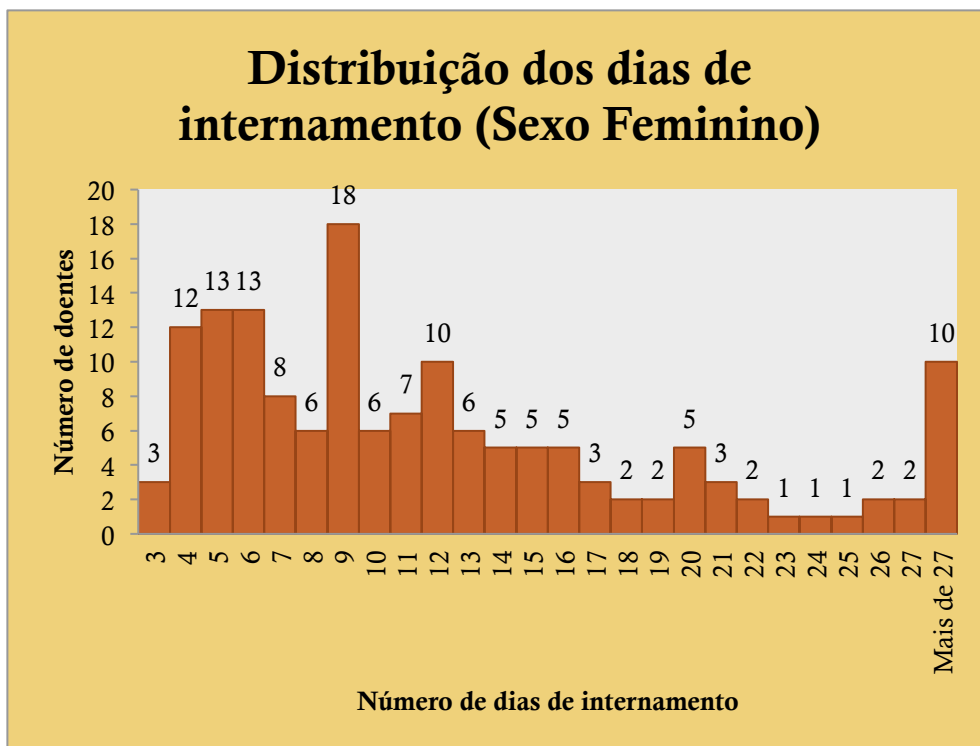


Gráfico 4. Distribuição dos dias de internamento por sexo (Sexo feminino).

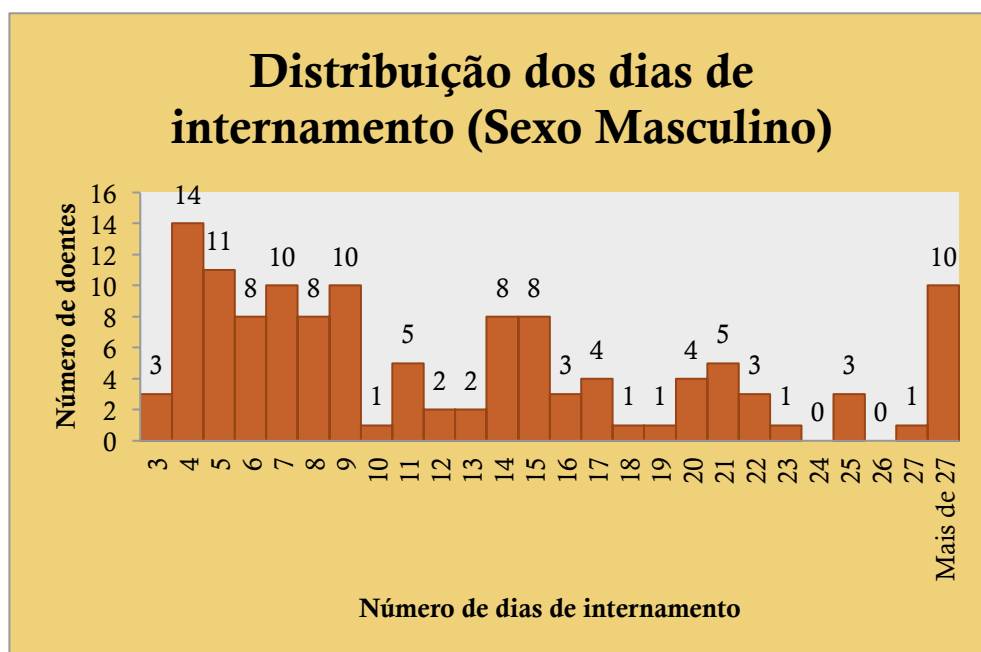


Gráfico 5. Distribuição dos dias de internamento por sexo (Sexo masculino).

4.2.2 Utilização de Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos

4.2.2.1 Universo de medicamentos prescritos:

Total de medicamentos prescritos:	4600	(100%)
Total de Medicamentos potencialmente nefrotóxicos prescritos (domicílio e Hospital):	1172	(25%)

4.2.2.2 Início da terapêutica com medicamentos potencialmente nefrotóxicos (Domicílio VS Hospital):

Total fármacos potencialmente nefrotóxicos iniciados no domicílio:	12	(1%)
Total fármacos potencialmente nefrotóxicos iniciados no Hospital:	1160	(99%)

4.2.2.3 Episódios de internamento em que se utilizou, pelo menos, um medicamento potencialmente nefrotóxico:

276 episódios (98,9% dos episódios)

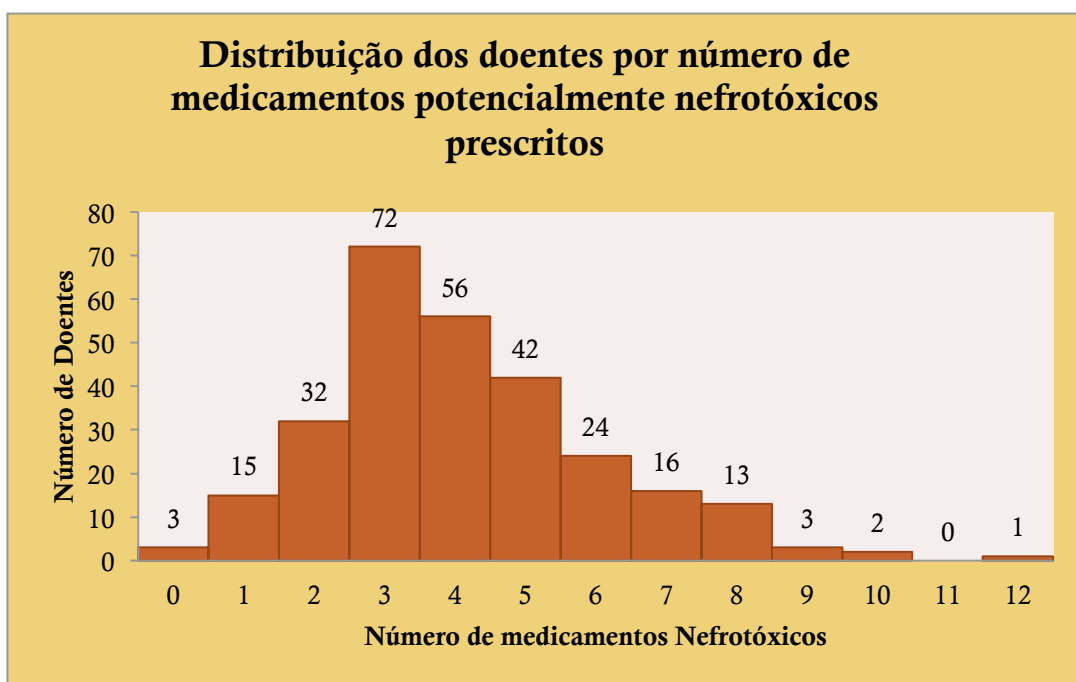


Gráfico 6. Distribuição dos doentes por número de medicamentos potencialmente nefrotóxicos prescritos.

4.2.3 Variação da Cr Sérica

4.2.3.1- Análise da variação da Cr sérica, em intervalos de 7 dias (no total de episódios de internamento considerado)

Não se verificou aumento da Cr sérica:	78	(28%)
Verificou-se aumento da Cr sérica	201	(72%)

4.2.3.2- Média, mediana e moda nos casos com aumento da Cr sérica, em intervalos de 7 dias.

(n=201)	% aumento	Número de vezes de aumento
Média do aumento da creatinina	30	1,3
Moda do aumento da creatinina	20	1,2
Mediana do aumento da creatinina	10	1,1

4.2.3.2.1- Número de casos para os quais se verificou aumento da Cr sérica, em intervalos de 7 dias, mas não houve cumprimento dos critérios de diagnóstico de LRA: **167 casos** (correspondente a 83% do total de episódios de internamento para os quais se verificou aumento da Cr sérica, em intervalos de 7 dias e 60% de todos os episódios de internamento analisados).

(n=167)	% aumento	Número de vezes de aumento
Média do aumento da creatinina	20	1,2
Moda do aumento da creatinina	20	1,2
Mediana do aumento da creatinina	10	1,1

4.2.3.2.2- Número de casos para os quais se verificou aumento da Cr sérica, em intervalos de 7 dias e houve cumprimento dos critérios de LRA: **34 casos** (17% do total de episódios de internamento para os quais se verificou aumento da Cr sérica, em intervalos de 7 dias e 12% de todos os episódios de internamento analisados).

(n=34)	% aumento	Número de vezes de aumento
Média do aumento da creatinina	90	1,9
Moda do aumento da creatinina	50	1,5
Mediana do aumento da creatinina	70	1,7

Tabela 8. Número de doentes em função do intervalo de variação da Cr sérica considerado.

Varição de Cr sérica	Número de doentes
[1.0;1.1[32
[1.1;1.2[80
[1.2;1.3[39
[1.3;1.4[19
[1.4;1.5[6

4.2.3.3 Incidência de LRA

4.2.3.3.1 Número de casos em que houve cumprimento dos critérios de diagnóstico para LRA: **34 casos** (12% do total de casos analisados).

Dos 34 casos

Número de casos que foram determinados por aumento da Creatinina sérica superior a 50%, num período de 7 dias **e** aumento da Creatinina sérica superior a 0,3 mg/dl em 48h: **17 casos** (50% do total de casos que cumprem critérios de diagnóstico de LRA).

Número de casos que foram determinados por aumento da Creatinina sérica superior a 50%, num período de 7 dias **mas não por** aumento da Creatinina sérica superior a 0,3 mg/dl em 48h: **9 casos** (26% do total de casos que cumprem critérios de diagnóstico de LRA).

Número de casos que foram determinados por aumento da Creatinina sérica superior a 0,3 mg/dl em 48h **mas não por** aumento da Creatinina sérica superior a 50%, num período de 7 dias: **8 casos** (24% do total de casos que cumprem critérios de diagnóstico de LRA).

4.2.3.4 Estadiamento de LRA

4.2.3.4.1 Número de casos que cumprem os critérios de LRA e se enquadram no estágio I: **15 casos** (44% dos episódios de LRA analisados).

4.2.3.4.2 Número de casos que cumprem critérios de LRA e se enquadram no estágio II: **10 casos** (29% dos episódios de LRA analisados).

4.2.3.4.3 Número de casos que cumprem os critérios de LRA e se enquadram no estágio III: **9 casos** (26% dos episódios de LRA analisados).

A Figura 8 resume os resultados obtidos:

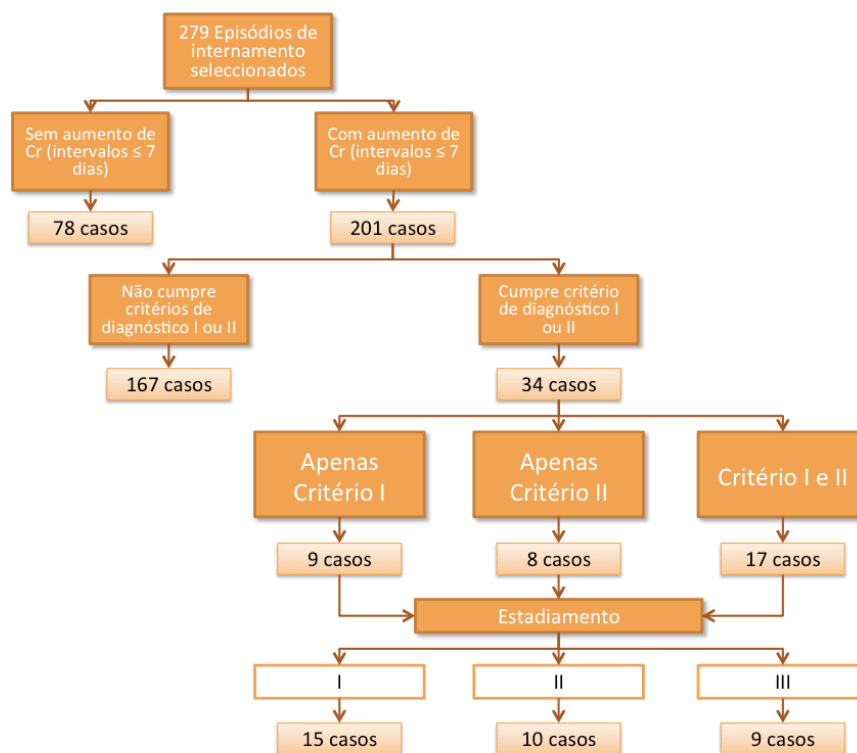


Figura 8 – Distribuição dos resultados obtidos.

4.3 Medidas Preventivas de Nefrotoxicidade – Específicas de Fármaco

4.3.1 Fármacos potencialmente nefrotóxicos mais relevantes

O primeiro fármaco para o qual se considerou ser mais relevante recolher e discutir as medidas preventivas, foi a cisplatina. A selecção da cisplatina está relacionada, por um lado, com a sua frequência de utilização e, por outro, com o facto de a sua nefrotoxicidade poder limitar a dose administrada. Este aspecto, é particularmente relevante tendo em conta que é um antineoplásico e a sua consequente significância clínica.

O segundo grupo de fármacos considerados foram os aminoglicosídeos. Optou-se por analisar as medidas preventivas em grupo, uma vez que o mecanismo de lesão renal é, neste caso, um mecanismo de classe. A selecção deste grupo farmacoterapêutico deveu-se ao facto de serem antibióticos e, à semelhança da

cisplatina, da sua conseqüente significância clínica. Adicionalmente, o tipo de lesão nefrotóxica causado pelos aminoglicosídeos, LRA Renal NTA, é, para os fármacos nefrotóxicos, um dos tipos de lesão mais comum.

O terceiro grupo de fármacos seleccionados, foram os AINEs. Optou-se por analisar as medidas preventivas em grupo, uma vez que o mecanismo de lesão renal é, à partida, um mecanismo de classe. A opção de seleccionar os AINEs teve em conta, não só a frequência de utilização dos mesmos, mas também, o facto do seu mecanismo de lesão renal, LRA pré-renal ser um dos tipos de lesão mais comuns aos medicamentos nefrotóxicos.

4.3.2 Revisão e Crítica da Literatura

Para todos os fármacos, ou grupo de fármacos, seleccionados foram encontrados vários artigos referentes ao seu efeito nefrotóxico.

5. Discussão dos Resultados/Estudos futuros

5.1 Desenho do estudo

O desenho do estudo desenvolvido, por ser retrospectivo, tem a vantagem de permitir um período de tempo mais curto para a recolha dos dados. No entanto, apresenta a desvantagem de não permitir a confirmação dos mesmos, como por exemplo medicamentos do domicílio que não estejam registados no sistema informático pois, para tal, seria necessário confirmar com o doente aquando do seu internamento. À partida, todos os medicamentos de domicílio são introduzidos no sistema informático e a situação de sub-registo não deverá ocorrer. Por outro lado, mesmo que se verifique pontualmente, o objectivo do estudo não é o de identificar associação entre um medicamento nefrotóxico específico e consequente presença ou ausência de LRA, mas sim determinar a incidência da LRA, pelo que não se considera um aspecto relevante. Outra desvantagem, também relacionada com a impossibilidade de confirmar resultados, relaciona-se com a incidência de LRA. Apenas é possível perceber se os casos analisados cumprem os critérios para diagnóstico, não sendo possível confirmar o diagnóstico.

Tendo em conta todos os aspectos referidos anteriormente, conclui-se que o desenho do estudo foi adequado.

De futuro seria interessante realizar um estudo prospectivo que permitisse ultrapassar algumas das dificuldades enfrentadas.

5.1.1 Amostragem

5.1.1.1 Selecção e Dimensão da Amostra

A população considerada corresponde aos doentes internados no serviço de Oncologia Médica, nos meses de Março, Abril e Maio de 2012. O facto de ter sido considerada esta população tem a vantagem de permitir a análise de um período de tempo considerável.

A dimensão mínima da amostra seriam 278 episódios de internamento e, foram recolhidos os dados de 279 episódios de internamento, considera-se que o dimensão da amostra recolhida é adequada, não tendo sido necessário, alargar o período de tempo considerado. Ainda que, uma dimensão de amostra superior, seja mais vantajosa em termos estatísticos, existem constrangimentos temporais do cronograma de realização da presente dissertação que tidos em consideração.

5.1.1.2 Critérios de Inclusão/Exclusão e Selecção dos episódios de internamento elegíveis

Uma limitação do estudo realizado, relativa aos critérios de inclusão/exclusão, está relacionada, com o facto de apenas ser possível seleccionar episódios de internamento que tenham, pelo menos, dois doseamentos de creatinina sérica. Assim, muitos episódios foram excluídos, por não cumprirem este critério, facto este poderá representar um viés de selecção.

Uma forma de o ultrapassar seria dosear, para esses doentes, outro valor de creatinina sérica, no entanto, esta opção nunca poderia ser realizada por se tratar de um estudo retrospectivo.

Outra opção seria desenhar um novo estudo, de natureza prospectiva. Dessa forma, poder-se-ia seleccionar previamente os doentes e depois realizar, ao longo do período de internamento, os doseamentos de Cr sérica. Esta opção poderia evitar algum viés de selecção que possa ter sido introduzido neste estudo mas, traria um aumento de custos, por obrigar a um doseamento não requerido pela prática clínica.

Assim, cumpriram-se os critérios de inclusão/exclusão descritos, ainda que, reconhecidamente, internamentos mais curtos nos quais não é necessário um segundo doseamento da creatinina sérica foram, à partida excluídos.

5.1.1.3 Recolha de informação sobre Medicamentos Prescritos e Criação de Base de Dados

Uma limitação do presente estudo é, como já vimos, uma possível situação de sub-registo de medicamentos de domicílio. Esta situação encontra-se intimamente associada à natureza retrospectiva do estudo, como já foi analisado anteriormente.

Outra limitação do estudo relaciona-se com a criação de uma Base de Dados, uma vez que, ao transcrever os dados recolhidos para uma base de dados, podem ocorrer erros de transcrição.

5.1.2 Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos

5.1.2.1 MPN – Lista Completa, Lista Considerada e Lista de Medicamentos Prescritos

Consultando revistas científicas específicas e bases de dados como o *PubMed*, foi possível aceder a vários artigos e livros com informação relevante sobre medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Verificou-se, no entanto, que as informações fornecidas por cada uma das fontes bibliográficas seleccionadas, eram apenas parcialmente sobreponíveis. Tendo em conta esta situação, procurou-se criar uma lista completa de medicamentos nefrotóxicos. No entanto, assume-se que a lista obtida não seja, de facto, exaustiva, uma vez que fontes bibliográficas adicionais, podem sempre conduzir a mais fármacos. Um dos objectivos foi criar, subsequentemente, uma lista de fármacos com evidência robusta do seu potencial nefrotóxico, o que se considera atingido. Este objectivo está relacionado com a optimização de recursos, tempo, entre outros, bem como com o desenho de estudos futuros.

A lista de “Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos – Lista Completa” obtida é extensa. Pretendendo-se, como anteriormente referido, seleccionar apenas os medicamentos com evidência robusta de potencial nefrotóxico.

Embora algumas fontes bibliográficas defendam que determinados mecanismos de nefrotoxicidade são mais comuns do que outros e, se pudesse ter seleccionado, apenas os medicamentos que apresentassem determinado mecanismo de toxicidade, considerou-se que estes corresponderiam aos medicamentos com maior evidência na literatura, isto é, os medicamentos referidos por um maior número de fontes bibliográficas. Desta forma, criou-se a lista de “Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos - Lista Considerada”.

A lista “Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos – Lista de Medicamentos Prescritos”, contém um menor número de elementos, o que permite alcançar o objectivo de selecção dos MPN mais relevantes.

Considerando possíveis oportunidades de intervenção, esta informação é muito importante, pois permite aos profissionais decidirem a melhor estratégia relativamente a quais os principais fármacos a analisar em maior profundidade, tendo em conta que os recursos e o tempo, são limitados. O presente estudo permitiu conhecer melhor a utilização dos medicamentos potencialmente nefrotóxicos e coloca-los em perspectiva, entre si, quanto ao seu grau de utilização.

5.1.2.2 MPN – Frequência de Utilização

O paracetamol foi o MPN mais utilizado, o que não é surpreendente tendo em conta a sua função farmacoterapêutica.

5.2 Caracterização da Amostra

5.2.1 Dados Demográficos

A distribuição das idades totaliza 275 casos pois em 4 dos casos não havia informação relativa à idade. A média das idades, 60 anos, demonstra que a população é idosa. Esta situação está concordante com o que seria expectável num serviço de oncologia pela natureza da patologia. A distribuição e a média dos dias de internamento demonstra que, na maioria dos casos, o tempo de internamento é

curto. A distribuição por sexo totaliza 277 casos, uma vez que em dois casos não constava a informação relativa ao sexo. A distribuição é bastante equilibrada o que, era expectável, uma vez que se trata de um serviço misto.

5.2.2 Utilização de Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos

Comparando a lista de medicamentos potencialmente nefrotóxicos com a lista de medicamentos utilizados durante os episódios de internamento, conclui-se que todos os doentes (excepto três em 279), isto é, em $(276/279)*100= 98,9\%$ dos casos de internamento, utilizou-se pelos menos um medicamentos potencialmente durante o período de internamento. Este resultado encontra-se de acordo com o esperado, tendo em conta a extensa lista de Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos, que se encontra pormenorizada na Tabela 6 – “Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos – Lista de Medicamentos Prescritos”, que inclui opções terapêuticas muito diversificadas.

Tendo em conta os resultados obtidos, que demonstram que apenas, 1% dos medicamentos potencialmente nefrotóxicos, correspondendo a 12 utilizações, foram iniciados no domicílio, pode-se concluir que a grande maioria destes foram instituídos no hospital. Cruzando esta informação com a Tabela 4. “Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos – Lista Completa”, observa-se que esta situação é um pouco surpreendente, uma vez que, a variedade de medicamentos potencialmente nefrotóxicos é enorme, e que, muitos, não são de uso exclusivo hospitalar, sendo utilizados em patologias crónicas, pelo que, seria de esperar, que houvesse mais doentes com medicação potencialmente nefrotóxica instituída no domicílio.

Este resultado pode dever-se ao facto de os doentes, aquando do seu internamento, verem, de forma geral, instituídos, um grande número de fármacos. No entanto, a explicação mais provável dever-se-á a um sub-registo da medicação domiciliária no programa informático. Situação que poderia ser corrigida através da realização de um estudo prospectivo. No entanto, tendo em conta que o presente estudo, visa apenas determinar a incidência de LRA pós-internamento, e não, estabelecer uma

relação causal entre determinado medicamento e a presença ou ausência de LRA, esta situação, não irá, à partida, influenciar as conclusões do estudo.

5.2.3 Variação da Cr Sérica

5.2.3.1- Análise da variação da Cr sérica, em intervalos de 7 dias (no total de episódios de internamento considerado).

O número total de casos, para os quais, se verificou aumento da Cr sérica, em intervalos de 7 dias, 201 casos, foi bastante superior ao número de casos, para os quais, não se verificou aumento da Cr sérica, em intervalos de 7 dias (78 casos). Este resultado é expectável, uma vez que é normal existirem pequenas variações, fisiológicas, no valor da Cr sérica (Dipiro & al, 2010).

5.2.3.2- Média, mediana e moda nos casos com aumento da Cr sérica, em intervalos de 7 dias.

O valor, de média, obtido, 30%, indica que, em média, os aumentos de creatinina sérica registados, foram de 1,3 vezes, a creatinina sérica basal, registada nos 7 dias anteriores. O valor obtido, é expectável, pois encontra-se abaixo de 50%, valor mínimo, para que, sejam cumpridos, os critérios de diagnóstico de LRA.

Existe evidência, na literatura, de as variações fisiológicas da Creatinina sérica, se encontrarem na ordem dos 20%. O valor obtido, 30%, é superior ao referido na literatura, valor expectável, uma vez que foram consideradas, as variações fisiológicas e fisiopatológicas, isto é, episódios de LRA.

O valor, de moda, obtido, 20%, indica que, a maioria dos aumentos, de creatinina sérica registados, foram 1,2 vezes, a creatinina basal, registada nos 7 dias anteriores. O valor obtido, é expectável, e não mais elevado, pois, segundo a literatura, enquadra-se no intervalo considerado como variação fisiológica. Esta situação é previsível, uma vez que, se espera que, a maioria dos casos analisados,

correspondam a situações fisiológicas e não, a casos de LRA. Adicionalmente, o valor não poderia ser menor, porque, mesmo nos casos, em que houve apenas variação fisiológica, mesmo que esta se verificasse mais do que uma vez, por episódio de internamento, só foi considerada a variação mais elevada.

O valor, de mediana, obtido, 10%, indica que, a mediana dos aumentos, de Creatinina sérica registados, 1.1 vezes, superiores à creatinina basal, registada nos 7 dias anteriores. O valor obtido é expectável, pois, comparativamente à média 30%, terão sido eliminados os valores dos *outliers*, que, neste caso, corresponderão a casos em que houve LRA, ou seja, variações mais elevadas, daí um expectável, valor de mediana, inferior à média.

5.2.3.2.1- Casos para os quais se verificou aumento da Cr sérica, em intervalos de 7 dias, mas não houve cumprimento dos critérios de diagnóstico de LRA.

O número de casos, para os quais, se verificou aumento da Cr sérica, em intervalos de 7 dias, mas não houve cumprimento dos critérios de LRA, 167 casos, foi bastante superior, ao número de casos, para os quais, houve cumprimento dos critérios para diagnóstico de LRA, 34 casos. Este resultado é expectável, uma vez que, na maior parte dos casos, a variação da Cr sérica se deverá a situações **fisiológicas**.

O valor de média obtido, 20%, indica que, em média, os aumentos de creatinina sérica registados, que não cumprem os critérios de diagnóstico de LRA, foram de 1,2 vezes, a creatinina sérica basal, registada nos 7 dias anteriores. O valor obtido, é expectável, e não superior, pois encontra-se abaixo de 30%, o valor que foi obtido, quando se consideraram os episódios, que cumprem os critérios de diagnóstico de LRA.

Existe evidência, na literatura, de as medições da Creatinina sérica, poderem variar, na ordem dos 20%. O valor obtido, 20%, é idêntico ao referido na literatura e é, um valor expectável.

O valor, de moda, obtido, 20%, indica que, a maioria dos aumentos, de creatinina sérica registados, para os episódios que não cumprem os critérios de diagnóstico de LRA, foi 1,2 vezes, a creatinina basal, registada nos 7 dias anteriores. O valor obtido, é semelhante ao obtido, quando foram também considerados, os episódios que cumprem os critérios de LRA. Esta situação é expectável, uma vez que, a moda, se refere ao valor mais comum, o qual, deverá ser o mesmo. Esta situação, deve-se ao facto de, os casos em que não se cumprem os critérios de LRA, representarem a grande maioria (84%) dos casos em que houve aumento da Cr sérica, em intervalos de 7 dias. Adicionalmente, o valor obtido também é expectável, e não menor, porque, mesmo nos casos, em que houve apenas variação fisiológica, se esta se verificasse mais do que uma vez, por episódio de internamento, se considerou, como já vimos, apenas a variação mais elevada.

O valor, de mediana, obtido, 10%, indica que, a mediana dos aumentos, de Creatinina sérica registados, nos casos em que não houve cumprimento dos critérios de LRA, foi 1.1 vezes, superiores à creatinina basal, registada nos 7 dias anteriores. O valor é semelhante ao obtido, quando foram considerados, também, os casos em que houve cumprimento dos critérios de LRA. Este resultado é expectável, uma vez que o cálculo da mediana, implica a eliminação de *outliers*. Na situação anterior, esses *outliers*, que corresponderiam aos casos em que houve cumprimento dos critérios de diagnóstico de LRA, terão sido eliminados e neste caso, não foram considerados para o cálculo. Assim, o resultado é semelhante nos dois casos, o que era expectável.

5.2.3.2.2- Casos para os quais se verificou aumento da Cr sérica, em intervalos de 7 dias e houve cumprimento dos critérios de LRA.

O número de casos, para os quais, se verificou aumento da Cr sérica, em intervalos de 7 dias e houve cumprimento dos critérios de LRA, 34 casos, foi bastante inferior, ao número de casos, para os quais, não houve cumprimento dos critérios para diagnóstico de LRA, 167 casos. Este resultado é expectável, uma vez que,

representa os episódios, nos quais, pode ter ocorrido LRA, o que se espera que seja, uma minoria.

O valor de média obtido, 90%, indica que, em média, os aumentos de creatinina sérica registados, que cumprem os critérios de diagnóstico de LRA, foram de 1,9 vezes, a creatinina sérica basal, registada nos 7 dias anteriores. O valor obtido, é expectável, por ser superior a 50% e inferior a 100%, o que corresponde aos limites para o primeiro estágio de lesão de LRA, o qual, se espera ser o mais comum, de entre os casos de LRA analisados.

O valor de moda obtido, 50%, indica que, a maioria dos aumentos de creatinina sérica registados, que cumprem os critérios de diagnóstico de LRA, foi de 1,5 vezes, a creatinina sérica basal, registada nos 7 dias anteriores. O valor obtido, é expectável, por ser superior o limite inferior 50% do primeiro estágio de lesão de LRA, o qual, se espera ser o mais comum, de entre os casos de LRA analisados.

O valor de mediana obtido, 70%, indica que, a mediana dos aumentos de creatinina sérica registados, que cumprem os critérios de diagnóstico de LRA, foram de 1,7 vezes, a creatinina sérica basal, registada nos 7 dias anteriores. O valor obtido, é inferior à média, 90%. Este resultado é expectável pois, no cálculo da mediana, ao serem eliminados os valores mais elevados, correspondentes ao estágio III, obtém-se um resultado mais baixo.

5.2.3.3. Análise da tabela

A Tabela 8, representa o número de casos analisados, para os quais, houve variação da creatinina sérica entre 1 e 1,5 vezes o valor da creatinina basal. O número total de casos representados é 176. Estes correspondem a:

- 167 casos, que não cumpriram os critérios de diagnóstico
- +
- 8 casos, que cumprem apenas o critério II de diagnóstico de LRA
- +
- 1 caso, com um valor de variação de 1,46 vezes a creatinina basal.

Este último caso aparece representado por ser inferior a 1,5 mas quando é feita a decisão sobre se cumpre ou não os critérios de diagnóstico, considera-se que cumpre, uma vez que o valor apresentado pelo grupo *KDIGO* tem apenas uma casa decimal.

A grande maioria dos casos, situa-se entre uma ausência de aumento da creatinina sérica, valor de 1, e um aumento de 20%, valor de 1,2. Este resultado é expectável, uma vez que, 20% é um valor considerado fisiológico.

Conclui-se que os resultados obtidos são representativos de uma população comum. Esta conclusão baseia-se no facto de a maioria dos episódios apresentar aumentos da Cr sérica, que representam as variações fisiológicas expectáveis, como é possível confirmar com o valor de média obtido (20%), para os casos em que apesar de ter havido aumento da Cr sérica, não houve cumprimento dos critérios de diagnóstico de LRA. Estes dados encontram-se representados na Tabela 8, que permite uma melhor exposição e compreensão dos mesmos.

5.2.3.4 Incidência de LRA

Na bibliografia consultada, os vários artigos publicados sobre LRA, apresentam vários métodos e critérios para definir LRA. Alguns artigos utilizam os critérios de *RIFLE*, enquanto outros, consideram um aumento de 30% da creatinina sérica, para a classificação de LRA ou ainda as orientações da colaboração *AKIN* (Cartin-Ceba & al, 2012). Segundo, as mais recentes *guidelines* internacionais, publicada pelo *KDIGO*, a classificação de LRA proposta pela colaboração *AKIN* e os critérios de *RIFLE*, complementam-se. Nesse sentido, as *guidelines* propostas pela *KDIGO* englobam partes de ambos os sistemas de classificação, propondo uma classificação mais completa e consensual (Kellum, 2012).

Nos episódios de internamento considerados, analisou-se a presença, ou ausência, do aumento da creatinina sérica, em intervalos de 7 dias, durante o episódio de internamento. A creatinina sérica basal considerada, é sempre uma, para a qual,

exista registo e não, uma creatinina sérica estimada ou a creatinina sérica mais baixa de todo o episódio de internamento, como é, possível assumir, tendo em conta as orientações do grupo *KDIGO*.

O valor de incidência da LRA, no Serviço de Oncologia Médica, nos meses de Março a Maio de 2012, foi de 12%. Este valor, encontra-se de acordo com o previsto na literatura, que, como já foi referido, varia entre 1 e 25% (Dipiro & al, 2010). Variação essa explicada pelos diversos critérios utilizados para definir LRA, em cada um dos estudo (Mehta & al, Acute Renal Failure definitions and classification: Time for change?, 2003). Alguns estudos apresentam limites superiores mais elevados (67%) (Cartin-Ceba & al, 2012). Uma possível explicação para este facto poderá ser o facto de esses estudos terem sido conduzidos em Unidades de Cuidados Intensivos (Cartin-Ceba & al, 2012). O estudo de Salahudden e os seus colaboradores parece corroborar esta hipótese, bem como o valor de incidência de LRA obtido no presente estudo. O estudo referido anteriormente, é particularmente relevante pois a população estudada é composta por doentes oncológicos, admitidos para internamento no hospital. Os autores obtiveram um valor de incidência de LRA de 12% (Salahudden & al, 2012). Os critérios utilizados para definir LRA foram os critérios de RIFLE (Salahudden & al, 2012).

Admite-se que, por vários motivos, o valor estimado, possa estar um pouco abaixo do real. Um dos motivos está relacionado com o facto de, para que sejam cumpridos os critérios de diagnóstico de LRA, se partir de um valor de creatinina sérica basal. Este valor de creatinina sérica basal, deverá ser obtido nos 7 dias que antecedem o doseamento de creatinina sérica, com o qual, será feita a comparação. Este pressuposto é, por vezes, difícil de cumprir na prática. Ocasionalmente, os doseamentos de creatinina sérica, distam entre si, por um período de tempo superior, ao que está descrito, para cumprir os critérios de diagnóstico. Outras vezes, o valor de creatinina sérica do doente, já se encontra, aparentemente, elevado, aquando do internamento, o que condiciona o cumprimento dos critérios de diagnóstico. Esta situação explica-se pelo facto de o que se procura, não ser, um doseamento de creatinina sérica elevado por si só, mas sim, um incremento

superior a 50% na creatinina sérica. Este incremento por vezes não se verifica, uma vez que, desde o primeiro doseamento, o doente já apresenta um valor de creatinina sérica elevada. Existe a possibilidade, segundo as *guidelines* do grupo *KDIGO*, de, nestas situações, assumir, como valor de creatinina sérica, o valor de creatinina sérica mais baixo, obtido, durante todo o período de internamento. No entanto, as próprias *guidelines* consideram que esta é uma situação de decisão difícil. Optou-se por, nestes casos, não considerar a creatinina sérica, mais baixa, obtida durante o internamento, como a creatinina sérica basal, uma vez que, não há qualquer garantia de que ela possa ter ocorrido, nos 7 dias que antecedem o doseamento, com o qual a queremos comparar. Sem o cumprimento, desta condicionante temporal, descrita nas orientações, não se considera que tenha havido LRA. Esta situação é explicada pelo facto de o que se procura ser uma lesão aguda. Se o valor da creatinina sérica, tiver aumentado 50%, em duas ou três semanas, não é considerado um episódio agudo. Outro motivo, que levou à opção de não considerar a creatinina sérica mais baixa, obtida durante o internamento, como a creatinina sérica basal, foi o facto de, os episódios nos quais o valor de creatinina sérica já está elevada aquando do internamento, estarem relacionados, à partida, com situações que ocorreram antes do internamento, em ambulatório, o que foge ao âmbito do presente estudo. Uma vez que se pretende estudar a incidência de LRA e não, a sua prevalência.

Relativamente aos critérios utilizados para que possa ser feito diagnóstico de LRA, existem, como descrito anteriormente, 2 critérios distintos. O primeiro, corresponde a um aumento de pelo menos 1,5 vezes a Cr sérica basal, num período de 7 dias. O outro critério, corresponde à elevação absoluta de 0,3mg/dl do valor de creatinina sérica, em 48h ou menos.

Através dos resultados obtidos, verificou-se que, cerca de metade dos casos (17 casos) do total de episódios que cumpre os critérios de diagnóstico de LRA, cumprem ambos os critérios.

A outra metade dos casos, cumpre apenas um dos critérios. Havendo uma divisão muito semelhante para cada um dos critérios, isto é, 26% para o primeiro critério e 24% para o segundo.

Estes resultados são expectáveis, uma vez que o sistema *KDIGO*, sistema utilizado, pretende ser mais completo do que os critérios de *RIFLE*, que correspondem apenas ao critério I. Adicionalmente, também são diferentes dos propostos pelo sistema *AKIN*, pois este coloca uma limitação de 7 dias, para o critério I, de forma a assegurar que se trata de um processo agudo.

Conclui-se que a população analisada é uma população comum.

5.2.3.5 Estadiamento de LRA

O estadiamento dos episódios de LRA analisados, vai diminuindo em número de casos, conforme aumenta em gravidade. Este resultado é expectável, uma vez que o número de casos que atinge proporções mais graves tende a ser menor (Lahoti & al, 2010). Mais especificamente, os valores obtidos de 44%, 29% e 26% para os estádios I, II e III respectivamente, estão de acordo, na sua diminuição progressiva, com os valores obtidos por Salahudden, 68%, 21% e 11% (Salahudden & al, 2012). O presente estudo apresenta um valor percentual menor para o estádio I do que o estudo mencionado, podendo isto dever-se ao facto de no presente estudo terem sido aplicados os critérios de *KDIGO* e no estudo mencionado os critérios de *RIFLE*. Os critérios de *KDIGO* diferem dos de *RIFLE* quando é diagnosticada a AKI, uma vez que os critérios de *RIFLE* não limitam o aumento da creatinina sérica basal ao espaço temporal de uma semana levando à inclusão de casos que, com os critérios de *KDIGO*, não seriam incluídos. Casos esses que poderão estar representados no maior valor percentual, obtido pelo estudo mencionado, para o estádio I, correspondendo a situações de menor gravidade.

Os resultados obtidos comprovam tratar-se de uma população comum.

Na literatura, estima-se que cerca de 20% dos casos de LRA, em internamento, se devam a medicamentos nefrotóxicos. Infelizmente, o estudo realizado não permite tirar esse tipo de conclusões, pois não foi desenhado com esse objectivo. No entanto, seria muito interessante, realizar um estudo futuro com esse objectivo.

O conhecimento da incidência de LRA, no Serviço de Oncologia Médica, é de grande importância. Partindo dos valores obtidos, seria interessante no futuro, realizar um estudo cujo objectivo seja estabelecer umnexo causal entre a utilização de determinados medicamentos nefrotóxicos ou associações de medicamentos nefrotóxicos e a ocorrência de LRA.

Outro estudo interessante seria a realizar futuramente, passaria pelo estudo da incidência de LRA em doentes medicamentos com um medicamento específico antes e após serem aplicadas as medidas preventivas específicas de fármaco referidas anteriormente.

5.3 Medidas preventivas de Nefrotoxicidade – Específicas de Fármaco

5.3.1 Fármacos Potencialmente Nefrotóxicos Mais Relevantes

Considera-se como factor de selecção, a relevância clínica do fármaco, sendo dada prioridade a fármacos antineoplásicos, como a cisplatina que devido à sua nefrotoxicidade por vezes obriga a ajustes de dose. Tendo em conta, o intuito terapêutico do fármaco, levou a que fosse considerado como um dos fármacos mais relevantes para o estudo.

Outro critério de selecção, foi a frequência de utilização dos fármacos. Pretendendo-se que o presente estudo seja útil para o maior número de doentes possível, logo, não faria sentido escolher fármacos que, embora reconhecidamente nefrotóxicos, sejam utilizados de forma muito esporádica, no serviço analisado. É, no entanto, uma vertente importante que poderá ser abordada num estudo futuro, onde poderão ser desenvolvidas orientações sobre medidas preventivas.

5.3.2 Revisão crítica da literatura existente

5.3.2.1 Cisplatina

Existem inúmeros artigos publicados que abordam os mecanismos, através dos quais, a cisplatina exerce a sua nefrotoxicidade e bem como estratégias para sua prevenção.

Enquanto alguns artigos, se referem principalmente à adição de determinada substância, outros consideram também substâncias a evitar quando é utilizada a cisplatina e estratégias alternativas como o fraccionamento da dose ou a adição de anti-eméticos para evitar perdas de electrólitos que podem predispor o indivíduo à nefrotoxicidade da cisplatina (Launay-Vacher & al, 2008) (Santos & al, 2012) (Badeldin & al, 2006) (Yao & al, 2007) (Pabla & al, 2008) (Shahbazi & al, 2012).

Vários artigos defendem que antes da administração de cisplatina, deve verificar-se se o doente está em euvoléma. De forma semelhante, a hidratação, antes e após, a administração de cisplatina, é amplamente defendida. O débito urinário deve ser mantido a 3-4L/24h, durante 2-3 dias (Launay-Vacher & al, 2008) (Yao & al, 2007) (Santos & al, 2012). No entanto, existem estudos que argumentam que uma “hidratação tradicional” e uma diurese osmótica, não são suficientes para evitar a uma diminuição da GFR (Benoeher & al, 2005) (Santos & al, 2012). Importa inferir sobre o esquema de hidratação considerado nos dois casos. Os autores que referem a utilidade e a importância da hidratação, defendem esquemas de hidratação mais prolongados, tendo início pelo menos 12h antes da administração de cisplatina com pelo menos 100ml/h e mantendo a hidratação durante pelo menos 3 dias por via IV ou oral (Launay-Vacher & al, 2008) (Santos & al, 2012). Talvez seja, a diferença presente nos esquemas de hidratação propostos, o motivo das diferenças de opinião, publicadas.

Existem também algumas estratégias descritas quanto à adição de fármacos. Relativamente ao manitol a sua utilização é controversa. Alguns estudos, bem como, o próprio RCM da cisplatina, defendem que a utilização de manitol pode ser

benéfica, enquanto outros, defendem que a associação de manitol à hidratação não traz benefícios e pode, inclusivamente, em alguns casos, agravar a situação (Launay-Vacher & al, 2008) (Santos & al, 2012) (Badeldin & al, 2006) (Morgan & al, 2012) (Al-Sarraf & al, 1982) (Santoso & al, 2003). Outro fármaco cuja utilização não é consensual é a furosemida. Enquanto alguns artigos sugerem que os diuréticos podem atenuar a nefrotoxicidade causada pela cisplatina, outros defendem que a sua utilização não traz benefícios, quando comparado com hidratação apenas, ou que a utilização de furosemida, chega mesmo a ser prejudicial (Lehane & al, 1979) (Santos & al, 2012) (Launay-Vacher & al, 2008). As *guidelines* do grupo *KDIGO*, recomendam a não utilização de diuréticos na prevenção da LRA (Kellum, 2012). Tendo todos estes aspectos em consideração, considera-se que a utilização de diuréticos, como medida preventiva da nefrotoxicidade, induzida pela cisplatina, não é recomendável.

Inúmeras substâncias, como a cimetidina, o cetoprofeno, a acetilcisteína, a glutathiona, entre outros, têm sido testadas, quanto à sua capacidade de reduzir a nefrotoxicidade da cisplatina. No entanto, este tipo de estratégia, deve sempre ser acautelada. A associação das referidas substâncias, levanta duas questões. A primeira prende-se com o facto de não existirem testes destas substâncias em humanos. Em segundo lugar, desconhece-se a influência destas substâncias sobre o efeito terapêutico da cisplatina. É impreterível que, ao ser seleccionada uma substância, especificamente com o intuito de a associar à cisplatina para assim, reduzir o seu potencial nefrotóxico, essa substância, não interfira com o seu efeito terapêutico (Pabla & al, 2008) (Launay-Vacher & al, 2008) (Santos & al, 2012) (Yao & al, 2007). Desta forma, e até que existam mais estudos, não seria prudente recomendar esta estratégia. Exceptuando-se a amisfostina, a procaína e a quercetina, para os quais existe evidência que não exercem efeito sobre o potencial terapêutico da cisplatina. De ainda mais interesse, é a evidência existente para a acivicina, a catalase e os seus derivados, a rosiglitazona e o fibrato, que demonstraram, não só, não interferir com o potencial terapêutico da cisplatina como, potenciar o mesmo (Pabla & al, 2008) (Santos & al, 2012). No entanto, de entre estas substâncias, apenas a amisfostina, apresenta estudos da sua eficácia em humanos (Capizzi, 1999). Não sendo possível, de momento, recomendar a utilização das outras substâncias.

A amifostina apresenta, no entanto, diversos efeitos secundários que incluem ototoxicidade, náuseas e vômitos, que podem ser minimizados, através da administração subcutânea do fármaco (Santos & al, 2012). Adicionalmente, o seu custo é muito elevado e alguns estudos reportam a sua ineficácia, na prevenção de toxicidade relacionada com a cisplatina. Tendo em conta, todos estes factores, é possível compreender a reduzida utilização da amifostina (Santos & al, 2012) (Badeldin & al, 2006) (Yao & al, 2007). Ainda assim, a sua utilização poderá ser considerada, quando são utilizadas doses elevadas de cisplatina ($>100\text{mg}/\text{m}^2$), ou quando, a dose cumulativa, é superior a $300\text{mg}/\text{m}^2$ (Santos & al, 2012).

De salientar também, o tiosulfato de sódio, que demonstrou eficácia clínica como nefroprotector. No entanto, estudos recentes indicam que poderá afectar negativamente o efeito terapêutico da cisplatina (Launay-Vacher & al, 2008) (Tamura & al, 2010). O que leva, naturalmente, à sua não utilização.

De forma semelhante, também têm sido estudadas substâncias, cuja associação à cisplatina, conduz a um aumento da nefrotoxicidade da mesma, e com as quais se deve procurar evitar a associação. Entre estas substâncias, importa diferenciar as que apresentam estudos em humanos cujos estudos, se baseiam em modelos animais. Relativamente ao grupo de estudos que engloba estudos com base em modelos animais, encontram-se a espironolactona, o *L-NAME (NG-L-arginine methyl ester)*, a gencitabina e a teofilina (Badeldin & al, 2006). Já nos estudos baseados em ensaios com humanos, é possível englobar os aminoglicosídeos e a gentamicina-cefalotina. Os efeitos da associação da cisplatina com os aminoglicosídeos tem sido particularmente estudada e documentada. A maioria dos estudos, refere um agravamento da nefrotoxicidade, aquando da associação dos aminoglicosídeos com a cisplatina. Esta situação verifica-se, não só, quando a administração dos fármacos é concomitante, mas também, quando a administração do aminoglicosídeo, se segue, imediatamente, à administração da cisplatina (Launay-Vacher & al, 2008). Para a associação gentamicina-cefalotina, existem também estudos, em seres humanos, que reportam o agravamento da nefrotoxicidade quando, estes fármacos, são administrados após um ciclo de cisplatina. (Gonzales-Vitale & al, 1978).

O alopurinol é outro fármaco, para qual existe evidência, de conduzir, a um aumento da nefrotoxicidade quando associado à cisplatina, em modelos animais (Erdinc & al, 2000). No entanto, um estudo mais recente refere que, se o alopurinol for utilizado em associação com ebselen, há uma diminuição da nefrotoxicidade e ototoxicidade induzidas pela cisplatina (Lynch & al, 2005).

De uma forma geral, a literatura recomenda que não sejam feitas associações de medicamentos nefrotóxicos (Dipiro & al, 2010) (Naughton, 2008). Esta recomendação, também é efectuada no caso da cisplatina (Launay-Vacher & al, 2008) (Yao & al, 2007). A lista de medicamentos nefrotóxicos é, no entanto, extensa. No decorrer do estudo, verificou-se que alguns medicamentos, actualmente considerados nefrotóxicos, apresentam resultados benéficos, na diminuição da nefrotoxicidade da cisplatina, quando associados a esta. Exemplificando, algumas dessas substâncias incluem os AINEs (cetoprofeno, celecoxib), IECAs (captopril) e ARAs (losartan), entre outros (salicilatos, imatinib) (Pabla & al, 2008) (Yao & al, 2007) (Santos & al, 2012) (Badeldin & al, 2006). Estas medicamentos são mencionados como medicamentos potencialmente nefrotóxicos, em, pelo menos, duas das fontes bibliográficas consultadas e encontram-se, consequentemente, na lista de “Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos – Lista Considerada”, apresentada na Tabela 5. Não foi encontrada referência, na literatura, a este aparente paradoxo que melhor o pudesse explicar.

Para cada um dos referidos fármacos, existem hipóteses que visam explicar o seu efeito nefroprotector. A título de exemplo, pensa-se que, o cetoprofeno, inibe o metabolismo da cisplatina. Relativamente aos salicilatos e ao celecoxib, julga-se que sejam benéficos pela sua capacidade de diminuir a inflamação, que, como já vimos, é uma das estratégias estudada para diminuir a nefrotoxicidade da cisplatina (Pabla & al, 2008) (Santos & al, 2012) (Yao & al, 2007). A associação com captopril, beneficiará, em princípio, do seu efeito anti-oxidante, bem como, na sua intervenção a nível hemodinâmico, que é partilhado pelo losartan (El-Sayed & al, 2008) (Santos & al, 2012). Pensa-se que o imatinib, exercerá a sua acção nefroprotectora, através da diminuição da acumulação renal de cisplatina, ao inibir a acção do OCT2 (Santos & al, 2012).

Se por um lado, a literatura recomenda, a não associação de medicamentos nefrotóxicos com a cisplatina, com o intuito específico de evitar um agravamento da nefrotoxicidade. Por outro nos casos em que medicamentos considerados nefrotóxicos, apresentam evidência científica, de que, a sua associação à cisplatina, não agrava, mas, pelo contrário, previne a nefrotoxicidade da cisplatina, então, a recomendação de que a associação com a cisplatina seja evitada, para estes casos particulares, parece ser contraditória. Mais uma vez, a análise da bibliografia não permitiu explicar este aparente paradoxo. No entanto, destaca-se o facto de, a evidência, desta diminuição da nefrotoxicidade, causada pela cisplatina, quando associada aos medicamentos nefrotóxicos, acima mencionados, provir de estudos realizados *in vitro* ou em modelos animais, pelo que não é aconselhável extrapolar os dados obtidos para humanos.

Uma outra estratégia possível, na diminuição da nefrotoxicidade da cisplatina, está relacionada com o fraccionamento da dose ou administração em perfusão contínua. Alguns artigos defendem que esta estratégia está associada a uma toxicidade reduzida (Salem & al, 1984) (Jacobs & al, 1978), enquanto outros referem que esta estratégia não tem qualquer efeito na toxicidade (Mechl & al, 1987). Quanto ao efeito terapêutico, estudos realizados, referentes ao tratamento de doentes com tumores de cabeça e pescoço, defendem que o esquema de administração de cisplatina em perfusão contínua durante 24h, ou o fraccionamento da dose, repartida por 5 dias, não conduz a uma alteração do efeito terapêutico (Mechl & al, 1987) (Jacobs & al, 1978). Podendo ser uma estratégia a utilizar.

A cisplatina induz uma diminuição do nível de magnésio. Os doentes assim tratados precisam, frequentemente, de suplementação de electrólitos. Por outro lado, situações de hipomagnesémia podem, por si só, potenciar o efeito nefrotóxico da cisplatina. Desta forma, deve ser dada particular atenção ao deste ião. Alguns artigos defendem que se deve vigiar o nível de magnésio e administrar 40-80 mmol de magnésio, dependendo do ciclo, quando o nível sérico assim o justificar (Launay-Vacher & al, 2008). No entanto, existe evidência de que uma administração contínua, preventiva, de magnésio, possa ser superior na prevenção da lesão renal quando comparada com uma estratégia de administração apenas quando é atingido

um limite inferior (0,45 mmol/L) (Yao & al, 2007). Pelo que a segunda estratégia, parece ser mais aconselhável. Uma vez que, os vômitos, induzidos pela cisplatina, também podem levar a perdas de electrólitos, a deve ser introduzido um esquema anti-emético adequado (Yao & al, 2007) (Launay-Vacher & al, 2008).

Outra estratégia refere a utilização de NaCl a 3%, como veículo para a administração de cisplatina. No entanto, esta estratégia revelou não reduzir a nefrotoxicidade da cisplatina e deixar dúvidas quanto à sua interferência com o efeito terapêutico da mesma (Santos & al, 2012) (Launay-Vacher & al, 2008). Não sendo por isso recomendável.

A administração de cisplatina, deve ser precedida da avaliação da função renal do doente. Esta, deve ser determinada pela Taxa de Filtração Glomerular, utilizando a fórmula aMDRD, ou pela Clearance da Creatinina, utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault, e não apenas pela determinação da creatinina sérica. Em seguida, poder-se-á fazer um ajuste de dose, quando necessário (Launay-Vacher & al, 2008) (Santos & al, 2012). Quando possível, deve também, ser determinada a creatinina sérica, 3-5 dias após o ciclo de cisplatina, de forma a monitorizar a função renal (Launay-Vacher & al, 2008).

As medidas de prevenção da nefrotoxicidade causada pela cisplatina, podem ser resumidas da seguinte forma:

- Garantia de euvolemia antes da administração.
- Hidratação, antes e após, a administração de cisplatina, com um esquema de hidratação iniciando-se 12h antes da administração (100mL/h), acrescido de hidratação durante pelo menos 3 dias por via IV ou oral.
- Evitar a associação de diuréticos como o manitol e a furosemida.
- Ponderar utilização de amifostina em doses elevadas ($>100\text{mg}/\text{m}^2$) ou quando a dose cumulativa é superior a $300\text{ mg}/\text{m}^2$.
- Fraccionamento da dose.
- Administração de electrólitos de forma contínua e preventiva.
- Introdução de esquema anti-emético adequado.
- Avaliação da função renal e ajuste de dose, se necessário.

- Monitorização da função renal 3-5 dias após a administração.

Outra conclusão, é a recomendação generalizada, de que se deve evitar a associação com medicamentos nefrotóxicos. Após a realização deste trabalho concluiu-se que esta recomendação, embora válida, é muito difícil de cumprir, tendo em conta a vasta lista de medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Assim, concluiu-se que, talvez seja pertinente, determinar quais os medicamentos nefrotóxicos para os quais há, evidência descrita de lesão agravada, proveniente da associação com a cisplatina. Conclui-se que, esta evidência existe, em estudos realizados em seres humanos, apenas para o caso dos aminoglicosidos. Assim, recomenda-se especificamente, a associação destes fármacos a doentes tratados com cisplatina.

Relativamente à associação com cetoprofeno, celecoxib, captopril, losartan, salicilatos e imatinib, medicamentos considerados potencialmente nefrotóxicos, não só não se encontrou evidência na literatura, de que, agravem a nefrotoxicidade causada pela cisplatina, como, existe evidência do contrário. No entanto, estes estudos não foram conduzidos em seres humanos, nem reflectem as consequências no efeito terapêutico da cisplatina. Desta forma, a sua associação, com o intuito explícito de diminuir a toxicidade da mesma, não pode ser aconselhado enquanto não existirem mais estudos. Adicionalmente, seria muito interessante desenvolver um estudo com uma substância, como, por exemplo, o captopril, que revela resultados promissores e sobre o qual, é improvável, a indústria farmacêutica investir, devido à perda de patentes e interesse económico.

5.3.2.2 Aminoglicosidos

No caso dos aminoglicosidos, após a filtração glomerular, cerca de 15% da dose é reabsorvida, no túbulo proximal. Este processo, de reabsorção, é saturável, e a sua extensão, depende, do aminoglicosido em questão estando a sua nefrotoxicidade, relacionada com a sua carga catiónica. Esta, leva a uma interacção do fármaco com

os fosfolípidos da membrana celular, das células do túbulo proximal, que possuem carga negativa. Consequentemente, aminoglicosídeos com maior carga positiva, apresenta mais nefrotoxicidade.

O grau de nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos, pode ser enumerado, do mais nefrotóxico para o menos nefrotóxico, da seguinte forma: neomicina > gentamicina > tobramicina = ampicilina = netilmicina > estreptomicina (Perazella, 2010). Uma estratégia de prevenção, da nefrotoxicidade associada aos aminoglicosídeos, passa por, quando igualmente eficazes, recomendar a opção menos nefrotóxica.

De uma forma geral, recomenda-se que sejam evitados factores de risco concomitantes, como a desidratação e a utilização de AINEs. Desta forma, recomenda-se particular atenção ao estado de hidratação do doente e evitar, sempre que possível, a utilização de AINEs.

Um elevado número de dias de tratamento é, naturalmente, um factor de risco para a nefrotoxicidade, sendo o seu efeito particularmente notório a partir do nono dia de tratamento. Assim sendo, a duração do tratamento deve ser a mais curta possível (Drusano & al, 2011).

Uma estratégia comprovadamente eficaz e amplamente defendida, consiste na monitorização dos níveis séricos dos aminoglicosídeos e posterior, ajuste de dose, usando um programa de farmacocinética. Esta estratégia, permite a detecção de níveis tóxicos e posterior ajuste de dose, para corrigir situações deste tipo. A monitorização permite também otimizar os níveis séricos o que contribui, indirectamente, para uma diminuição do risco de nefrotoxicidade, já que uma maior eficácia de tratamento se poderá traduzir numa diminuição do número de dias necessários ao tratamento, que diminui o contacto renal com o fármaco.

A dose prescrita tem, também, sido alvo de estudo. Alguns autores procuram estabelecer uma relação entre a dose/kg e a probabilidade de eficácia, tendo em conta a MIC do microorganismo, bem como, a probabilidade de toxicidade (Drusano & al, 2011).

A desvantagem desta proposta prende-se com o facto de a MIC do agente infeccioso, informação, na qual, se baseia esta proposta, muitas vezes não ser conhecida quando se inicia a antibioterapia. Embora interessante, esta proposta não é exequível.

A administração do fármaco, pode ser realizada diariamente uma única vez, também designada por Toma Única Diária (TUD) ou por múltiplas administrações diárias. Vários autores defendem a TUD, por ser, menos nefrotóxica (Drusano & al, 2011) (Prayle & al, 2009) (Rougier & al, 2003). Julga-se que, este facto, está relacionado com a reabsorção do fármaco. A reabsorção dos aminoglicosidos, segue uma cinética de *Michaelis-Menten* sendo, por isso, um fenómeno saturável. Consequentemente, a administração de uma dose única superior, leva a uma menor absorção de fármaco, em termos quantitativos, comparativamente à administração da mesma dose dividida em duas ou mais administrações (Drusano & al, 2011) (Prayle & al, 2009). Relativamente à eficácia das duas estratégias existem alguns estudos publicados. No caso da fibrose cística, vários estudos comprovaram igual eficácia entre a TUD e tomas múltiplas (Rougier & al, 2003) (Prayle & al, 2009) (Drusano & al, 2011). Outro exemplo recentemente comprova a eficácia da TUD, em doentes com neutropénia febril (Mavros & al, 2011). Assim sendo, considera-se que a TUD é uma estratégia recomendável.

A hora de administração do fármaco, também tem sido alvo de estudo. Alguns estudos demonstraram que a eliminação da tobramicina varia com o ritmo circadiano. Verificando-se uma maior eliminação, do fármaco, quando este é administrado durante o dia, o que parece favorecer este horário de administração (Prayle & al, 2009). De forma complementar, outros estudos demonstram que a administração de aminoglicosidos durante o dia, mais concretamente, durante o período de maior actividade ou período de ingestão de comida, leva a uma menor toxicidade. Esta diferença, é particularmente significativa a partir do oitavo dia de administração do fármaco. Julga-se que esta diferença, esteja relacionada com o pH urinário, que se encontra mais elevado no período de maior actividade, tornando menos propícia a reacção, anteriormente descrita, que ocorre, entre o fármaco e as células epiteliais do túbulo proximal, responsável pela nefrotoxicidade (Rougier & al,

2003). Considera-se assim que esta estratégia, também possa ser uma opção válida.

Foram encontradas outras estratégias que ainda se encontram em fase de estudo. Estas, incluem o bloqueio da reabsorção tubular, diminuição da formação de espécies reactivas de oxigénio, inibição da sinalização celular que conduz à apoptose e a possibilidade de potenciar a capacidade do rim se regenerar (Prayle & al, 2009). O bloqueio da reabsorção tubular, pela utilização de antagonistas da megalina, parece ser de particular interesse (Nagai & al, 2004). É, no entanto, necessário aguardar mais estudos.

De forma resumida, as medidas de prevenção da nefrotoxicidade associada aos aminoglicosidos são as seguintes:

- Se igualmente eficazes, optar por um aminoglicosido menos nefrotóxico.
- Evitar factores de risco concomitantes, como a desidratação ou a administração simultânea de AINEs.
- Minimizar a duração do tratamento.
- Monitorização dos níveis séricos.
- Optar por regime de Toma Única Diária.
- Administração no período de maior actividade.
- Sabendo a MIC do agente infeccioso, iniciar a posologia com a melhor relação entre probabilidade de eficácia e probabilidade de lesão renal.

Outra forma de abordar esta questão, seria utilizar a informação relativa às MICs, dos microrganismos residentes no hospital e, fazer-se uma proposta baseada nos valores, medianos ou mais comuns, daí obtidos. Esta possibilidade, pode conduzir a um estudo futuro muito pertinente.

5.3.2.3 Anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs)

Os Anti-inflamatórios Não Esteróides (AINEs), são o grupo de fármacos mais prescrito e utilizado. O seu potencial nefrotóxico pode conduzir a LRA, por

mecanismos como variações hemodinâmicas, nefrite intersticial, lesões glomerulares, excreção diminuída de água e de sódio, hipercaliémia e hipertensão (Musu & al, 2011).

Uma estratégia, de prevenção da nefrotoxicidade dos AINEs, amplamente debatida na literatura, relaciona-se com o tempo de semi-vida do fármaco. Os AINEs apresentam uma grande amplitude de tempos de semi-vida, por exemplo, o ibuprofeno tem um tempo de semi-vida de 2 horas e o naproxeno de 12-15h. Se, por um lado, fármacos com um tempo de semi-vida inferior, mais rapidamente atinjam o *steady-state*, podendo, mais rapidamente, manifestar o seu efeito nefrotóxico (Musu & al, 2011), por outro, fármacos com um tempo de semi-vida superior, mantêm, por mais tempo, o seu efeito inibidor sobre a síntese das prostaglandinas, e consequentemente, o seu efeito perturbador da perfusão renal (Musu & al, 2011). Um estudo recente, com o objectivo de estudar o efeito do tempo de semi-vida do fármaco, na disfunção renal, concluiu que a utilização de AINEs, por si só, apresenta uma baixa associação a deterioração da função renal. Concluiu também que esta lesão, se verificava, quase exclusivamente, no caso dos fármacos que possuíam um tempo de semi-vida longo, isto é, igual ou superior a 4 horas (Musu & al, 2011). Desta forma, a utilização de AINEs com um tempo de semi-vida curto, como o ibuprofeno, parece ser vantajoso. Procurando aplicar esta informação à realidade do Serviço de Oncologia Médica, procurou-se informação relativa aos tempos de semi-vida dos AINEs prescritos, nos episódios de internamento analisados, e que estão presentes na tabela “Medicamentos Potencialmente Nefrotóxicos – Lista de Medicamentos Prescritos”, Tabela 6. Assim, enunciando os referidos fármacos, pelo valor dos seus tempos de semi-vida, do mais curto para o mais longo, obtém-se (Truven Health Analytics Inc.):

- parecoxib (15-50min),
- ibuprofeno e diclofenac (2 horas),
- paracetamol (2-3 horas),
- nimesulida (2-5 horas),
- indometacina (4,5 horas)
- naproxeno (12-15h).

A nefrotoxicidade associada aos AINEs, verifica-se, para todos os sub-grupos (Musu & al, 2011). Embora os inibidores selectivos da COX-2, tenham sido desenvolvidos, no sentido de minimizar os efeitos adversos mais comuns dos AINEs, não são uma excepção, no que se refere à nefrotoxicidade. Esta situação, deve-se ao facto de, a COX-2 se encontrar expressa no tecido renal, de todas as espécies, e poder estar envolvida no processo homeostático renal, dependente das prostaglandinas. Desta forma, a inibição da COX-2, leva a uma diminuição da síntese das prostaglandinas, e consequente diminuição da perfusão renal, de forma semelhante aos AINEs clássicos (Ejaz & al, 2004). Vários estudos confirmam que, os inibidores selectivos da COX-2, nomeadamente o celecoxib e o rofecoxib, exibem um perfil de nefrotoxicidade superior ao do placebo mas semelhante ao dos AINEs clássicos (Ejaz & al, 2004). A literatura apresenta ainda evidência de que, nos idosos, os inibidores selectivos da COX-2 também demonstraram um risco aumentado de lesão renal, à semelhança dos AINEs não selectivos da COX-2 (Musu & al, 2011). Conclui-se portanto, que a nefrotoxicidade dos AINEs inibidores selectivos da COX-2 não é inferior à dos AINEs não selectivos. Pelo contrário, a literatura revela inclusivamente, um estudo onde um fármaco tendencialmente inibidor selectivo da COX-2, o meloxicam, apresentou um perfil mais nefrotóxico do que os AINEs não-selectivos, com os quais foi comparado, o diclofenac e o naproxeno (Musu & al, 2011). No entanto, não se deve generalizar esta toxicidade como um efeito de classe, como pode ser observado numa meta-análise efectuada com o intuito de esclarecer o perfil de segurança dos inibidores selectivos da COX-2. Desta forma, o rofecoxib, o valdecoxib e o parecoxib, parecem ter potencial nefrotóxico, o que se coaduna com os restantes estudos encontrados na literatura. No entanto, o etoricoxib, o lumiracoxib e o celecoxib, não apresentam potencial nefrotóxico. Pelo contrário, concluiu-se que para o celecoxib, existe um potencial nefroprotector, parecendo contrariar outras referências bibliográficas (Ejaz & al, 2004) (Musu & al, 2011). Os autores, ressalvam o facto de existirem poucos estudos para o lumiracoxib e o etoricoxib e para o facto de as conclusões obtidas, não poderem ser extrapoladas, para a segurança dos inibidores selectivos da COX-2 em doentes com doença renal crónica de base. Outros estudos, consideram mesmo que, os coxibs não devem ser utilizados em pessoas com problemas cardiovasculares ou doença renal. Assim sendo, uma vez que os efeitos secundários se encontram associados

à dose, deve evitar-se a utilização de dose elevadas de coxibs em doentes idosos (Musu & al, 2011).

Embora não tenha ainda sido identificada, a dose de inibidores selectivos da COX-2, para a qual, não se preveja risco de lesão renal, a literatura sugere que, é razoável, assumir que uma dose diária de 25 mg de rofecoxib, 200 mg de celecoxib ou 90 mg de etoricoxib, não trará, à partida, um aumento do risco renal, quer em doentes saudáveis, quer em doentes idosos (Musu & al, 2011). Portanto, tanto para doentes saudáveis como para doentes idosos, poderão ser aconselhadas, à partida, estas doses.

De uma forma geral, a deterioração da função renal, parece estar relacionada com a dose e duração da exposição aos AINEs (Ejaz & al, 2004). Existe, no entanto, evidência de que esta relação é mais acentuada para alguns AINEs. O ibuprofeno, a indometacina, o piroxicam, o cetoprofeno e o fenoprofeno parecem apresentar um risco de lesão renal directamente relacionado com a dose administrada. Pelo contrário, para o naproxeno e os salicilatos (exceptuando a aspirina), a lesão renal parece não estar directamente relacionada com a dose administrada. Num plano intermédio, encontram-se o diclofenac e o sulindac, para os quais o risco de lesão renal parece relacionar-se com a dose administrada, mas não de forma não linear como acontece com o primeiro grupo de fármacos referido (Griffin & al, 2000). De forma resumida, a diminuição da dose na prevenção da lesão renal, parece ser uma estratégia recomendável no caso do ibuprofeno, da indometacina, do piroxicam, do cetoprofeno e do fenoprofeno. No caso do diclofenac e do sulindac, poderá ser menos eficaz. No caso, do naproxeno e salicilatos (exceptuando a aspirina), não parece ser, de todo, uma estratégia eficaz.

Para os doentes, diagnosticados com Doença Renal Crónica, também existe evidência de, o consumo de doses elevadas de AINEs, levar a um risco aumentado de, progressão rápida, da doença de base (Musu & al, 2011). Logo, doses elevadas de AINEs, deverão ser evitadas, neste grupo.

A literatura sugere alguns factores de risco, para o desenvolvimento de nefrotoxicidade induzida por AINEs. Devido às alterações fisiológicas associadas à idade, os idosos surgem frequentemente mencionados como grupo de risco. A principal alteração fisiológica, está relacionada com a diminuição da taxa de filtração glomerular. Se ao anterior consideramos factores patológicos, isto é, comorbilidades que, frequentemente, se encontram associadas aos idosos, como diabetes, insuficiência cardíaca, cirrose, nefrose, situações de hipovolémia (associadas à utilização de diuréticos da Ansa de Henle) e outras patologias, que possam conduzir ao agravamento da função renal, facilmente se justifica a fragilidade deste grupo. Outro factor de risco relaciona-se com a farmacocinética dos AINEs, ser alterada com o aumento do nível de fármaco livre, aumento da concentração do fármaco ou diminuição do metabolismo hepático dos fármacos. Em ambos os casos, os AINEs devem ser utilizados com precaução (Griffin & al, 2000) (Musu & al, 2011).

Ainda especificando os AINEs, existe evidência na literatura que parece sugerir que, o risco de LRA intrínseca, isto é, a nível renal, é muito mais comum em doentes que já possuem Doença Renal Crónica de base. Por outro lado, a LRA pré-renal, parece ser independente da presença ou ausência de Doença Renal Crónica (Griffin & al, 2000). De notar que a LRA pré-renal se relaciona com aspectos hemodinâmicos, factor que poderá ser importante no desenho das estratégias que visam diminuir a lesão renal.

A interacção com outros fármacos, deve ser, de uma forma geral, acutelada. A literatura refere situações, nas quais, esta situação se verifica, como é o caso da associação de AINEs com diuréticos, IECAs ou bloqueadores-beta. Os AINEs, podem interferir com o efeito destes fármacos e perturbar o controlo da hipertensão arterial, particularmente, em doentes, medicados com IECAs (Musu & al, 2011). Assim, deve ser dada particular atenção a doentes nestas condições e assegurar que o controlo da HTA é mantido.

As associações medicamentosas, podem ter, também, consequências na função renal. De uma forma geral, devem ser evitados outros fármacos nefrotóxicos. Mais especificamente, existe evidência na literatura, que aponta para o aumento do risco

quando, são administrados, simultaneamente, AINEs e fármacos do aparelho cardiovascular, diuréticos ou bloqueadores dos canais de cálcio (Musu & al, 2011). De forma complementar, o mesmo estudo que determinou o grau de influência da dose utilizada, no risco de lesão renal, acima mencionado; concluiu ainda que, mais do que o aumento da dose de qualquer AINE utilizado, parece ser a associação de dois AINEs, o principal factor responsável para o aumento do risco de desenvolvimento de lesão renal induzido por AINEs (Griffin & al, 2000). Desta forma, a associação com estes fármacos, deve ser evitada ou vigiada, quanto à possibilidade de surgir lesão renal, particularmente nos casos, em que haja, associação de AINEs.

No caso da LRA pré-renal, a suspensão da administração do fármaco, parece ser eficaz na reversão da lesão renal. Encontram-se descritas situações, nas quais, a suspensão do fármaco não conduziu a uma reversão da lesão renal, mas tais casos, tendem a ser a excepção (Ejaz & al, 2004) (Musu & al, 2011). Este tipo de lesão, pode ocorrer tanto em pessoas com Doença Renal Crónica, como em pessoas saudáveis. Assim sendo, a evidência de haver reversão da lesão renal, aquando da suspensão do fármaco, é bastante favorável (Griffin & al, 2000).

O desenvolvimento de novos AINEs, como o sulindac e a nabumetona, visou diminuir, ou idealmente, eliminar a nefrotoxicidade tipicamente associada aos AINEs. Tanto o sulindac como a nabumetona são pró-fármacos, que requerem conversão hepática para a metabolito activo. Existe evidência, na literatura, que suporta a utilização do sulindac, como sendo vantajosa relativamente aos outros AINEs, nos doentes com DRC moderada. No caso da nabumetona, esta vantagem não parece ser significativa (Ejaz & al, 2004). A utilização de sulindac, pode assim ser uma estratégia a considerar.

Relativamente a estratégias farmacológicas para diminuir a nefrotoxicidade induzida pelos AINEs, alguns autores estudam a hipótese de utilizar dadores de óxido nítrico, como a arginina, ou a fosforilação oxidativa do fármaco em si. No entanto, estes estudos, embora promissores, ainda só foram realizados *in vivo* ou em modelos animais (Musu & al, 2011).

De forma resumida, as medidas de prevenção da nefrotoxicidade associada aos AINEs são as seguintes:

- Optar por um fármaco com um tempo de semi-vida inferior
- Ponderar utilização de sulindac
- Em doentes idosos, evitar doses elevadas de inibidores selectivos da COX-2. Doses para as quais foi demonstrada segurança: 25 mg de rofecoxib, 200mg de celecoxib, 90 mg de etoricoxib.
- Evitar doses elevadas de AINEs em pessoas com Doença Renal Crónica, diabetes, insuficiência cardíaca, cirrose, nefrose e situações de hipovolémia.
- Para o ibuprofeno, a indometacina, o piroxicam, o cetoprofeno e o fenoprofeno, a diminuição da dose usualmente prescrita pode ser uma estratégia válida.
- Evitar associação com diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e, principalmente, outros AINEs.

6. Conclusões

Identificou-se, através da literatura consultada, fármacos potencialmente nefrotóxicos. De entre estes, conseguiu-se identificar os fármacos para os quais existe maior coerência na classificação de “potencialmente nefrotóxicos”. A lista obtido é extensa e encontra-se discriminada na Tabela 5.

Conseguiu-se caracterizar a realidade hospitalar quanto à utilização de medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Nomeadamente a frequência de utilização deste tipo de medicamentos e a utilização relativa dos mesmos.

Através do trabalho realizado foi possível determinar a incidência de LRA, na população estudada. A incidência de LRA determinada foi de 12%.

Posteriormente, foi também possível determinar a percentagem de casos que, cumprindo os critérios de classificação para LRA, se distribuem pelos estádios I, II ou III. Assim, conclui-se que 44% dos casos de LRA correspondem ao estágio I, 29% correspondem ao estágio II e 26% correspondem ao estágio III.

Foi possível identificar quais os fármacos potencialmente nefrotóxicos utilizados mais relevantes para a situação concreta da população estudada, tendo em conta a sua frequência de utilização e a evidência científica da sua nefrotoxicidade. Os fármacos considerados foram a cisplatina, pelo seu forte potencial nefrotóxico; os aminoglicosídeos, tanto pelo seu potencial nefrotóxico como pelo seu grau de utilização e os AINEs pelo seu elevado grau de utilização.

A análise de literatura permitiu identificar medidas específicas de prevenção da nefrotoxicidade, para os fármacos considerados mais relevantes.

Passando estas medidas, no caso da cisplatina, por um esquema de hidratação superior, pela não utilização concomitante de diuréticos ou pelo fraccionamento da dose, entre outras estratégias.

No caso dos aminoglicosidos, as estratégias relacionam-se com a monitorização dos níveis séricos, pela utilização de um aminoglicosido menos nefrotóxico se igualmente eficaz e pela preferência do regime de Toma Única Diária, entre outras estratégias.

No caso dos AINEs, as estratégias analisadas passam pela preferência de um fármaco com um tempo de semi-vida inferior, pela não associação de AINEs e pela utilização de doses de COX-2 para as quais foi demonstrada segurança nos doentes idosos, entre outras estratégias.

Identificaram-se oportunidades de melhoria e de intervenção, na contribuição com os resultados obtidos e na possibilidade de desenvolver estudos futuros específicos, de interesse para o IPO de Lisboa. Nomeadamente a realização de um estudo prospectivo que permita despistar valores elevados de creatinina sérica, através de um segundo doseamento da mesma num curto espaço de tempo. Outro estudo interessante, poderia ter como objectivo avaliar uma possível relação causal entre a utilização de determinado medicamento e a presença ou ausência de LRA. Outro estudo também interessante, poderia passar pela análise do potencial nefroprotector do captopril quando associado à cisplatina.

7. Bibliografia

Al-Sarraf, M., & al, e. (1982). Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant melanoma: a southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep* , 66, 31-35.

Badeldin, A., & al, e. (2006). Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: A review of some recent research. *Food and Chemical Toxicology* , 44, 1173-1183.

Bellomo, R., & al, e. (2004). 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* , 204-212.

Benoehr, P., & al, e. (2005). Nephroprotection by Theophylline in Patients with Cisplatin Chemotherapy: A Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* , 16, 452-458.

Capizzi, R. (1999). Amifostine reduces the incidence of cumulative nephrotoxicity from cisplatin: laboratory and clinical aspects. *Semin Oncol* , 26, 72-81.

Cartin-Ceba, R., & al, e. (2012). Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Critical Care Research and Practice* .

Choudhury, D., & al, &. (2006). Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nature Clinical Practice Nephrology* , 2.

Dipiro, J., & al, e. (2010). *Pharmacotherapy - A pathophysiologic Approach (7ª Edição ed.)*. McGrawHill Medical.

Dong, G., & al, e. (2009). Inhibitors of histone deacetylases suppress cisplatin-induced p53 activation and apoptosis in renal tubular cells . *Am J Physiol Renal Physiol* , 298.

Drusano, G., & al, e. (2011). Optimization of Aminoglycoside Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 55, 2528-2531.

Ejaz, P., & al, e. (2004). NSAIDs and Kidney. *JAPI* , 52, 632-640.

El-Sayed, M., & al, e. (2008). Protective effect of captopril against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pak J Pharm Sci* , 21, 255-261.

Erdinc, M., & al, e. (2000). Potentiation of cisplatin-induced nephrotoxicity in rats by allopurinol. *Experimental and Toxicologic Pathology* , 52, 329-334.

Fauci, A., & al, e. (2008). Harrison's Principles of Internal Medicine (17^a Edição ed.). McGrawHill Professional.

Givens, M., & al, e. (2009). Renal complications in oncologic patients. *Emerg Med Clin North Am* , 27, 283-291.

Gonzales-Vitale, J., & al, e. (1978). Acute renal failure after cis-dichlorodiammineplatinum(II) and gentamicin-cephalothin therapies. *Cancer Treat Rep* , 62, 693-698.

Griffin, M., & al, e. (2000). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* , 15, 488-496.

Guo, X., & al, &. (2002). How to prevent, recognize and treat drug-induced nephrotoxicity. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* , 69 (4).

Jacobs, C., & al, e. (1978). 24-hour infusion of cis-platinum in head and neck cancers. *Cancer* , 42, 2135-2140.

Jameson, J. e. (2011). Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders. Lisbon: The McGraw-Hill Companies, Inc.

Kellum, J. e. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* , 2 (1), 1-138.

Khalil, P., & al, &. (2008). The Patient with Acute Kidney Injury. Primary Care: Clinics in Office Practice , 35 (2).

Kim, D., & al, e. (2011). SIRT1 activation by resveratrol ameliorates cisplatin-induced renal injury through deacetylation of p53 . *Am J Physiol Renal Physiol* , 301.

Lahoti, A., & al, e. (2010). Predictors and Outcome of Acute Kidney Injury in Patients With Acute Myelogenous Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Cancer*

Launay-Vacher, V., & al, e. (2008). Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol* , 61, 903-909.

Lehane, D., & al, e. (1979). The effect of diuretic pre-treatment on clinical, morphological and ultrastructural cis-platinum induced nephrotoxicity. *International Journal of Radiation Oncology* , 5, 1393-1399.

Lewington, A., & al, e. (2011). UK Renal Association. Obtido em 2013, de <http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/AcuteKidneyInjury.aspx>

Lynch, E., & al, e. (2005). Reduction of acute cisplatin ototoxicity and nephrotoxicity in rats by oral administration of allopurinol and ebselen . *Hearing Research* , 201, 81-89.

Mavros, M., & al, e. (2011). Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* , 251-259.

McPhee, S., & al, &. (2010). *Pathophysiology of Disease - An Introduction to Clinical Medicine* (6ª Edição ed.). McGrawHill.

Mechl, Z., & al, e. (1987). Comparative evaluation of two administration schedules of cis-dichlorodiammineplatinum (DDP) in ovarian and head and neck cancers: a CMEA chemotherapy group study. *Neoplasma* , 34, 37-43.

Mehta, R., & al, e. (2003). Acute Renal Failure definitions and classification: Time for change? *J Am Soc Nephrol* , 2178-2187.

Mehta, R., & al, e. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* .

Morgan, K., & al, e. (2012). The role of mannitol as a nephroprotectant in patients receiving cisplatin therapy. *Ann Pharmacother* , 46, 276-281.

Musu, M., & al, e. (2011). Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* , 15, 1461-1472.

Nagai, J., & al, e. (2004). Molecular Aspects of Renal Handling of Aminoglycosides and Strategies for Preventing the Nephrotoxicity. *Drug Metab. Pharmacokin.* , 19, 159-170.

Nature. (s.d.). Obtido em 10 de Dezembro de 2011, de <http://nature.com/>

Naughton, C. (2008). Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* , 78, 743-750.

Nolin, T., & al, &. (2010). Mechanisms of drug-induced nephrotoxicity (Vol. 196). *Handb Exp Pharmacol*.

Pabla, N., & al, e. (2008). Cisplatin Nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney International* , 73, 994-1007.

Perazella, M. (2010). Toxic Nephropathies: Core Curriculum 2010. *American Journal of Kidney Diseases* , 55 (2).

Porth, C. (2010). *Essentials of Pathophysiology* (8ª Edição ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

Prayle, A., & al, e. (2009). Side effects of aminoglycosides on the kidney, ear and balance in cystic fibrosis. *Thorax* , 65, 654-658.

Rougier, F., & al, e. (2003). Aminoglycoside Nephrotoxicity: Modeling, Simulation and Control. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 1010-1016.

Salem, P., & al, e. (1984). Cis-diamminedichloroplatinum (II) by 5-day continuous infusion. A new dose schedule with minimal toxicity. *Cancer* , 53, 837-840.

Santos, N., & al, e. (2012). Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Arch Toxicol* , 86, 1232-1250.

Santoso, J., & al, e. (2003). Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* , 52, 13-18.

Shahbazi, F., & al, e. (2012). Potential Renoprotective Effects of Silymarin Against Nephrotoxic Drugs: A Review of Literature. *J Pharm Pharmaceut Sci* , 15, 112-123.

Southwest, F. (s.d.). Obtido em 10 de Dezembro de 2011, de <http://faculty.southwest.tn.edu/>

Tamura, Y., & al, e. (2010). Effect of sodium thiosulfate on cisplatin removal after intra-arterial embolization with a lipiodol-platinum suspension for hepatocellular carcinoma. *Acta Radiol* , 51, 383-388.

Truven Health Analytics Inc. (s.d.). Micromedex Gateway. Obtido em 2013, de <http://www.thomsonhc.com/>

Walker, R., & al, e. (2012). *Clinical Pharmacy and Therapeutics* (5ª Edição ed.). Livingstone, Churchill.

Wein, A., & al, &. (2011). *Campbell-Wash Urology* (10ª Edição ed.). Elsevier Saunders.

Yao, X., & al, e. (2007). Cisplatin Nephrotoxicity: A Review. *The American Journal of the Medical Sciences* , 334 (2), 115-124.