



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CAROLINE FERREIRA DOS SANTOS

REVISÃO DA LITERATURA SOBRE A NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR
FÁRMACOS E PRINCIPAIS MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE
NEFROTÓXICOS UTILIZADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

RECIFE

2023

CAROLINE FERREIRA DOS SANTOS

**REVISÃO DA LITERATURA SOBRE A NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR
FÁRMACOS E PRINCIPAIS MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE
NEFROTÓXICOS UTILIZADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao departamento de Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal de
Pernambuco como requisito parcial para
obtenção do título de bacharel em farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Brandão

Coorientadora: Profa. Dra. Francisca Sueli
Monte Moreira

RECIFE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Santos, Caroline Ferreira dos.

Revisão da literatura sobre a nefrotoxicidade induzida por fármacos e principais medicamentos potencialmente nefrotóxicos utilizados em um hospital universitário / Caroline Ferreira dos Santos. - Recife, 2023.

63p : il., tab.

Orientador(a): Ricardo Brandão

Coorientador(a): Francisca Sueli Monte Moreira

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.

1. toxicidade renal. 2. fármacos nefrotóxicos. 3. interações medicamentosas. 4. nefropatias. I. Brandão, Ricardo. (Orientação). II. Moreira, Francisca Sueli Monte. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 19/09/2023.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br **RICARDO BRANDAO**
Data: 25/09/2023 13:47:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Ricardo Brandão
(Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br **ANDRESON FELIX DA CRUZ**
Data: 22/09/2023 12:08:24-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Andreson Félix Da Cruz
(Examinador)
Hospital das Clínicas - UFPE

Documento assinado digitalmente
gov.br **TIBERIO CEZAR DE SOUZA FIGUEIREDO**
Data: 22/09/2023 12:43:07-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Tibério Cézar de Souza Figueirêdo
(Examinador)
Hospital das Clínicas - UFPE

Profa. Dra. Jane Sheila Higino
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, por sua bondade e graça me sustentar e me capacitar durante toda essa jornada com saúde, determinação, força, sabedoria e coragem, os caminhos D'Ele trouxeram-me até aqui. Agradeço aos meus pais por todo suporte, compreensão, esforço, investimento de tempo e recursos. Por viverem essa experiência junto comigo, participando de todas as alegrias e desafios durante esse período, e por todo incentivo para que eu mantivesse o foco para concluir essa etapa da melhor maneira possível, apesar de todos os percalços. Essa vitória também é de vocês. À minha família, meus avós, tios e tias por participarem da minha vida sempre dando o apoio necessário, contribuindo e investindo na minha educação desde o início, vocês fazem parte desta vitória também. Agradeço aos meus amigos por tornarem essa fase mais leve e divertida, e as amizades construídas na universidade, por todos os aprendizados e companheirismo, pelo ambiente amistoso no qual convivemos, pelo apoio mútuo, medos e ansiedades compartilhadas durante todos esses anos, vocês tornaram essa jornada mais leve e prazerosa.

Agradeço, imensamente, ao querido professor Ricardo Brandão, por além de ser um magnífico professor, é uma pessoa incrível, o melhor orientador que poderia ter, obrigada por ter segurado em minha mão, sempre guiando e aconselhando, com tamanha maestria, paciência e sabedoria, em todos os passos para que este trabalho fosse realizado, agradeço também por todo tempo disponível, por ter tornado essa fase leve, sua dedicação, instruções e correções foram fundamentais para a criação, planejamento, desenvolvimento e conclusão desta pesquisa, todo mérito dela também é seu. Agradeço à querida professora Sueli Monte, referência na atuação da farmácia clínica/hospitalar, sua colaboração também foi fundamental para a finalização deste trabalho. Agradeço, ainda, aos demais professores, os quais tive o privilégio de aprender, conviver e por todo auxílio dado a mim durante todo o curso, todos os preceptores de estágios, pacientes, todos que compõe o departamento de ciências farmacêuticas, a UFPE e todas as pessoas que passaram por mim e contribuíram para minha formação profissional e crescimento pessoal durante todos esses anos da graduação, que com certeza já é uma parte fantástica da minha trajetória.

Seja forte e corajoso!
Não se apavore nem desanime,
pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.

Josué 1:9

RESUMO

Os rins constituem os principais órgãos responsáveis pela filtração e eliminação de substâncias, dentre as quais estão os medicamentos, compostos químicos que possuem a finalidade de atuar em sítios específicos a fim de reduzir e combater doenças. Porém esses mesmos fármacos, em sua maioria, possuem elevados riscos de causarem nefrotoxicidade, ou seja, um efeito adverso, presente em até 60% dos pacientes hospitalizados. Além disso, a nefrotoxicidade induzida por fármacos possui fatores relacionados com a idade, pois idosos, devido ao processo de envelhecimento e uso de diversos medicamentos, possuem alterações nos processos de farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, com influência na capacidade de metabolização e excreção. Ainda, há mais suscetibilidade à interações medicamentosas que necessitam de monitorização. Doenças como diabetes, hipertensão e neoplasias favorecem os efeitos da nefrotoxicidade e podem aumentar o risco de morte por doenças renais, considerada a quinta maior causa de óbitos no mundo até 2040 segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diante disso, este trabalho teve o objetivo de realizar uma revisão da literatura acerca de quais medicamentos induzem nefrotoxicidade, os mecanismos de ação que causam nefropatias, as suas possíveis interações medicamentosas e as formas de monitorização mais usadas. Além de realizar um levantamento dos principais medicamentos nefrotóxicos padronizados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, a fim de conscientizar sobre o uso destes medicamentos, diante da gravidade das doenças renais. Verificou-se, a partir desta pesquisa, que a nefrotoxicidade está mais relacionada ao uso de antibióticos, e que os mecanismos que causam nefropatia não são totalmente elucidados. E as interações medicamentosas associadas ao agravo das nefropatias são do tipo farmacodinâmica. Ainda, mostrou-se necessária a monitorização frequente dos pacientes em uso de fármacos nefrotóxicos. O levantamento realizado apresentou os antimicrobianos como a classe mais nefrotóxica usada. Apontou-se também o papel fundamental do farmacêutico clínico no cuidado relacionado à nefrotoxicidade causada por medicamentos.

Palavras-chave: toxicidade renal; fármacos nefrotóxicos; interações medicamentosas; nefropatias.

ABSTRACT

The kidneys are the main organs responsible for filtering and eliminating substances, including drugs, which are chemical compounds designed to act on specific sites in order to reduce and combat disease. However, most of these drugs have a high risk of causing nephrotoxicity, an adverse effect present in up to 60% of hospitalized patients. In addition, drug-induced nephrotoxicity has age-related factors, since the elderly, due to the aging process and the use of various medications, have changes in the pharmacokinetic and pharmacodynamic processes of drugs, with an influence on their ability to metabolize and excrete them. They are also more susceptible to drug interactions which require monitoring. Diseases such as diabetes, hypertension and neoplasms favor the effects of nephrotoxicity and can increase the risk of death from kidney disease, considered the fifth leading cause of death worldwide by 2040 according to the Brazilian Society of Nephrology. In view of this, the aim of this study was to review the literature on which drugs induce nephrotoxicity, the mechanisms of action that cause nephropathy, their possible drug interactions and the most commonly used forms of monitoring. In addition to carrying out a survey of the main nephrotoxic drugs standardized at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco,

Keywords: renal toxicity; nephrotoxic drugs; drug interactions; nephropathies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos pesquisados.....	31
Figura 2: Gráfico dos principais medicamentos nefrotóxicos do HC/UFPE.....	48

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Resumo dos estudos incluídos na revisão de literatura.....32

Tabela 1: Principais medicamentos potencialmente nefrotóxicos no

HC/UFPE.....48

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ADH: Hormônio Anti Diurético
AINES: Anti inflamatórios Não Esteroidais
ATP: Adenosina Trifosfato
ATR: Acidose Tubular Renal
DRC: Doença Renal Crônica
GNMP: Glomerulonefrite membranoproliferativa
GNA: Glomerulonefrite Aguda
HA: Hipertensão Arterial
HC: Hospital das Clínicas
IECA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC: Índice de Massa Corporal
IMs: Interações Medicamentosas
IRA: Injúria Renal Aguda
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
MS: Ministério da Saúde
NIA: Nefrite Intersticial Aguda
NIG: Nefrite Intersticial Granulomatosa
PA: Pressão Arterial
PBP: Penicillin Binding Protein
pH: Potencial Hidrogeniônico
SBN: Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUS: Sistema Único de Saúde
TFG: Taxa de Filtração Glomerular
TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada
UFPE: Universidade Federal de Pernambuco
UTI: Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 O rim	13
2.2 Fisiologia renal	14
2.3 Nefropatias	17
2.3.1 Principais nefropatias	17
2.3.2 Principais fatores de risco para nefropatias	20
2.3.3 Principais medicamentos associados à nefropatias	22
2.4 Marcadores renais	23
3. OBJETIVOS	27
3.1 Objetivo Geral	27
3.2 Objetivos Específicos	27
4 . METODOLOGIA	28
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1 Principais fármacos nefrotóxicos	36
5.2 Principais mecanismos de ação dos fármacos nefrotóxicos	37
5.3 Principais interações medicamentosas que causam nefropatias	43
5.4 Formas de monitorização laboratorial de nefropatias	45
5.5 Levantamento dos fármacos com potencial nefrotóxico em um hospital universitário	47
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
REFERÊNCIAS	55

1. INTRODUÇÃO

O metabolismo do organismo é regulado pelo equilíbrio entre diversos sistemas fisiológicos dentre eles está o renal. Os néfrons, as unidades funcionais dos rins, são responsáveis pela formação de urina e filtração de toxinas, sangue e metabólitos (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2023). É essencial manter o pleno funcionamento do sistema renal com alimentação balanceada com baixo teor de sódio, e a ingestão de água adequada, podendo a quantidade ideal variar segundo algumas condições específicas como peso corporal e fatores sociais (Yamanda et al., 2022). Porém os rins são expostos a deteriorações progressivas as quais alteram o funcionamento renal devido ao efeito adverso da nefrotoxicidade de alguns fármacos, além de doenças crônicas como diabetes, hipertensão e neoplasias, e também por receber aproximadamente 25% do débito cardíaco e elevado fluxo plasmático que dificultam a excreção dos fármacos em situações patológicas (Martins et al., 2022). Assim, se torna necessário na prática clínica, o cuidado à saúde renal, por meio de ferramentas como os biomarcadores renais, haja vista que os danos nos rins apenas irão apresentar algum sinal ou sintoma quando já há uma deterioração de 50% a 70% das funções renais (Dusse, 2016).

Segundo Awdishu e Mehta (2017) as nefropatias são lesões que podem ocorrer por meio de diversas manifestações como tubulopatias, glomerulopatias, e em casos mais graves, como injúria renal aguda (IRA) e doença renal crônica (DRC), sendo potencialmente induzidas por fármacos. Conforme pesquisa da Organização Internacional World Kidney Day, em 2022, 10% da população mundial possui doença renal crônica. Ainda, de acordo com o Ministério da Saúde em 2022, o Brasil possui mais de dez milhões de pessoas com doenças renais, as quais geram custos financeiros para o setor público de saúde devido a necessidade contínua de acompanhamento médico e muitas vezes de internações hospitalares, tratamentos invasivos como hemodiálise e transplante renal, tais dados indicam a gravidade deste cenário e a importância dos estudos sobre a nefrotoxicidade por medicamentos.

De acordo com Martins et al. (2022) a frequência de nefrotoxicidade induzida por fármacos está entre 14 a 26% na população adulta. Os mecanismos deste efeito adverso são variados de acordo com o medicamento administrado, tempo de tratamento, bem como pode se manifestar de modo diferente de um paciente para

outro. Neste cenário, o quadro de nefrotoxicidade provocada por medicamentos pode acometer grupos de riscos específicos como idosos e isso requer maior atenção, devido a polifarmácia, ou seja, uso concomitante de cinco ou mais medicamentos, por esses indivíduos, pois de acordo com o potencial nefrotóxico das drogas, pode haver surgimento e/ou agravamento das lesões renais e consequente aumento da mortalidade (Ciraque et al., 2022).

Diante disso, este trabalho tem como objetivos especificar os principais fármacos nefrotóxicos descritos na literatura, seus respectivos mecanismos de ações, possíveis interações medicamentosas que potencializam as nefropatias, avaliar as formas de monitorização das nefropatias, além de realizar um levantamento dos principais fármacos com potencial de nefrotoxicidade padronizados no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco, a fim de informar sobre os riscos da nefrotoxicidade dos medicamentos e auxiliar a atuação do farmacêutico clínico na equipe multiprofissional, para que este possa realizar ações que visem reduzir os efeitos da nefrotoxicidade induzida por medicamentos, garantindo um tratamento eficaz e seguro com impacto na qualidade da assistência aos pacientes..

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O RIM

O sistema renal é um dos principais complexos funcionais do organismo humano, formado pelos rins, ureteres, uretra e bexiga, sendo responsável pelo controle do volume e da composição dos fluidos corporais humanos. Além de filtrar o sangue, eletrólitos e toxinas, é responsável, ainda, pela excreção de metabólitos, água e medicamentos por meio da urina, para assim manter o equilíbrio eletrolítico do organismo (Aires, 2012). O corpo humano possui dois rins, os quais são os principais órgãos desse sistema, com borda convexa e côncava, eles estão presentes na região da parede posterior do abdome e é formado pelo hilo renal, artéria e veia renal, córtex e medula, pirâmides, papila e pelve renal, cálice menor e maior (Haddad et al., 2023).

Cada rim mede aproximadamente de 10 a 13 cm em um adulto e possui peso aproximado de 120 a 180g, e acima deles estão as glândulas adrenais, responsáveis pelo controle dos hormônios reguladores, como o antidiurético (ADH), além disso eles recebem cerca de 1,2 litros de sangue por minuto, e atuam em sintonia com outros sistemas como o cardiovascular e o metabolismo ósseo, participando da regulação dos níveis da pressão arterial, do cálcio e fósforo, no sangue, por exemplo (SBN, 2023).

Ainda, os rins possuem milhares de néfrons, sua unidade funcional, eles são formados pelo corpúsculo renal e uma estrutura tubular composta de túbulos renais, o distal, o proximal, a alça de henle e o ducto coletor, que trabalham conjuntamente para promover reabsorção hídrica, de sais minerais e da produção de urina. Essas regiões também são propensas a nefrotoxicidade por medicamentos que podem desenvolver as nefropatias (Ogobuiro et.al., 2022).

2.2 FISILOGIA RENAL

Para manter a homeostasia do organismo, a partir dos néfrons, o sistema renal se utiliza de vários mecanismos fisiológicos que vão desde a filtração, reabsorção, secreção, à formação da urina e excreção (Guyton, 2011). O início da filtração do plasma sanguíneo ocorre a partir da porção inicial do néfron denominada de glomérulo, que está envolvida pela cápsula de Bowman. Já em relação ao suprimento sanguíneo, as arteríolas aferentes serão as responsáveis por fornecer sangue ao glomérulo, uma vez que as arteríolas eferentes saem dele (Radi, 2019).

Devido a função filtradora dos rins é necessário que os mesmos possuam uma barreira fisiológica para filtrar apenas o que seja necessário, como água, glicose, aminoácidos e eletrólitos, por exemplo, por isso esse mecanismo é também importante para estabelecer limites entre o que é fisiológico e o que é patológico, porque em situações onde substâncias que não deveriam ser filtradas passam pela barreira fenestrada, presente no endotélio do glomérulo renal, indicará dano renal. Essa barreira é formada pela associação da membrana basal das células endoteliais dos glomérulos e a membrana basal dos podócitos, região onde é separado o sangue filtrado do exterior (Berne & Levy, 2009). Além disso, este mecanismo de filtração é altamente seletivo e diversos fatores influenciam como o peso molecular dos compostos, os quais se forem superiores a 5500 daltons não serão filtrados. A carga iônica é também outro fator de influência, uma vez que estruturas da barreira fenestrada apresentam carga negativa e, conseqüentemente, irão atrair-se por compostos de cargas positivas como a água, dessa forma esses irão compor o líquido filtrado enquanto os compostos de carga negativa ficarão retidos, a exemplo da glicose (Harrison, 2008).

Essa filtração glomerular é feita de forma passiva, onde a pressão hidrostática facilita a passagem do fluido e dos solutos pela membrana sem o gasto de energia. Dentro dos capilares, há uma força interna e externa as quais determinam a quantidade de água e solutos que atravessam a membrana filtrante. As principais pressões nesse processo são a hidrostática e a coloidosmótica, a primeira é a principal, com uma pressão de 55 mmHg, enquanto a segunda está presente no espaço capsular do glomérulo, porém esta se torna zero pois as proteínas, que geram uma pressão, não estão presentes na região capsular, exceto quando em

casos de patologias renais como a doença renal crônica. Em conjunto, essas forças dentro dos capilares glomerulares irão anular o potencial de filtração da pressão hidrostática e criar uma pressão líquida de filtração que será essencial na taxa de filtração glomerular (TFG) (Ogobuiro et al., 2022). A TFG constitui-se como uma medida de eliminação de substâncias filtrantes de forma livre no glomérulo renal as quais não sofrem reabsorção ou secreção tubular, e por isso é um parâmetro importante na avaliação da função renal, pois em doenças como a injúria renal, essa taxa pode se apresentar reduzida, determinando o grau de gravidade da lesão renal (Brito et al., 2016).

Já o processo de reabsorção renal acontece nos túbulos renais, composto pelos túbulos contorcido proximal, alça de Henle, túbulo contorcido distal e ductos coletores. Eles possuem funções distintas e as células que os revestem absorverão a água, eletrólitos e nutrientes como glicose e aminoácidos para o sangue. O túbulo contorcido proximal é o que mais possui capacidade de absorção, capaz de absorver toda a glicose e aminoácidos, em condições normais, e 65% de sódio e água. Essa reabsorção de sódio acontece por meio do transporte ativo através da bomba de sódio e potássio, com gasto de energia em forma de ATP (Adenosina Trifosfato), já a reabsorção de água acontece por osmose, passagem do líquido de um meio menos concentrado (hipotônico) para um meio mais concentrado (hipertônico). Há ainda, no túbulo contorcido proximal, a reabsorção de solutos lipossolúveis por meio de difusão passiva através do gradiente de concentração da reabsorção de água. A ureia, um dos principais marcadores da função renal, produzida a partir da conversão da amônia, também é reabsorvida nessa porção inicial dos túbulos renais (Ogobuiro et al., 2022).

Os líquidos não reabsorvidos serão enviados para região da alça de Henle, a qual é subdividida em ramo ascendente e descendente, onde o segundo realiza a reabsorção de água, processo o qual apenas é possível pela presença de aquaporinas, proteínas essenciais para o transporte de moléculas de água pela membrana dos túbulos renais, e não há reabsorção de solutos nesta região. Já no ramo ascendente o sódio se movimenta de forma passiva a favor do gradiente de concentração onde há também reabsorção de potássio e cloretos (Berne & Levy, 2009). A região do túbulo contorcido distal promove a reabsorção por meio do transporte ativo, sendo regulado pelo hormônio aldosterona, produzido pelo córtex

da glândula adrenal, além disso, ocorre reabsorção de cálcio de forma passiva (Guyton, 2011).

A secreção tubular é o mecanismo de transporte ativo realizado que tem como função eliminar substâncias as quais por algum motivo não foram reabsorvidas de maneira satisfatória, como creatinina e íons hidrogênio. No caso de elevado pH (Potencial Hidrogeniônico), ocorre a secreção dos íons hidrogênio, e em caso da da basicidade corporal, há redução dos íons hidrogênio. Além disso, quando o pH está elevado ocorre reabsorção de íons cloreto e liberação de ácido carbônico. Nesta fase, ocorre, ainda, a secreção de creatinina, ureia, amônia e medicamentos para posteriormente serem excretados (Ogobuiro et al., 2022).

Após a reabsorção e secreção, inicia-se a fase de excreção que acontece na porção dos ductos coletores através do transporte ativo pela bomba de Na^+/K^+ e canais regulados pela aldosterona. A partir desse segmento, o produto final formado, a urina, será encaminhado para os ureteres, posteriormente para a bexiga para ser armazenado e no processo de micção será levada para uretra para ser excretada (Guyton, 2011).

2.3 NEFROPATIAS

O uso de medicamentos, o processo de envelhecimento natural e doenças crônicas a exemplo da hipertensão, neoplasias e diabetes, tornam os rins mais propensos a desenvolverem patologias denominadas nefropatias (Dorchety et al., 2019), a serem detalhadas abaixo:

2.3.1 PRINCIPAIS NEFROPATIAS

Dentre as patologias que acometem os rins, associadas à senescência e ao uso de medicamentos estão as glomerulopatias, tubulopatias, síndrome nefrótica, Doença Renal Crônica (DRC) e Injúria Renal Aguda (IRA). Dentre as glomerulopatias, a nefrite corresponde a uma inflamação dos glomérulos renais afetando sua capacidade de filtração de resíduos e toxinas (O'brien, 2022). A nefrite intersticial aguda (NIA) é uma das nefropatias mais comuns, sendo identificada pelo edema do tecido renal e processo inflamatório dos túbulos renais, resultando em um súbito decaimento da filtração renal. Quando há uma perda lenta e progressiva da filtração renal ao longo do tempo, caracteriza-se a nefrite intersticial crônica, ambas podendo estarem associadas ao uso de medicamentos nefrotóxicos (Campos, 2022).

Já a glomerulonefrite é um tipo de glomerulopatia a qual é determinada também por uma inflamação dos glomérulos podendo ser de origem primária quando atinge somente os rins, ou de origem secundária quando é associada com outro tipo de doença como diabetes, por exemplo. A glomerulonefrite aguda (GNA) pode ocorrer após infecções estreptocócicas, acometendo principalmente crianças na primeira infância, e pode ocorrer por motivos não infecciosos como no caso da glomerulonefrite membranoproliferativa (GMNP), causada pela deposição de imunocomplexos em doenças sistêmicas como o lúpus eritematoso sistêmico. Neste caso, as principais manifestações clínicas e laboratoriais são insidiosas, muitas vezes assintomática, e pode surgir edema tecidual, devido a retenção de líquidos e há, ainda, a presença de oligúria e hematúria (O'brien, 2021). A síndrome nefrótica, de acordo com o protocolo clínico do Ministério da Saúde (MS), é outro tipo de patologia que acomete os glomérulos, caracterizada por intensa proteinúria, edema e dislipidemia, podendo ser a principal origem a partir de outras doenças como diabetes mellitus e a GMNP, acometendo majoritariamente, nesses casos, adultos.

As tubulopatias são doenças as quais acometem as diferentes regiões dos túbulos renais, podem ter origem hereditária ou não, agravadas pelo uso de medicamentos nefrotóxicos e constituem um problema grave quando não há tratamento adequado, devido ao intenso distúrbio hidroeletrolítico e metabólico. Dois dos principais exemplos de tubulopatias são a acidose tubular renal proximal (ATR) e a síndrome de Fanconi. A ATR é caracterizada quando os túbulos renais não conseguem reabsorver de forma eficiente o bicarbonato do túbulo proximal gerando assim uma acidose metabólica, devido a perda excessiva do bicarbonato. A síndrome de Fanconi, é caracterizada pela disfunção dos transportadores dos túbulos renais os quais podem ocasionar além da ATR, glicosúria, poliúria, proteinúria e fosfatúria (Soeiro et al., 2015).

A necrose tubular aguda, representa também uma das principais tubulopatias, estando associada a dilatação e destruição das células tubulares pelos radicais livres de oxigênio, formados pela redução na produção de ATP. Pode ser originada a partir de patologias isquêmicas como trombose e doenças dos vasos renais, bem como pode ter origem de forma nefrótica a partir de danos direto aos túbulos por medicamentos e hipersensibilidade a eles (O'brien, 2021).

A DRC, por sua vez, é caracterizada por uma perda progressiva da taxa de filtração glomerular, inferior a 60 ml/min/1,73 m² por um período de três meses ou mais, e lesão renal a qual pode ser justificada pela perda contínua dos néfrons e ao agravamento das nefropatias citadas acima. É considerada, ainda, um problema de saúde pública global devido a sua elevada morbidade e mortalidade, onde estima-se que 10% da população mundial sofre com algum estágio da DRC e 1,2 milhões de mortes por ano são ocasionadas por ela, além disso, promove elevados custos financeiros aos sistemas de saúde (Alfano et al., 2020; Neuen et al., 2023). Seu grau de gravidade, de acordo com a TFG, segundo a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) em 2023, está classificado em:

- a) **Estágio 1:** Quando a TFG encontra-se entre 90 mL/min com danos renais, filtração normal, assintomática mas com risco de evolução se não houver tratamento dos fatores de risco
- b) **Estágio 2:** Quando a TFG está entre 60 a 89 mL/min, com comprometimento leve da função renal, podendo surgir pelo processo de envelhecimento. Geralmente ainda, assintomático

- c) **Estágio 3:** Quando a TFG está entre 30 a 59 mL/min, com surgimento de sintomas como anemia e doença óssea, sendo recomendado início do tratamento conservador e controlar os fatores de risco
- d) **Estágio 4:** Quando a TFG está entre 15 a 29 mL/min tendo uma redução brusca, considerando um quadro pré-dialítico sendo necessário manutenção do tratamento conservador e preparo para substituição renal
- e) **Estágio 5:** Quando a TFG está < 15 mL/min, sendo caracterizada pela perda de peso, anemia e acúmulo de líquidos. Há falência renal, sendo necessário substituição renal

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), a Injúria renal aguda constitui a perda rápida da capacidade de filtração dos rins, ocasionada também pelo agravamento das injúrias glomerulares, tubulares e uso de medicamentos, que podem alterar o equilíbrio químico do sangue, sendo responsável por uma taxa de 70% de mortalidade (Barcellos et al., 2019). Segundo Ponce et al. (2020), a maior incidência de IRA está relacionada com pacientes idosos hospitalizados em unidade de terapia intensiva, pois eles possuem mais fatores de risco como doenças metabólicas e cardiovasculares e uso da polifarmácia, que consiste no uso de cinco ou mais medicamentos concomitantemente. A evolução dessa patologia é caracterizada pelas concentrações elevadas de creatinina sérica e o débito urinário que estabelecem relação com o funcionamento renal. De acordo com a KDIGO (2012), a injúria renal aguda pode ter os seguintes estágios:

Estágio 1: Com aumento da creatinina em até 1,5 - 1,9 vezes a linha de base ou $\geq 0,3$ mg/dl e o débito urinário entre $<0,5$ ml/kg/h por 6-12h

Estágio 2: Com aumento da creatinina entre 2,0-2,9 vezes a linha de base e o débito urinário entre $<0,5$ ml/kg/h por ≥ 12 h.

Estágio 3: Com aumento da creatinina $\geq 4,0$ mg/dl, em pacientes <18 anos uma queda na TFG de 35 ml/min e débito urinário de $<0,3$ ml/kg/h por ≥ 24 h ou anúria por ≥ 12 h. Sendo necessário a substituição renal.

Ainda, pode ser classificada em IRA pré renal, em casos de choque séptico, insuficiência cardíaca e uso de anti inflamatórios não esteroidais (AINES), IRA renal causada por lesão aguda por glomerulonefrites e nefrite intersticial aguda e IRA pós renal quando ocorre determinadas obstruções do trato urinário devido à cálculos renais e doença da próstata, por exemplo (Basso et al., 2018). Segundo a SBN, os principais sinais da IRA são observados a partir da oligúria, sonolência, edema em

membros inferiores e fadiga. No caso da DRC, os rins perdem suas funções sendo necessário a intervenção de métodos invasivos como a hemodiálise e transplante renal, pois uma vez instalada, o quadro torna-se irreversível, podendo atingir também o estágio terminal quando os rins não controlam mais o equilíbrio osmótico interno do organismo, sendo esse quadro incompatível com a vida (Alves, 2011).

2.3.2 PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA NEFROPATIAS

No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, o aumento contínuo de doenças renais se deve principalmente à prevalência dos fatores de risco como a hipertensão arterial (HA) e o diabetes, duas das patologias mais associadas às nefropatias. A polifarmácia também corresponde a um fator de risco para doenças renais, de acordo com Lemos et al. (2023), 52% dos idosos são polimedicados. Segundo a pesquisa realizada pela Secretaria de Vigilância em Saúde, em 2021, no país, os índices de hipertensos adultos eram em torno de 26,3%, já em relação à diabetes o Ministério da Saúde indica que 6,9% da população nacional convive com a doença. Esse cenário é devido ao estilo de vida, maus hábitos alimentares e à falta da prática de atividade física por parte dos brasileiros. Além disso, essa associação com doenças renais se deve ao fato de que o rim é responsável pelo controle da pressão arterial, sendo eles sobrecarregados pela alteração dos níveis pressóricos. Já o diabetes é responsável por danificar de forma progressiva os vasos sanguíneos dos rins, os quais não conseguem realizar a filtração do sangue de maneira eficiente (Silva, 2021) .

Segundo Leite et al., (2020), os elevados níveis da pressão arterial contribui para risco iminente de doenças renais crônicas uma vez que o rim não consegue realizar a filtração do sangue, água e eletrólitos de forma eficaz, contribuindo para o aumento do débito cardíaco e edema generalizado. Além disso, a doença renal, individualmente, reduz o funcionamento renal devido a vasoconstrição dos vasos sanguíneos dos rins, que determinam o aumento da pressão arterial.

Já no diabetes, de acordo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, a nefropatia diabética é um tipo de complicação renal que acomete cerca de 10 a 40% dos indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2, representando a principal causa da doença renal em estágio terminal, afetando a estrutura e funcionalidade dos rins. E o início da nefropatia diabética geralmente acomete pacientes cujo quadro de diabetes já está instalado entre 10 a 20 anos, e não há controle dos níveis glicêmicos. No entanto, a exposição ao diabetes não pode ser considerado o único fator necessário para o desenvolvimento da nefropatia, pois pacientes cujo níveis glicêmicos estão sendo controlados, juntamente com fatores como dieta e pressão arterial, dificilmente irão progredir para um quadro de nefropatia. Essa complicação é caracterizada por danos microvasculares os quais lesam, progressivamente, o tecido

renal prejudicando sua funcionalidade. Os mecanismos envolvidos na nefropatia diabética estão relacionados com a proliferação da membrana basal dos néfrons, dessa forma há uma hiperfiltração e aumento da taxa filtração glomerular resultando na progressiva perda da função renal. Há ainda, alterações no endotélio mesangial que resulta em uma disfunção na barreira glomerular e dos poros da membrana, a qual prejudicará a seletividade de proteínas na filtração, pelo aumento da pressão glomerular e redução da eletronegatividade, dessa forma diversas proteínas serão filtradas e ocorre elevação da depuração delas, estabelecendo-se intensa proteinúria (Salgado, 2003).

Segundo (Azevedo et. al., 2022) a nefropatia diabética pode ser classificada em quatro estágios principais de acordo com os níveis de albumina e filtração glomerular, a saber:

Estágio 1: É caracterizado por uma hiperfiltração com aumento da TFG e do clearance de creatinina, porém com níveis normais de albumina. É bastante importante se detectar a presença de nefropatia nesse estágio para melhor manejo e prognóstico principalmente com o controle glicêmico.

Estágio 2: É marcado pela presença de uma microalbuminúria, com uma nefropatia incipiente, sendo a excreção urinária de albumina em níveis entre 20-200 µg/min ou 30-300 mg/24h. A TFG está em níveis normais com declínio quando a albumina alcança níveis > 70 ug/min

Estágio 3: Irá ocorrer um quadro de proteinúria onde a excreção de albumina excede 200 ug/min ou 400 ug/24h, e a taxa de filtração glomerular reduz de forma significativa e há elevação da pressão arterial.

Estágio 4: Conhecido também como nefropatia terminal, é caracterizado por uma insuficiência renal crônica onde o rim não consegue mais filtrar o sangue de forma normal e há presença de muitas proteínas na urina, sendo necessário a realização de hemodiálise e transplante renal.

A obesidade, corresponde também a um outro fator de risco para doenças renais. De acordo com dados do Ministério da Saúde em 2022, cerca de 6,7 milhões de brasileiros sofrem com a obesidade, caracterizada pela variação do índice de massa corporal (IMC) maior que 30 kg/m². Esse quadro metabólico favorece a alterações renais de modo que haja aumento da reabsorção tubular renal e compressão dos rins pela quantidade de gordura visceral. Pode haver também uma exacerbada filtração glomerular devido ao aumento da pressão sanguínea, o

que reduz consideravelmente a TFG. Mecanismos como o processo inflamatório gerado pelo acúmulo de adipócitos, as células de gordura, e o aumento do metabolismo dos lipídios, bem como o aumento da excreção de albumina, favorecem a liberação de substâncias tóxicas como produtos da peroxidação lipídica que induzem a ativação de substâncias pró inflamatórias, a qual induz a apoptose, fibrose e acúmulo irreversível de matriz extracelular nos tecidos renais, prejudicando seu funcionamento (Silva Junior et al., 2017).

2.3.3 PRINCIPAIS MEDICAMENTOS ASSOCIADOS À NEFROPATIAS

Os rins são propensos a sofrerem danos devido ao uso de medicamentos, idosos e pacientes com nefropatia estão mais sujeitos a danos relacionados a uso de polifarmácia e multimorbidades como as citadas anteriormente. O uso de fármacos nefrotóxicos em médio e longo prazo podem levar a danos reversíveis ou irreversíveis aos rins, o que corrobora para a redução da função renal (Lange, 2011).

As nefropatias podem alterar a capacidade de metabolização e excreção renal dos medicamentos, e os principais medicamentos mais associados ao risco de nefropatias são antibióticos, antineoplásicos, anti-hipertensivos, além de antiinflamatórios não esteroidais (AINES) e analgésicos. Estes últimos merecem atenção, pois muitos são isentos de prescrição médica, sendo acessível à população, e devido a prática da automedicação, pode trazer sérios riscos à saúde, principalmente dos rins, ao fazer uso indiscriminado desses sem orientação profissional (Morales, 2010).

2.4 MARCADORES RENAIIS

Os marcadores do funcionamento e lesões renais são peças fundamentais para o desenvolvimento do diagnóstico de patologias renais ou a comprovação do comportamento ideal desempenhado pelos rins (Sodré et al., 2007). Dentre esses estão a taxa de filtração glomerular (TFG), ureia, creatinina, cistatina C e proteinúria. Embora mudanças nos níveis desses indiquem tardiamente o dano renal, uma vez que as lesões e funções renais têm início insidioso e laboratorialmente podem-se mostrar em normalidade ou alteradas devido aos fatores de risco supracitados ou fatores como dieta e atividade física, é essencial para o paciente estar atento e realizar a dosagem desses marcadores, quando solicitado clinicamente, para auxiliar no diagnóstico de doenças renais (SBN, 2013).

A ureia constitui um metabólito nitrogenado, originado da degradação de proteínas no organismo, e possui eliminação pelos rins em cerca de 90%, podendo ser livremente filtrada pelo glomérulo. Entretanto, como um parâmetro bioquímico usado na prática clínica de atenção renal, de forma individual, ela não apresenta especificidade para detecção de falhas das funções dos rins, uma vez que cerca de 40 a 70% da ureia retorna para o plasma sanguíneo, subestimando assim a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). Outra deficiência deste marcador, é que a ureia pode ter seus valores plasmáticos distintos no organismo devido a condições relacionadas à dieta rica em proteínas e a sua taxa produzida pelos hepatócitos, por exemplo. O recomendado é dosar a ureia juntamente com a dosagem sérica da creatinina, que quando estão elevadas pode indicar lesão renal, todavia, os níveis séricos de ureia alteram-se de modo precoce comparado a creatinina em casos de danos renais (Dusse et al., 2016). Em níveis normais seguem o padrão de 10 a 45 mg/dL de sangue em adultos (Andrade et al., 2017).

A creatinina, por sua vez, é um marcador renal resultante do metabolismo da creatina realizada no músculo esquelético, sendo sua produção músculo-dependente. No rim, ela é filtrada sem dificuldades pelo glomérulo, não sendo reabsorvida nem metabolizada pelos rins, é também secretada em quantidades mínimas. Ainda que não seja de maneira constante, é capaz de superestimar a taxa de filtração glomerular estimada, podendo ser medida por meio do sangue ou da urina de 24 horas. Para uma melhor avaliação da função renal recomenda-se a medida de creatinina em urina de 24 horas, uma vez que a

medida plasmática da mesma pode ser produto de outros fatores como massa muscular e dieta, porém este marcador possui alguns pontos negativos como erros no horário da coleta que influenciam no volume coletado (Dusse et al., 2016).

A proteinúria, ou seja, a presença de proteínas na urina, corresponde também a um marcador de lesão renal, pois em situações de homeostase não é comum a presença de proteínas na urina. Porém, a proteinúria não é exclusiva do dano renal, uma vez que situações como o exercício físico podem aumentar o fluxo sanguíneo renal, elevando a quantidade de proteínas na urina (Maddukuri, 2022). Quando possuem um peso molecular inferior a 60 kDa, as proteínas são filtradas livremente pelos glomérulos e reabsorvidas pelos túbulos proximais. Em dosagem de proteínas totais na urina os valores correspondem a aproximadamente de 20 mg a 150 mg/dia, sendo a albumina, a mais abundante no organismo, a mais presente (Dusse et al., 2016).

Quando há índices elevados de proteinúria pode ser indicativo a presença de algum dano renal, dessa forma os mecanismos os quais apresentam proteínas na urina devido à uma lesão renal são: Danos glomerulares e tubulares. Na presença de nefropatias as quais causam danos glomerulares as principais proteínas presentes além da albumina, são também as imunoglobulinas e alfa-2-macroglobulina, de maiores pesos moleculares, indicando assim, que a permeabilidade dos glomérulos está ineficiente permitindo a passagem dessas para o filtrado (SBN, 2023).

De acordo com o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para síndrome nefrótica do Ministério da Saúde, proteínas totais acima de 3,0 g/dia podem representar dano renal, bem como as dosagens séricas de albumina abaixo de 3,5 g/dL representam um quadro de hipoalbuminemia que indica a perda de albumina pela urina. Em amostras de urina de 24h os valores normais para albumina são considerados abaixo de 30 mg/g (Alves, 2004). Para a alfa-2-macroglobulina, existem os valores de referência em torno de 130,0 a 300,0 mg/dL, podendo divergir de laboratório para outro, estando elevada em danos renais glomerulares (Fleury, 2023).

Todavia, as proteínas de baixo peso molecular passam pelo glomérulo e em condições normais são reabsorvidas nos túbulos, no entanto, quando há danos tubulares, essa reabsorção é prejudicada, neste caso as principais proteínas encontradas são a cistatina C e a B2-microglobulina (Dusse et al., 2016). Esta última

deve estar a níveis baixos no sangue e elevados na urina, de 12 a 24 horas, para caracterizar dano tubular. E os seus valores de referência podem variar de acordo com o laboratório de análise, estando em normalidade em até 0,25 mg/L em amostras de urina e no soro os valores de referência devem estar entre 0,8 – 2,4 mg/L para pacientes menores de 60 anos de idade e menor ou igual a 3,0 mg/L em maiores de 60 anos (Fleury, 2023).

Em relação a cistatina C, ela é uma proteína a qual inibe a cisteína, um tipo de aminoácido que participa da formação de tecidos, enzimas e hormônios no organismo, possui baixo peso molecular e por isso é filtrada de forma fácil pelos glomérulos, após isso, sofre reabsorção, porém é degradada a nível tubular, não retornando à circulação. Desta forma, o aumento no sangue indica baixa filtração glomerular, quando esta proteína está aumentada na urina, indica lesão tubular, já que possui baixo peso molecular e é praticamente totalmente reabsorvida. Os valores de referência para cistatina C correspondem de 0,37 a 0,91mg/L mas independe de fatores como sexo e idade, e ainda, sua análise é pouco realizada devido a elevados custos financeiros (Gabriel et al., 2011; Porto et al., 2015).

A TFG constitui uma ferramenta importante pois pode avaliar melhor a função renal, é bastante utilizada em hospitais para detectar e avaliar nefropatias. Na prática clínica existem parâmetros específicos essenciais para determinar a TFG tais como: depuração da creatinina, depuração da inulina e o cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), esta última pode ser realizada a partir de fórmulas matemáticas específicas (Brito et al., 2016). A depuração da creatinina urinária sempre foi importante para detectar danos renais, porém segundo Dusse et al. (2016) e Dalton (2011), aproximadamente 25% dessa depuração é devido ao processo de secreção tubular, sendo mais significativa para o dano renal quando há também redução da TFG, neste caso este marcador eleva-se quando há 50 % de redução da função renal. Já a inulina, um polímero de frutose, é considerada padrão ouro para medição da TFG pois ela corresponde aos critérios importantes como ser filtrada pelos glomérulos, não ser sintetizada, metabolizada, reabsorvida ou secretada pelos túbulos renais e não sofrer interferências fisiológicas, porém é um marcador exógeno, ou seja, necessita ser administrado via endovenosa no paciente, além de elevados custos de técnica laboratorial, o que dificulta seu uso na rotina clínica (Kirsztajn, 2009; Dusse et al., 2016).

A TFGe, por sua vez, é realizada por meio de equações matemáticas, sendo a mais usada na prática clínica em hospitais a CKD/EPI, desenvolvida pela Colaboração de Epidemiologia de Doença Renal Crônica, que tem como variáveis a idade, sexo e valores da creatinina e/ou cistatina C em mg/dL, sendo acessível em sites como o da Sociedade Brasileira de Nefrologia, contribuindo assim, para minimizar erros quando o cálculo realizado de forma manual e otimizar o tempo do profissional de saúde. O cálculo manual da TFGe pela calculadora CKD/EPI pode ser realizado a partir da fórmula: $TFG = 141 \times \min(SCR/k, 1) \times \max(SCR/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Idade} \times 1,018$ [se mulher] ou 1 [se homem] $\times 1,159$ [negro] (Brito et al., 2016).

Em condições normais a estimativa da taxa de filtração glomerular deve estar aproximadamente 90 a 100 mL/min/1,73m² em indivíduos adultos jovens, caracterizando o grupo sem risco de doenças renais, e em indivíduos acima de 70 anos de idade a TFGe menor que 60 mL/min/1,73m² não indica dano renal pois em idosos o envelhecimento natural do organismo, reduz a quantidade néfrons a qual irá interferir na TFGe. Já em pacientes adultos, uma redução abaixo de 60 mL/min/1,73m², por mais de três meses é indicativa de DRC. Ainda, fatores como desnutrição e excesso de peso também podem alterar a filtração glomerular estimada, sendo importante salientar que a TGFe deve ser avaliada juntamente com outros marcadores renais e exames de imagem e biópsia renal, quando solicitados (Morais et al., 2020).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os fármacos que podem apresentar efeitos nefrotóxicos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar e analisar os seguintes tópicos:

- Descrever os principais fármacos com potencial nefrotóxico
- Detalhar os mecanismos que induzem a nefrotoxicidade dos fármacos
- Descrever as principais interações medicamentosas existentes que podem contribuir para a nefrotoxicidade
- Descrever as formas de monitorização desses fármacos
- Realizar um levantamento dos principais fármacos potencialmente nefrotóxicos padronizados no Hospital das Clínicas da UFPE

4 . METODOLOGIA

Este trabalho propõe-se como uma revisão integrativa da literatura para verificar as informações mais relevantes acerca dos principais fármacos que podem provocar nefrotoxicidade induzindo assim, patologias renais, além das principais interações medicamentosas que potencializam este dano renal e formas de monitorar laboratorialmente estas doenças renais. Ainda, foi realizada uma análise dos medicamentos potencialmente nefrotóxicos padronizados na prática clínica do Hospital das Clínicas da Universidade de Pernambuco que podem causar maiores riscos de nefrotoxicidade.

O estudo de revisão de literatura integrativa conforme descreve Sousa et al., (2017), consiste em um método o qual tem por objetivo sintetizar o conhecimento e os resultados obtidos pelo estudo com base em evidências científicas. A metodologia desenvolvida para este trabalho teve a estratégia de busca eletrônica de artigos realizada nas bases de dados “Portal Periódicos Capes”, “SCIELO”, “PUBMED” e “Google Acadêmico” no período de 2018 a 2023. Os descritores usados no processo de revisão mediante a consulta ao DECS (Descritores de Assuntos em Ciências da Saúde) foram: Nefrotoxicidade, Medicamentos nefrotóxicos, Interações Medicamentosas, Nefropatias.

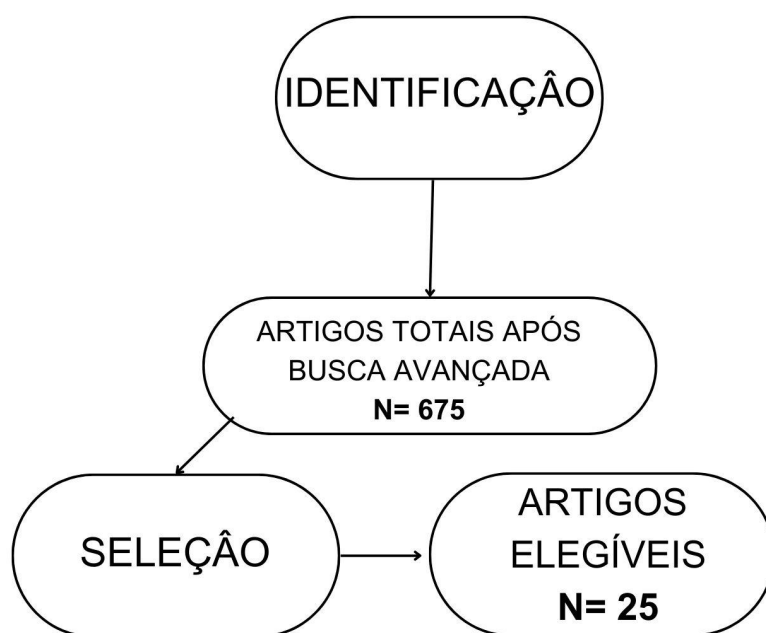
Além disso, foram feitas, ainda, buscas em fontes como a Sociedade Brasileira de Nefrologia, Livros Acadêmicos e Diretrizes Clínicas para o cuidado ao paciente com doenças renais do Ministério da Saúde. O critério de inclusão dos artigos foi realizado de acordo com os critérios de busca. Em seguida, foi feita uma leitura preliminar dos resumos dos artigos selecionados para incluir na pesquisa apenas os que corresponderem aos critérios de elegibilidade.

Esses critérios de elegibilidade adotados são: artigos originais ou de revisão, publicados nos últimos cinco anos e meio, de 2018 até 2023, nos idiomas português e inglês. Como critério de exclusão foram adotados artigos duplicados, teses, dissertações e artigos que fujam do tema pré estabelecido. A extração dos dados da revisão foi por meio de seleção de: ano do estudo, tipo de estudo, epidemiologia, classificação e principais medicamentos com potencial nefrotóxico, principais interações medicamentosas e monitorização dos pacientes.

Em relação a análise dos medicamentos com potencial nefrotóxico, padronizados no HC/UFPE foi realizado um levantamento para identificar quais

medicamentos são potencialmente nefrotóxicos de acordo com a revisão de literatura.

FIGURA 1: Fluxograma da metodologia



Fonte: Própria autora, 2023.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos resultantes após a busca avançada, compreenderam 675 publicações, das quais 25 produções científicas foram selecionadas, como demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1: Estudos científicos abordados, após os critérios de seleção inseridos.

TÍTULO	OBJETIVO	AUTOR
Pharmacology behind common drug nephrotoxicities	Avaliação dos aspectos clínicos da nefrotoxicidade induzida por medicamentos	(Perazella, 2018)
Lesão renal aguda pós uso de antibióticos	Estabelecer o risco de lesão renal em pacientes internados em UTI em uso de antibióticos	(Lima et al., 2018)
Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs	Avaliar a nefrotoxicidade induzida por anti-inflamatórios	(Lucas et al., 2018)
Possíveis interações medicamentosas em pacientes polimedicados de Novo Hamburgo, RS	Identificar os medicamentos que causam interações em pacientes polimedicados	(Silva et al., 2018)
Comparison of nephrotoxicity of Colistin with Polymyxin B administered in currently recommended doses: a prospective study	Comparar os mecanismos nefrotóxicos da Colistina e Polimixina B em doses recomendadas	(Aggarwal et al., 2018)
An evaluation of the incidence of nephrotoxicity after a loading dose of Vancomycin in patients with severe renal impairment	Avaliar a incidência de nefrotoxicidade após dose de Vancomicina em paciente com Injúria Renal Severa	(Marvin et al., 2019)
High risk of drug-drug interactions among hospitalized patients with kidney diseases at a nigerian teaching hospital:	Avaliar o elevado risco de interações medicamentosas em pacientes com DRC hospitalizados em um	(Busari et al., 2019)

A call for action	hospital nigeriano	
Cellular senescence in the kidney	Análise das principais evidências sobre o papel da senescência na saúde e doenças renais	(Docherty et al., 2019)
Interações medicamentosas com anti-hipertensivos	Análise das principais interações medicamentosas envolvendo anti-hipertensivos	(Morais et al., 2019)
Cisplatin-induced renal toxicity in elderly people	Verificar a nefrotoxicidade da cisplatina em idosos	(Duan et al., 2020)
Nephrotoxicity of antimicrobials and antibiotics	Avaliar o potencial nefrotóxico dos antimicrobianos	(Alvarez, 2020)
Nefrotoxicidade relacionada à quimioterapia citotóxica convencional	Avaliar a nefrotoxicidade dos principais fármacos usados no tratamento quimioterápico	(Martiello et al., 2020)
Drug-induced nephrotoxicity	Relacionar as principais drogas e mecanismos que induzem nefrotoxicidade	(Sales et al., 2020)
Nefrotoxicidade por anti-inflamatórios	Sistematizar informações sobre o risco de nefrotoxicidade dos AINES	(Chaves et al., 2021)
Drug-drug interactions in polypharmacy patients: the impact of renal impairment	Avaliar os mecanismos de interações medicamentosas mais relevantes em pacientes em polifarmácia e o impacto da injúria renal	(Papotti et al., 2021)
Impactos causados pela polifarmácia em idosos: uma revisão integrativa	Identificar os impactos da polifarmácia na população idosa	(Rodrigues et al., 2021)
Nefrotoxicidade e alterações em exames laboratoriais por fármacos: uma revisão da literatura	Descrever as relações da nefrotoxicidade por medicamentos e os exames laboratoriais	(Mello et al., 2021)

Nefrotoxicidade associada ao uso da polimixina B: uma revisão sistemática	Analisar os aspectos de segurança e risco de nefrotoxicidade da Polimixina B	(Lima et al., 2021)
Anti-inflamatórios não esteroides e problemas renais	Análise da relação dos AINES com doenças renais	(Santos et al., 2021)
Chronic kidney disease, urinary tract infections and antibiotic nephrotoxicity: are there any relationships?	Verificar as possíveis relações entre a nefrotoxicidade na doença renal crônica e o uso de antibióticos	(Dicu-Andreescu et al., 2022)
Nefrotoxicidade em notificações de suspeita de eventos adversos ao medicamento: estudo descritivo de dados reportados ao sistema VigiMed em 2019	Descrição dos grupos terapêuticos notificados com efeitos adversos feitos pelo sistema VigiMed.	(Santos et al., 2022)
Pharmaceutical care program for patients with chronic kidney disease in the community pharmacy: Detection of nephrotoxic drugs and dose adjustment. Viability study	Detectar uso de drogas nefrotóxicas em programa de assistência farmacêutica para pacientes com doença renal crônica.	(Martí et al., 2022)
Nefrotoxicidade fármaco-induzida	Análise da nefrotoxicidade induzida por medicamentos.	(Ciraque et al., 2022)
Potenciais interações medicamentosas graves em pacientes com doença renal crônica não dialítica: Uma frequência preocupante .	Avaliar as potenciais interações medicamentosas graves e moderadas em pacientes com DRC.	(Silva et al., 2022)
Nefrotoxicidade– aspectos Básicos	Analisar os principais aspectos envolvendo a nefrotoxicidade.	(Martins et al., 2022)

Fonte: Própria autora, 2023.

5.1 PRINCIPAIS FÁRMACOS NEFROTÓXICOS

A nefrotoxicidade é uma das principais complicações resultantes do uso de medicamentos, tendo como fatores de risco pacientes idosos, hospitalizados, pois os mesmos utilizam a polifarmácia, ou seja, fazem uso de cinco ou mais medicamentos e possuem baixa capacidade de metabolização e excreção de medicamentos, devido a redução dos néfrons pelo envelhecimento do organismo, além de conviverem com comorbidades como hipertensão, diabetes e neoplasias. O sistema renal também é a principal via por onde muitos medicamentos são eliminados, corroborando para maior risco do surgimento de lesões renais (Ciraque et al., 2022; Rodrigues et al., 2021; Docherty et al., 2019).

Com base nos artigos elegíveis para esta pesquisa foi verificado que a classe que apresentou maiores relatos de nefrotoxicidade foram os antimicrobianos das classes aminoglicosídeos, beta lactâmicos, fluorquinolonas, polimixina B e colistina e Vancomicina sendo citado por vários autores (Dicu-andreescu et al., 2022; Santos et al., 2022; Alvarez et al., 2020; Marvin et al., 2019; Lima et al., 2018; Aggarwal et al., 2018; Sales et al., 2020; Lima et al., 2021; Mello et al., 2021; Perazella et al., 2018). Outros fármacos bastante reportados foram os anti-inflamatórios não esteroidais, anti-hipertensivos para o controle da hipertensão arterial, e os antineoplásicos cisplatina e o metotrexato no tratamento quimioterápico (Duan et al., 2020; Lucas et al., 2018; Chaves et al., 2021; Martiello et al., 2020; Ciraque et al., 2022; Sales et al., 2020; Santos et al., 2021).

5.2 PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS NEFROTÓXICOS

Os antibióticos de modo geral correspondem a um dos principais grupos de fármacos potencialmente nefrotóxicos quando se trata de pacientes idosos hospitalizados, os quais estão mais propensos a infecções bacterianas resistentes devido a procedimentos invasivos e usos de cateteres, por exemplo. Diante disso, em estudo realizado por Dicu-andreescu et al. (2022) foi verificado que os mecanismos de nefrotoxicidade desenvolvidos pelos antibióticos diferem de acordo com cada fármaco, podendo ser nefrite intersticial, toxicidade tubular direta, necrose tubular aguda, depósitos de cristais intratubulares, disfunção imune e redução da perfusão renal. De acordo com Alvarez et al. (2019), de forma geral, os antibióticos podem provocar acúmulo de metabólitos tóxicos no interior dos rins e acúmulo de cristais, pois devido a administração intravenosa pode haver interação do fármaco com o líquido do mesmo, contribuindo para formação dos cristais no interior do sistema renal, além da hipersensibilidade e da inibição da secreção tubular, dessa forma há maior concentração do fármaco nos rins levando à maior potencial de nefrotoxicidade.

Os aminoglicosídeos representados pela neomicina, gentamicina e amikacina são amplamente usados em hospitais pois combatem bactérias gram negativas multirresistentes e infecções graves, atuando de forma bactericida. Segundo estudos de Sales et al. (2020), Oliveira et al. (2019) e Perazella (2018) o risco de lesão renal por esta classe está entre 5 a 58% ocorrendo, principalmente, pela necrose tubular aguda, a qual eleva a concentração da creatinina sérica, prejudicando a filtração glomerular.

Ainda nesses estudos foi observado que a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos está relacionada com o longo período de tratamento (> 10 dias) e a dose administrada, não devendo exceder 8 mg/dia, pois os fármacos dessa classe sofrem filtração pelos glomérulos renais e também sofrem reabsorção parcial pelo túbulo proximal por meio do receptor megalin. E isso acontece porque os aminoglicosídeos possuem carga positiva, sendo assim, possuem atração pelos fosfolipídeos de membranas dos túbulos proximais dos rins os quais possuem carga negativa. Com isso, ocorre com mais facilidade a ligação dos fármacos ao complexos de receptores presentes nos túbulos renais, e dessa forma há redução

na síntese proteica, da função mitocondrial e celular dentro dos túbulos induzindo a necrose, por isso a intensidade da nefrotoxicidade se dá pela carga do fármaco. Desse modo, por ter uma carga catiônica mais alta a neomicina é considerada mais nefrotóxica que a gentamicina, por exemplo.

Os beta lactâmicos representados pelas cefalosporinas, penicilinas, monobactâmicos e carbapenêmicos, cujo mecanismo de ação comum é a inibição da síntese da parede celular bacteriana, por meio da ligação com as proteínas que catalisam as formações das ligações cruzadas da parede celular, denominadas PBPs (Penicillin Binding Protein). Por esse mecanismo, essa classe impede a formação da parede celular bacteriana. Em estudos realizados por Dicu-Andreescu et al. (2022) e Mello et al. (2021) foi observado que representantes das cefalosporinas como cefalexina podem causar nefrite intersticial aguda (NIA) caracterizada por uma inflamação e inchaço do tecido dos túbulos renais, resultante de uma reação de hipersensibilidade provocada nestas regiões, ocasionando uma perda da função renal.

É importante salientar, ainda, que foi observado nos estudos citados que as penicilinas podem induzir além da NIA, a glomerulonefrite aguda (GNA), ocasionada pela disfunção dos glomérulos devido também a uma reação de hipersensibilidade, devido a uma reação exacerbada do sistema imune a presença do antibiótico, levando a produção de anticorpos os quais atacam as proteínas dos glomérulos na GNA e os túbulos renais na NIA, ocasionando uma inflamação e lesões nessas regiões.

Porém, foi observado por Alvarez et al. (2019) que as penicilinas e cefalosporinas possuem uma nefrotoxicidade baixa comparada aos carbapenêmicos e os mecanismos possíveis de lesão renal para ambas foram acilação das proteínas alvos e peroxidação lipídica, podendo causar glomerulonefrite aguda, necrose tubular aguda e necrose intersticial aguda. As fluorquinolonas, cujo mecanismo de ação é a inibição da síntese de DNA bacteriano, de acordo com estudos de Alvarez et al. (2019) e Mello et al. (2021) podem desencadear nefropatias do tipo NIA, nefrite intersticial granulomatosa (NIG) e deposição de cristais quando o pH da urina encontra-se em níveis elevados acima de 6,8 sendo o ciprofloxacino o de maior risco de causar as lesões renais agudas.

A vancomicina, antibiótico que inibe a formação da parede celular bacteriana, é outro utilizado para combater infecções graves de bactérias gram positivas em

ambiente hospitalar. De acordo com Lima et al. (2018), cerca de 1 a 40% dos casos de lesão renal aguda são causados pelo uso da vancomicina. Segundo estudo de Santos et al. (2022) esse foi o fármaco mais frequente em notificações de potenciais efeitos adversos de nefrotoxicidade, principalmente em idosos, de acordo com o sistema VigiMed, disponibilizado pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil. Este é um sistema disponibilizado para a sociedade relatar eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas.

Essa elevada prevalência de nefrotoxicidade da vancomicina, pode ser explicada de acordo com Alvarez et al. (2019) pelos mecanismos de oxidação inflamatória, disfunção mitocondrial e apoptose celular, que levam a lesão do túbulo proximal devido ao acúmulo do fármaco nessa região e também a NIA com apresentação de manifestações cutâneas como rashes, porém a prevalência dessas são escassas devido a poucas menções de biópsias renais.

Ainda, de acordo com Mello et al. (2021) pode haver o acúmulo de vancomicina nos lisossomos das células tubulares renais, devido a inibição da enzima esfingomielinase, que catalisa a hidrólise da esfingomielinina da membrana da célula hospedeira provocando assim necrose celular tubular. Outro mecanismo nefrotóxico relacionado à vancomicina, segundo Perazella (2018), é a formação de cilindros tubulares obstrutivos os quais se acumulam nos túbulos provocando lesões.

Segundo Sales et al. (2020) a vancomicina possui risco de lesão renal aguda de 5 a 15% dos pacientes a depender de fatores específicos como dose diária > 4g e tempo de tratamento > 14 dias. Isso pode ser explicado devido a concentração do fármaco e o tempo de permanência deles nas regiões dos rins. Entretanto, os autores citam que o mecanismo de lesão não é claro e sugerem a indução da isquemia tubular por estresse oxidativo como outros mecanismos de lesões renais induzidos pela vancomicina, todavia esses sinais podem desaparecer após o uso do medicamento.

Em contrapartida, segundo Marvin et al. (2019), em um estudo para avaliar a incidência de nefrotoxicidade após dose de ataque de vancomicina, foi identificado que as doses do fármaco não aumentam o nível de nefrotoxicidade comparados com doses mais baixas em casos de lesão renal aguda pré-existentes, sendo necessário a otimização farmacológica em relação a outros fármacos em uso que podem potencializar a nefrotoxicidade da vancomicina.

O grupo das polimixinas também é outro dos antimicrobianos com potencial nefrotóxico, sendo essas drogas utilizadas em pacientes com infecções bacterianas gram negativas. De acordo com Ciraque (2022) este fármaco possui diferentes classificações, sendo a polimixina B e a colistina as mais utilizadas, onde o mecanismo nefrotóxico pode estar relacionado com a lesão tubular. Em relação a polimixina B, uma vez que esse fármaco se liga a polissacarídeos presentes na membrana celular dos microrganismos gram negativos e, como forma de combatê-los, ocorre a sua lise e liberação de endotoxinas, as quais danificam o túbulo renal devido ao seu acúmulo, provocando uma inflamação na região e originando uma necrose tubular. Este fármaco, ainda, pode aumentar a permeabilidade da membrana renal glomerular, a qual favorece a passagem de íons e água ocasionando uma lise da célula renal, tal mecanismo leva ao surgimento de hematúria, proteinúria, e elevados índices de ureia e creatinina.

Segundo estudo comparativo realizado por Aggarwal et al. (2018), com 112 pacientes elegíveis para o estudo e hospitalizados em UTI (Unidade de Terapia Intensiva), foi identificado que houve maior incidência de nefrotoxicidade em pacientes que receberam doses de 300 mg/dia em média de colistina comparada a polimixina B, com 200 mg/dia em média. Em relação à incidência da injúria renal aguda, o índice foi de 52,4% em pacientes que receberam a colistina para 19,6% do grupo que foi administrado a Polimixina B. Foi observado também que o início de injúria renal foi com aproximadamente três dias de tratamento no grupo que recebeu colistina em comparação aos indivíduos que receberam polimixina B, cujo início da injúria renal ocorreu com quatro dias de tratamento. Além disso, foi notado no estudo, que em 14,8% dos pacientes que fizeram uso da colistina foi necessário a hemodiálise comparado a 2% dos indivíduos que usaram polimixina B e precisaram realizar a terapia substitutiva, dessa forma sendo possível determinar que a colistina é mais nefrotóxica em relação a polimixina B. Essa nefrotoxicidade da colistina está relacionada por ela ser administrada como o pró-fármaco colistimetato de sódio que possui eliminação renal (Ciraque, 2022). Neste caso, os autores deste estudo, recomendam restringir o uso clínico deste fármaco para bactérias altamente resistentes, sendo preferível utilizar outros fármacos menos nefrotóxicos.

Entretanto, Sales et al. (2020) citam a presença de controvérsias na parte clínica acerca da menor incidência de nefrotoxicidade em relação a polimixina B, pois essa está intimamente relacionada com a dose administrada e o período de

administração, podendo ocorrer a reversibilidade da nefrotoxicidade de acordo com uma menor gravidade da lesão renal e perfil clínico estável do paciente.

Os anti-inflamatórios não esteroidais também são considerados potencialmente nefrotóxicos de acordo com a literatura. Segundo Lucas et al. (2018) o principal mecanismo destes fármacos é a inibição da enzima ciclooxigenase (COX), a qual interfere na conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos, essenciais para controlar processos inflamatórios no organismo. Sendo os AINES inibidores não seletivos da COX-1, os mais propensos a causarem danos. No entanto, as prostaglandinas, são compostos que nos rins atuam como vasodilatadores elevando a perfusão renal. Em idosos o uso contínuo e por tempo prolongado eleva o risco de lesões em quaisquer segmentos renais principalmente quando usado por mais de quinze dias ou dois anos, sendo necessário minimizar a exposição ao fármaco para evitar maiores danos. Ainda pode haver a vasoconstrição aguda e isquemia medular aguda, devido a inibição da ação vasodilatadora das prostaglandinas originando lesão renal aguda e, se em uso prolongado, pode ocasionar lesão renal crônica.

De acordo com Sales et al. (2020) o surgimento de síndrome nefrótica também está relacionado ao uso dos AINES, principalmente quando administrado por um período de quinze dias a dois anos em pacientes com quadro de lesão renal preexistente e idosos. Os AINES podem causar nefrotoxicidade por meio da nefrite intersticial aguda como citaram Sales et al. (2020) e Chaves et al. (2021), podendo levar ao desenvolvimento de sinais como proteinúria, hematúria e elevada taxa de creatinina com TFG reduzida, levando a redução dos níveis de sódio e aumento da pressão arterial devido o aumento do volume extracelular. Desta forma, o uso deles nos grupos de risco devem ser restritos e devidamente controlados para evitar ocorrências nefrotóxicas.

A hipertensão arterial em níveis acima de 120/80 mmHg, corresponde a um fator de risco para nefrotoxicidade, pois os medicamentos anti-hipertensivos atuam nos vasos sanguíneos para regular a pressão arterial (PA) (Diretriz Brasileira de Hipertensão, 2020). O uso contínuo destes fármacos, de acordo com Mello et al. (2021), eleva em 50% os níveis de ácido úrico. Os diuréticos tiazídicos, representados pela hidroclorotiazida e indapamida, cujo mecanismo de ação é o bloqueio do co-transportador de Na^+/Cl^- , impedem a reabsorção desses íons na região do túbulo contorcido distal. Os diuréticos de alça, atuam bloqueando a

reabsorção de $K^+/Cl^-/Na^+$ na porção espessa da alça de henle, dessa forma, essas duas classes são capazes de causar nefrite intersticial aguda, além disso pode haver, ainda, a insuficiência renal derivada do excesso de retenção dos sais e líquidos bem como o espessamento dos vasos dos rins.

As neoplasias são recorrentes em indivíduos idosos e segundo Martiello et al. (2018), a nefrotoxicidade no tratamento quimioterápico depende de fatores como quadro clínico do paciente, medicamento e tempo de administração escolhido. De acordo com Sales et al. (2020) a cisplatina é um dos principais fármacos usados na terapia contra neoplasias, a qual atua na inibição do DNA da célula tumoral. Conforme esses autores, esse medicamento foi o segundo mais notificado com a presença de nefrotoxicidade, que pode ser explicada pelo contato constante com o rim durante sua administração.

Foi possível observar, no estudo realizado por Duan et al. (2020), que em pacientes que fazem uso de cisplatina para tratamento de tumores, a nefrotoxicidade foi maior em pacientes idosos comparados a pacientes mais jovens, uma vez que os indivíduos mais velhos possuem menor capacidade de reparar lesões e convivem com mais comorbidades. Essa nefrotoxicidade foi a principal causa de interrupção do tratamento com cisplatina em aproximadamente 25 a 30% dos casos.

Os principais danos encontrados relacionados ao uso da cisplatina foram lesões tubulointersticiais sendo a necrose e a descamação epitelial as mais evidentes. Houve, ainda, presença de lesões glomerulares, essas menos frequentes, devido a necessidade de maior exposição ao fármaco. Foi verificado também o surgimento de poliúria devido a redução de sódio e água bem como proteinúria, baixos níveis de magnésio, sendo necessário reposição deste pois a hipomagnesemia agrava o quadro de nefrotoxicidade da cisplatina.

O metotrexato, outro fármaco antineoplásico, é bastante usado no tratamento de câncer de mama. O mecanismo de ação deste fármaco deve-se à inibição da enzima diidrofolato-redutase, que transforma a forma inativa do diidrofolato na forma ativa de tetraidrofolato, sendo reportado em estudos de Martiello et al. (2018) e Sales et al. (2020), como a causa de injúria renal aguda, quando utilizado em doses acima de 500 mg, podendo evoluir para doença renal crônica. Foi possível inferir a partir deste estudo que este antineoplásico pode provocar o depósito de cristais os quais se depositam nos túbulos contorcidos proximais em grande quantidade. Além disso, o metotrexato pode ainda ocasionar necrose tubular devido a formação de

radicais livres, com isso ocorre a redução da TFG devido à constrição das arteríolas renais e da pressão e perfusão dos glomérulos.

5.3 PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS QUE CAUSAM NEFROPATIAS

As interações medicamentosas (IMs) constituem um problema relacionado ao medicamento, bastante comum e uma das mais importantes intercorrências presentes na prática clínica hospitalar, principalmente abrangendo fármacos nefrotóxicos e atingindo idosos com doenças renais, pois contribui para maior tempo de hospitalização, aumenta os custos da instituição de saúde e tem elevado risco de mortalidade (Silva et al., 2018). Em um estudo realizado por Busari et al. (2019), 42,6% da população avaliada, que tiveram interações medicamentosas, estava na terceira idade e 65,5% apresentavam doença renal em estágios avançados. Em estudo realizado por Martí et al. (2022) foi observado que os pacientes idosos apresentaram maior uso de medicamentos e apresentavam TFG < 60 mL/min o que implica na redução da função renal. Essa prevalência pode ser explicada segundo Papotti et al., (2021) devido às mudanças na farmacocinética, farmacodinâmica e excreção dos medicamentos nesse grupo, as quais podem ocorrer mais lentamente devido a redução dos néfrons com a idade, por exemplo, e isso contribui para o aumento da toxicidade e maiores chances de desenvolvimento de interações com outros fármacos.

Dessa forma, foram reportadas algumas interações medicamentosas às quais potencializam os mecanismos de nefrotoxicidade. Segundo Busari et al. (2020) as mais frequentes interações são de origem farmacodinâmica, ou seja, quando acontece nas regiões de ação dos fármacos para que os efeitos terapêuticos aconteçam. No entanto, Silva et al. (2018) enfatizam que a hidroclorotiazida foi um dos medicamentos com maior incidência de IM em uso concomitante com o ácido acetilsalicílico, sendo considerada moderada e capaz de alterar a função renal, equilíbrio eletrolítico e reduzir a eficácia do anti-hipertensivo devido a inibição das prostaglandinas renais, sendo necessário monitoramento pressórico do paciente. De acordo com Pappoti et al. (2021) foram observadas interação moderada entre a furosemida, anti hipertensivo diurético, com os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) os quais potencializam o surgimento da IRA devido a redução da perfusão renal. Foi reportado ainda, segundo Busari et al. (2020), interação do enalapril com captopril caracterizando deterioração da função renal pela vasoconstrição, potencializando a IRA e, além disso, administração de furosemida

com um anti-inflamatório não esteroide, como aspirina e diclofenaco, pode potencializar a redução da produção das prostaglandinas, que atuam como vasodilatadores nos rins aumentando a função renal.

Os antibióticos também são uma classe de medicamentos com amplo potencial de interação medicamentosa, a qual pode agravar o quadro de nefrotoxicidade. De acordo com um guia prático das interações medicamentosas realizado pelo Centro de Informações Sobre Medicamentos do Mato Grosso as interações com agravo às nefropatias, envolvendo antimicrobianos, reportadas em um hospital universitário foram a amicacina e o uso de furosemida, o qual houve aumento da nefrotoxicidade provocada pelo aminoglicosídeo, assim como também com o uso de ibuprofeno o qual reduz a excreção da amicacina e dessa forma resulta em sua maior permanência nos rins potencializando os efeitos nefrotóxicos, esta última sendo particularmente mais graves em crianças.

Além disso, o guia mostra que há a interação da gentamicina e vancomicina onde seus efeitos nefrotóxicos são elevados a cerca de mais de 14% comparados ao seu uso separadamente, sendo necessário evitar o uso concomitantemente desses medicamentos, assim como também com a Polimixina B e colistina, para não agravar a IRA. Foi observado, também, a interação da amoxicilina+clavulanato com o antineoplásico metotrexato, onde a amoxicilina compete com esse na secreção tubular e como consequência ocorre a redução da excreção do metotrexato, potencializando seus efeitos nefrotóxicos.

A cisplatina, por sua vez, pode apresentar interação com AINES, reportada por Duan et al. (2020), onde a injúria renal aguda possui elevada incidência em pacientes idosos que faziam uso concomitante da cisplatina e AINES para combaterem a dor oncológica, devido a potencialidade dos efeitos nefrotóxicos de ambos. Ainda, Silva et al. (2018) em seu estudo reportaram a interação do omeprazol, inibidor da bomba de prótons, com o antineoplásico metotrexato, em que ocorre elevação da toxicidade do metotrexato devido a redução da depuração renal, sendo importante evitar o uso desses concomitantemente, para oferecer maior segurança ao paciente.

5.4 FORMAS DE MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL DE NEFROPATIAS

Em pacientes nefropatas, segundo a literatura, a absorção, metabolização e excreção de fármacos são alteradas devido a lesão renal, sendo necessário monitorar constantemente a resposta clínica durante o uso de medicamentos nefrotóxicos. Por isso, de acordo com Fuchs (2017), a depender da avaliação terapêutica para identificar qual fase está alterada, é indicado a realização de uma modificação da forma de administração do medicamento, redução da dose, ampliação do intervalo de administrações deles, e quando não controlado os efeitos nefrotóxicos, recomenda-se a substituição por outro medicamento menos nefrotóxico em que seu uso, não cause prejuízo na ação terapêutica esperada. Ainda, é necessário para avaliação da nefrotoxicidade, a qual atinge regiões do rim, os parâmetros de alguns marcadores, na presença de glomerulonefrites é importante observar os índices de proteinúria que se encontram elevados, em tubulopatias é essencial a avaliação dos níveis de dosagem da albumina, imunoglobulinas e cistatina C.

Segundo protocolo clínico para o tratamento da síndrome nefrótica do Ministério da Saúde em 2021, são indicados exames laboratoriais mensais de proteinúria, creatinina sérica, albumina urinária, sumário e sedimento urinário, além disso, é importante avaliar os níveis de TFGe para poder identificar uma redução da função renal precocemente e os níveis dos íons sódio, cloretos e potássio. Também, em pacientes em uso de ciclosporina é necessário dosagem de creatinina sérica a cada duas semanas, nos primeiros três meses da farmacoterapia, assim como as dosagens do fármaco no organismo para evitar uma nefrotoxicidade excessiva capaz de levar a uma nefrite intersticial e doença renal crônica. De acordo, com a KDIGO em 2023, sugere-se que seja realizada a dosagem de creatinina juntamente com a Cistatina C para diagnóstico da doença renal crônica, pois ambas em conjunto possuem maior potencial de detecção do que avaliadas individualmente, uma vez que a segunda não sofre alterações em glomerulopatias e tubulopatias.

Em seu estudo, Mello et al. (2021) reportam que os medicamentos nefrotóxicos também podem interferir em exames laboratoriais, como os AINES podem aumentar o nível de creatinina sérica no início do seu uso e o uso contínuo de anti-hipertensivos eleva em até 50% os níveis de ácido úrico. Por isso, além de

causarem toxicidade, os medicamentos nefrotóxicos alteram as análises laboratoriais as quais podem indicar resultados falso positivos ou negativos, prejudicando assim a intervenção adequada da equipe multiprofissional, tanto de forma ambulatorial quanto hospitalar. Por isso os autores enfatizam a necessidade de atenção na farmacoterapia do paciente para observar se as alterações laboratoriais são, realmente, resultantes da nefrotoxicidade dos fármacos.

Ainda mais, Fuchs (2017) ressalta a importância de monitorar também as doenças de base precursoras das nefropatias induzidas por medicamentos, uma vez que são elas que levam o paciente a fazer uso de inúmeros medicamentos que somados a fatores de risco como idade e estilo de vida, favorecem ao surgimento da nefrotoxicidade e interações medicamentosas. Dessa forma é imprescindível controle dos níveis de pressão arterial e glicemia de grupos de risco como idosos sejam eles polimedicados ou não, e também das demais faixa etárias que podem desenvolver diabetes, hipertensão e utilizam-se da polifarmácia, bem como averiguar os parâmetros de controle de infecções em ambientes hospitalares para reduzir as chances de contaminação dos mesmos, elevando o risco do surgimento de nefropatias induzidas por antimicrobianos.

Ademais Dicu-andreescu et al. (2022) e Martiello et al. (2018) salientam que para reduzir a nefrotoxicidade é relevante também o ajuste de dose e substituição dos fármacos nefrotóxicos quando a função renal está em decaimento, com o objetivo de proporcionar um tratamento mais seguro e com resposta terapêutica satisfatória ao paciente, evitando casos graves em que haja a necessidade de hemodiálise e transplante renal.

5.5 LEVANTAMENTO DOS FÁRMACOS COM POTENCIAL NEFROTÓXICO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

A Política nacional de assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS), de acordo com a resolução Nº 338 de 06 de Maio de 2004 do Conselho Nacional de Saúde, consiste em condutas voltadas para à promoção, proteção e recuperação do indivíduo e coletividade, tendo o medicamento como principal elemento para isto, e desse modo sendo necessário o seu uso racional.

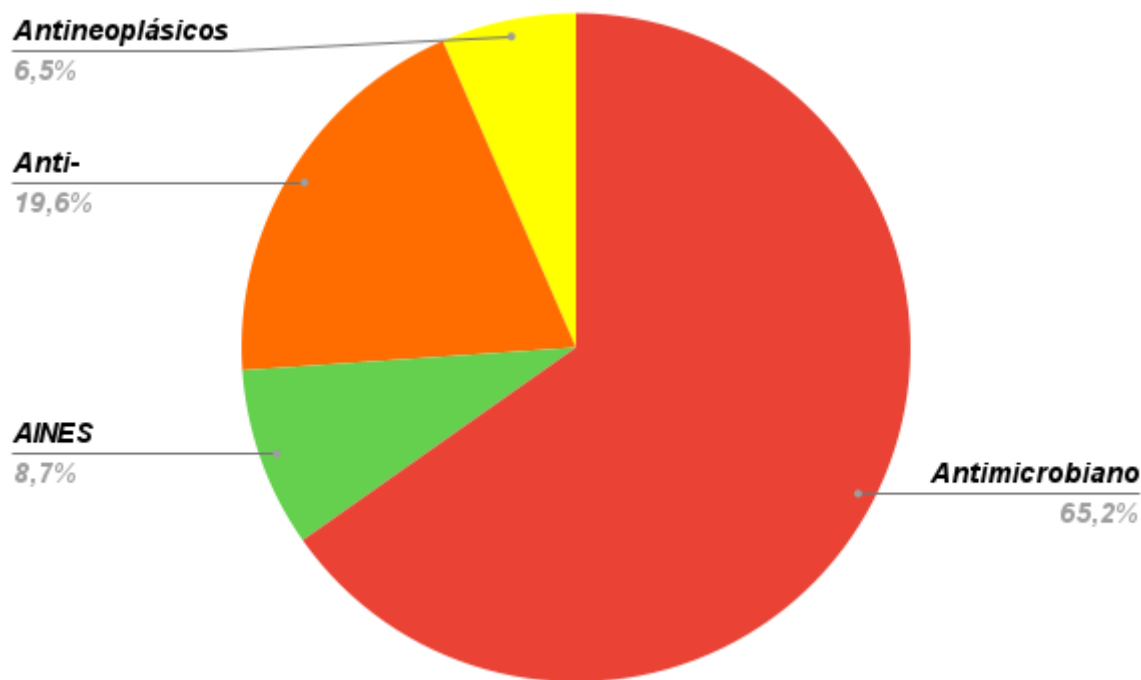
E como formas para viabilizar esse uso racional do medicamento, a fim de minimizar efeitos adversos como a nefrotoxicidade, está a implementação da padronização deles, ou seja, a elaboração de uma lista pela comissão de farmácia e terapêutica do hospital, visando estabelecer um padrão de acordo com os medicamentos mais utilizados, segundo o perfil do hospital e de acordo com a posologia, forma farmacêutica, classe terapêutica e denominação comum brasileira. Assim, é promovido além da otimização do uso dos medicamentos pelos pacientes da unidade hospitalar, o abastecimento dos medicamentos na farmácia do hospital, evitando o estoque excessivo de medicamentos, e a facilitação no processo de análise das prescrições, garantindo o uso seguro dos medicamentos e minimizando erros.

A partir da lista de medicamentos padronizados do hospital das clínicas da UFPE, foi analisado quais medicamentos padronizados são potencialmente nefrotóxicos, de acordo com os achados da revisão da literatura realizada neste trabalho, sendo encontrados os seguintes resultados: de um total de 436 medicamentos padronizados em agosto de 2023, entre insumos de grande volume como soro fisiológico, gases medicinais e cloreto de sódio, além de medicamentos que necessitam da liberação prévia pela secretaria de saúde de Pernambuco como a anfotericina B, indicadas para infecções fúngicas graves, foi identificado que cerca de 46 medicamentos foram encontrados como potencialmente nefrotóxicos e capazes de causar interações medicamentosas que agravam nefropatias de acordo com os achados da revisão de literatura deste trabalho.

Analisando os medicamentos padronizados, 30 antimicrobianos são considerados nefrotóxicos, o que corresponde a 65,2%. Sendo as subclasses dos aminoglicosídeos, carbapenêmicos, cefalosporinas, Polimixinas, beta lactâmicos e monobactâmicos, as mais prevalentes, tal fato reafirma a importância do controle

contra infecções microbianas e uso racional dos antimicrobianos no ambiente hospitalar, para evitar resistências bacterianas e efeitos adversos, como a nefrotoxicidade entre os pacientes do hospital. Foram identificados também 4 anti-inflamatórios não esteroidais com potencial nefrotóxico correspondendo a 8,7% do total de medicamentos potencialmente nefrotóxicos padronizados identificados, bem como 9 anti-hipertensivos e 3 antineoplásicos padronizados foram caracterizados com potencial nefrotóxico, o que corresponde a 19,6% e 6,5% respectivamente. Tais dados foram agrupados no gráfico abaixo:

Gráfico 1: Levantamento dos principais medicamentos com potencial nefrotóxico do HC/UFPE



Fonte: Própria autora, 2023.

Os medicamentos com potencial nefrotóxicos identificados após levantamento podem ser identificados na tabela abaixo:

Tabela 1: Principais medicamentos potencialmente nefrotóxicos no HC/UFPE

Medicamento	Classe Terapêutica	Apresentação
Amicacina	Aminoglicosídeo	250 mg/mL e 50 mg/mL
Estreptomicina	Aminoglicosídeo	1 g

Gentamicina	Aminoglicosídeo	10 mg/mL e 40 mg/mL
Neomicina	Aminoglicosídeo	3,3% (33 mg/mL)
Tobramicina, sulfato	Aminoglicosídeo	50 mg/mL
Amoxicilina	Beta lactâmicos	50 mg/mL
Amoxicilina+Clavulanato	Beta lactâmicos	100.000 mg + 200 mg 50 mg/mL + 12,5 mg/mL 500 mg + 125 mg
Ampicilina	Beta lactâmicos	1.000 mg
Ampicilina+Sulbactam	Beta lactâmicos	2.000 mg+1.000 mg
Aztreonam	Beta lactâmicos	1.000 mg
Meropenem	Beta lactâmicos	1 g
Piperacilina sódica+Tazobactam sódico	Beta lactâmicos	4 g + 500 mg
Cefalexina	Beta lactâmicos (cefalosporinas)	50 mg/mL e 500 mg/mL
Cefalotina sódica	Beta lactâmicos (cefalosporinas)	1 g
Cefazolina	Beta lactâmicos (cefalosporinas)	1 g
Cefepima	Beta lactâmicos (cefalosporinas)	2 g
Ceftazidima	Beta lactâmicos (cefalosporinas)	1 g
Ceftriaxona sódica	Beta lactâmicos (cefalosporinas)	1 g
Ertapenem	Carbapenêmicos	1 g
Ciprofloxacino	Fluorquinolonas	2 mg/mL , 500 mg e 3 mg/mL

Levofloxacino	Fluorquinolonas	5 mg/mL, 250 mg, 100 mg
Moxifloxacino	Fluorquinolonas	1,6 mg/mL
Ofloxacino	Fluorquinolonas	400 mg
Vancomicina	Glicopeptídeo	500 mg
Benzilpenicilina Benzatina	Penicilinas	300.000 UI/mL (1.200.000 UI)
Benzilpenicilina Potássica	Penicilinas	5.000.000 UI
Benzilpenicilina Procaína+Benzilpenicilina Potássica	Penicilinas	300.000 UI + 100.000 UI
Polimixina E (Colistina)	Polimixinas	1.000.000 UI (80 mg)
Polimixina B	Polimixinas	500.000 UI
Sulfadiazina	Sulfonamidas	100 mg/mL e 500 mg
Ácido acetilsalicílico	AINES	100 mg
Cetoprofeno	AINES	100 mg e 50 mg
Ibuprofeno	AINES	1 mg/mL
Indometacina	AINES	1 mg/mL
Atenolol	Anti-hipertensivo	25 mg e 50 mg
Captopril	Anti-hipertensivo	12,5 mg e 25 mg
Enalapril	Anti-hipertensivo	5 mg e 10 mg
Esmolol	Anti-hipertensivo	10 mg e 250 mg
Furosemida	Anti-hipertensivo	10 mg/mL, 40 mg e 10 mg/mL
Hidralazina	Anti-hipertensivo	25 mg e 50 mg
Hidroclorotiazida	Anti-hipertensivo	25 mg
Losartana	Anti-hipertensivo	50 mg
Clonidina	Anti-hipertensivo	0,10 mg e 150 mcg/mL
Cisplatina	Antineoplásico	1 mg/mL
Ciclofosfamida	Antineoplásico	1 g e 50 mg

Metotrexato	Antineoplásico	25 mg/mL (frasco ampola e de 100 mL)
-------------	----------------	---

Fonte: Própria autora, 2023.

É importante ressaltar que por este levantamento ser baseado nos fármacos com potencial nefrotóxico encontrados previamente na literatura, é possível que haja outros medicamentos tão potencialmente nefrotóxicos como os citados aqui, padronizados pelo hospital, porém não foram referidos pois talvez não existam dados científicos ainda concretos. É válido salientar, ainda, que a partir desses dados, mostra-se essencial a atenção do farmacêutico à saúde renal, para que dentro de suas atribuições clínicas, conforme a Resolução Nº 585 de 29 de Agosto de 2013 do Conselho Federal de Farmácia, seja facilitada a otimização da farmacoterapia, considerando a complexidade de cada paciente, a fim de tentar minimizar os casos de nefrotoxicidade durante o tratamento farmacológico com esses medicamentos, garantindo, assim, um cuidado integral e seguro.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo desta pesquisa foi possível inferir que a nefrotoxicidade é um evento adverso bastante comum e com risco à vida, o qual contribui para a prevalência das doenças renais, atinge segmentos dos rins como néfrons, glomérulos e túbulos, sendo considerada problema de saúde pública pelos órgãos especializados atualmente. E isso se deve ao constante uso de medicamentos que podem causar danos aos rins a curto e longo prazo. Por isso é de grande relevância clínica as informações acerca das causas e mecanismos que levam à nefrotoxicidade. Deste modo, esta revisão integrativa da literatura discorreu sobre os principais medicamentos com potencial nefrotóxico, a exemplo dos antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais e anti-hipertensivos.

Foi possível observar, ainda, que a hipertensão, diabetes e neoplasias constituem as doenças de risco mais relacionadas ao surgimento da nefrotoxicidade, descritas na literatura. Além disso, foi notado também que os fármacos nefrotóxicos são mais propensos a causarem interações medicamentosas às quais aumentam os efeitos da nefrotoxicidade e agravam o quadro clínico. A importância da monitorização das doenças renais, a partir de marcadores renais como taxa de filtração glomerular, ureia/creatinina e cistatina C, foi também detalhada para contribuir para melhor prognóstico e tratamento.

A partir dessa pesquisa foi possível verificar, ainda, que o grupo de indivíduos idosos hospitalizados, são mais suscetíveis à nefrotoxicidade devido à comorbidades e a polifarmácia, e quando não há ajuste de dose nem mudanças na administração, por exemplo, o quadro clínico eleva o risco de morte por doença renal crônica e injúria renal. Ainda, foi visto que os mecanismos de nefrotoxicidade induzida por fármacos são dose-dependentes, mas os maiores detalhes desses mecanismos carecem de elucidações científicas, sendo necessário maiores estudos diante da emergência presente das doenças renais no Brasil e no Mundo.

Diante do levantamento realizado pela lista de medicamentos padronizados no hospital das clínicas da UFPE, foi visto que a principal classe terapêutica potencialmente nefrotóxica é dos antimicrobianos, seguido de anti hipertensivos, anti-inflamatórios não esteroidais e antineoplásicos, o que faz uma reafirmação do exposto na revisão da literatura. No entanto, é necessário mencionar que tal achado não significa alegar que apenas estas classes são potencialmente nefrotóxicas, em

uso no hospital, pois pode haver outras classes de medicamentos com este potencial, as quais não foram mencionadas devido a não terem sido relatadas pela revisão de literatura. Além disso, acontece a inclusão e revisão periódica de medicamentos padronizados no hospital, devido a mudanças na demanda e perfil assistencial do mesmo, dessa forma, é provável que haja, posterior adição ou redução do quantitativo de medicamentos com potencial nefrotóxico, sendo importante a atenção da equipe da farmácia para determinar a quantidade de medicamentos nefrotóxicos de acordo com alterações na lista de padronização.

Foi notório, ainda, o quanto é essencial a presença do profissional farmacêutico na atenção renal, sobretudo seus conhecimentos acerca do potencial nefrotóxico dos medicamentos e sua participação na equipe multiprofissional das instituições hospitalares e ambulatoriais, para atuar na otimização da farmacoterapia e orientação do uso racional dos medicamentos, a fim de minimizar a nefrotoxicidade. Além de ser fundamental sua atuação na assistência de casos mais graves, quando a hemodiálise e transplantes renais são necessários, com o objetivo de monitorar a função renal e realizar intervenções estratégicas junto à equipe multidisciplinar que sejam capazes de melhorar os efeitos nefrotóxicos dos medicamentos, contribuindo para redução das nefropatias e demais doenças renais promovendo maior qualidade de vida e tratamento farmacológico seguro para os pacientes com doenças renais.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, R.; DEWAN, A. Comparison of nephrotoxicity of Colistin with Polymyxin B administered in currently recommended doses: a prospective study. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 17, n. 1, p. 15, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571295/>> . Acesso em: 15 abr. 2023.

AIRES, Margarida de Mello. Fisiologia. 4ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2012, 1352 p.

ALFA MACROGLOBULINA. Disponível em: <<https://www.fleury.com.br/medico/exames/alfa-2-macroglobulina-para-regionais-soro>>. Acesso em: 7 jun. 2023.

ALFANO, G. et al. The definition of chronic kidney disease in a context of aging population. **Giornale italiano di nefrologia: organo ufficiale della Società italiana di nefrologia**, v. 37, n. 4, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809281/> > . Acesso em: 8 mai. 2023.

ALVAREZ, M. C. Nephrotoxicity of antimicrobials and antibiotics. **Advances in chronic kidney disease**, v. 27, n. 1, p. 31–37, 2020. Disponível: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146999/> > . Acesso em: 19 jun. 2023.

ALVES, B. / O. / O. - M. **12/3: Dia Mundial do Rim | Biblioteca Virtual em Saúde MS**. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/12-3-dia-mundial-do-rim/>>. Acesso em: 12/05/2023.

ALVES, B. / O. / O. **Insuficiência renal crônica**. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/insuficiencia-renal-cronica/>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

ALVES, M. A. R. Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação de Proteinúria e Sedimento Urinário. **Jornal brasileiro de nefrologia: órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 26, n. 3 suppl. 1, p. 6–8, 2004. Disponível em: < https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n3s1a04.pdf > Acesso em: 20 mai. 2023.

ANDRADE, D. M. DE et al. Análise das concentrações de ureia e creatinina em soro e plasma com ácido etilenodiamino tetra-acético e citrato de sódio. **RBAC**, v. 49, n. 3, 2017. Disponível em: < <https://www.rbac.org.br/artigos/analise-das-concentracoes-de-ureia-e-creatinina-em-soro-e-plasma-com-acido-etilenodiamino-tetra-acetico-e-citrato-de-sodio/> > Acesso em: 20 mai. 2023.

AWDISHU, L.; MEHTA, R. L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. **BMC nephrology**, v. 18, n. 1, 2017. Disponível em: < <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-017-0536-3> > Acesso em: 10 jun. 2023.

AZEVEDO, G. et al. Fisiopatologia e diagnóstico da nefropatia diabética: uma revisão integrativa / Physiopathology and diagnosis of diabetic nephropathy: an integrative review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 1, p. 3615–3637, 22 fev. 2022.

BARCELLOS, R.; ARAÚJO, C. **PREVALÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES CRÍTICOS INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA** Acute kidney insufficiency prevalence in critical patients hospitalized in intensive care units Prevalencia de insuficiencia renal aguda en pacientes críticos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/200816/001103652.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 17 ago. 2023.

BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021. Disponível em: < <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf> > Acesso em: 18 jun. 2023.

BASSO, J. et al. **INJÚRIA RENAL AGUDA (IRA): EVOLUÇÃO DE UM CONCEITO.** Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/880509/injuria-renal-aguda-ira-evolucao-d-e-um-conceito.pdf>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

BERNE, Robert M.; LEVY, Matthew N. (Ed.). Fisiologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, 864 p.

BETA- 2- MICROGLOBULINA Disponível em: <<https://www.fleury.com.br/medico/exames/beta-2-microglobulina-soro>>. Acesso em: 7 jun. 2023.

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. Resolução CFF nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 25 set. Disponível em: < <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf> > . Acesso em: 11 ago.2023.

Brasil é o terceiro maior transplantador de rim do mundo. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2022/03/brasil-e-o-terceiro-maior-transplantador-de-rim-do-mundo>>. Acesso em: 8 jun. 2023.

BRITO, T. N. DE S. **Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas.** , 3 fev. 2016. Disponível em:<<https://www.rbac.org.br/artigos/taxa-de-filtracao-glomerular-estimada-em-adultos/>>. Acesso em: 30 mai. 2023.

BUSARI, A. A. et al. High risk of drug-drug interactions among hospitalized patients with kidney diseases at a Nigerian teaching hospital: A call for action. **Nigerian medical journal: journal of the Nigeria Medical Association**, v. 60, n. 6, p. 317–325, 2019. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7053273/> > . Acesso em: 10 jun. 2023.

CAMPOS, D. R. **Nefrite Intersticial - Causas e tratamento**. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/nefrologia/nefrite-intersticial/>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

CHAVES, L. F. F.; PINTO, R. R. Nefrotoxicidade por Anti-Inflamatórios / Anti-Inflammatory Nephrotoxicity. **Brazilian Applied Science Review**, v. 5, n. 6, p. 2149–2159, 2021. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BASR/article/view/41599/pdf>>. Acesso em: 5 jun. 2023.

CIRAQUE, A.; SILVA, C. M. C. E; SILVA, A. S. DA. Nefrotoxicidade fármaco induzida. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, v. 38, n. especial, p. 35–51, 29 nov. 2022. Disponível em: <<http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistatestes/article/view/2754>> Acesso: 23 mai. 2023.

Corrections to “The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report”. **Kidney international**, v. 80, n. 9, p. 1000, 2011. Acesso em: 31 ago. 2023

DA SILVA, D. T. et al. POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES POLIMEDICADOS DE NOVO HAMBURGO, RS, BRASIL. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 30, n. 1, p. 21–29, 2018. Disponível em: <<https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2091>> Acesso em 15 mai. 2023.

DALTON, R.; FLÁVIO, T.; ANDRIOLO, A. **Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade**. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpm/a/KXTcCK5cT3BJMsdMyBVnLdR/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 27 mai. 2023.

Diabetes (diabetes mellitus). Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

DICU-ANDREESCU, I. et al. Chronic kidney disease, urinary tract infections and antibiotic nephrotoxicity: Are there any relationships? **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 59, n. 1, p. 49, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9862113/>> . Acesso em: 10 mai. 2023.

DOCHERTY, M.-H. et al. Cellular senescence in the kidney. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 30, n. 5, p. 726–736, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6493983/>> . Acesso em: 24 mai. 2023.

Doenças Renais Crônicas. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/drc>>. Acesso em: 15 mai. 2023.

Doenças Renais Crônicas. Disponível em:

<<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/drc>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

DUAN, Z. et al. Cisplatin-induced renal toxicity in elderly people. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 12, p. 1758835920923430, 2020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7238313/> > . Acesso em: 06 jun. 2023.

DUSSE, Luci Maria SantAna. Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente?: Biomarkers of renal function: what is currently available?. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Minas Gerais, MG, p. 1-11, 6 jun. 2016. DOI 10.21877/2448-3877.201600427. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/biomarcadores-da-funcao-renal-do-que-dispomos-atualmente/>. Acesso em: 6 mai. 2023.

Farmacologia Clínica. Fuchs, F.D. Wannmacher, L. Editora Guanabara Koogan, 5º ED, 2017.

GABRIEL, I. C.; NISHIDA, S. K.; KIRSZTAJN, G. M. Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal? **Jornal brasileiro de nefrologia: órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 33, n. 2, p. 261–267, 2011. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/jbn/a/3Pqnx7RDthsHxD9Ddy6QkZk/> > . Acesso em: 12 mai. 2023.

GUYTON, A.C. e Hall J.E.– Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 12ª ed., 2011.

HADDAD, H.; MARIA, J.; VISCONTI, A. Circulação e Excreção 4 INTRODUÇÃO À FISIOLOGIA RENAL. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://midia.atp.usp.br/plc/plc0032/impressos/plc0032_04.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2023.

HARRISON, Tinsley Randolph. Medicina Interna. 17ª Ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill, 2008, 2996 p.

Kdigo 2023 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Disponível em: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf>. Acesso em: 18 jul. 2023.

KIRSZTAJN, G. M. Avaliação de Função Renal. **Jornal brasileiro de nefrologia: órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 31, n. 1 suppl. 1, p. 14–20, 2009. Disponível em: < https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v31n1s1a04.pdf > . Acesso em: 30 mai. 2023.

LANGE, Lerma. Nefrologia e Hipertensão-Diagnóstico e Tratamento. 1ª Ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill, 2011, 588 p.

LEITE, L. et al. HIPERTENSÃO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 27, n. 4, p. 115–121, 2020. Disponível em: <

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/revista/27-4/hipertensao-na-doenca-renal-cronica-revista-hipertensao-27-n4.pdf> > . Acesso em: 05 abr. 2023.

LEMOSL. S.; SuartaM. W.; HuszczG. B.; RodriguesC. G.; RochaE. Q.; SilvaB. M.; OliveiraM. V. de. Incidência da polifarmácia em idosos com doenças crônicas. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 2, p. e11589, 28 fev. 2023.

LIMA, R. Q.; NUNES, C. P. **Acute kidney injury after use of antibiotics**. Disponível em:<<https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/faculdademedicinadeteresopolis/article/download/597/421>>. Acesso em: 19 mai. 2023.

LIMA, S. G. DE; LIMA, N. P.; BRITO, M. A. M. Nefrotoxicidade associada ao uso da Polimixina B: Revisão sistemática/ Nefrotoxicity associated with the use of Polymixin B: a systematic review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 11839–11858, 2021. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/30552> > . Acesso em: 14 abr. 2023.

LUCAS, G. N. C. et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Jornal brasileiro de nefrologia: órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 41, n. 1, p. 124–130, 2019. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30281062/> > . Acesso em: 18 mai.2023.

MADDUKURI, G. **Proteinúria**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-geniturin%C3%A1rios/sintomas-de-doen%C3%A7as-genitourin%C3%A1rias/protein%C3%A1ria>>. Acesso em: 20 mai. 2023.

MAGRO, M. C. DA S.; VATTIMO, M. DE F. F. Avaliação da função renal: creatinina e outros biomarcadores. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 19, n. 2, p. 182–185, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbti/a/XRyHX6vtXhydFmL59h8dnzp/> > . Acesso em: 17 abr. 2023.

MAR, 9. **Dia Mundial do Rim 2022: HEARTS nas Américas e Saúde Renal para Todos**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/9-3-2022-dia-mundial-do-rim-2022-hearts-nas-ame-ricas-e-saude-renal-para-todos>>. Acesso em: 29 jul. 2023.

MARTÍ, G. et al. Pharmaceutical care program for patients with chronic kidney disease in the community pharmacy: Detection of nephrotoxic drugs and dose adjustment. Viability study. **PloS one**, v. 17, n. 12, p. e0278648, 2022. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36548299/> > . Acesso em: 16 mai. 2023.

MARTINS, C. A. YOUNES-IBRAHIM, M. Nefrotoxicidade – Aspectos Básicos. **Medicina, Ciência e Arte**, v. 1, n. 4, p. 31–44, 2022. Disponível em: < <https://medicinacienciaearte.emnuvens.com.br/revista/article/download/40/35> > Acesso em: 19 mai. 2023.

MARTTIELLO, I. C.; TRAPP, A. G.; KROTH, L. V. Nefrotoxicidade relacionada à quimioterapia citotóxica convencional. **Acta méd. (Porto Alegre)**, p. 214–224, 2018. Disponível em: < <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-995837> > . Acesso em: 21 jun.2023.

MARVIN, J. L. et al. An evaluation of the incidence of nephrotoxicity after a loading dose of vancomycin in patients with severe renal impairment. **The Journal of emergency medicine**, v. 56, n. 6, p. 701–708, 2019. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029400/> > . Acesso em: 18 mai. 2023.

MELLO, P. A. DE et al. Nefrotoxicidade e alterações de exames laboratoriais por fármacos: revisão da literatura. **Revista de Medicina**, v. 100, n. 2, p. 152–161, 20 maio de 2021. Disponível em: < <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/180902> > . Acesso em: 14 abr. 2023.

Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde - Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 20 de maio de 2004. Disponível em: < https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html > . Acesso em: 8 ago. 2023.

MORAIS, K. B. DE et al. Interações medicamentosas com anti-hipertensivos. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e4411225488, 2022. Disponível em: < <https://medicinacienciaearte.emnuvens.com.br/revista/article/download/40/35> > Acesso em: 10 mai. 2023.

MORAIS, P. D. et al. AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA EM IDOSOS. **Extensão em Foco**, n. 21, 2020. Disponível em: < <https://revistas.ufpr.br/extensao/article/view/69960> > . Acesso em: 26 mai.2023.

MORALES, B. Drogas nefrotóxicas. **Revista médica Clínica Las Condes**, v. 21, n. 4, p. 623–628, 2010. Disponível em: < <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-drogas-nefrotoxicas-S0716864010705782> > . Acesso em: 20 abr.2023.

MT, C.; HELDER, M.; DE OLIVEIRA, C. **GUIA PRÁTICO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS PRINCIPAIS ANTIBIÓTICOS E ANTIFÚNGICOS UTILIZADOS N**. Disponível em: <<https://sites.unipampa.edu.br/gpnanofar/files/2014/06/Guia-pr%C3%A1tico-das-inter%C3%A7%C3%B5es-medicamentosas.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2023.

NEUEN, B. L. et al. National health policies and strategies for addressing chronic kidney disease: Data from the International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas. **PLOS global public health**, v. 3, n. 2, p. e0001467, 2023. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10021302/> > . Acesso em: 22 mai.2023.

O'BRIEN, F. **Glomerulonefrite**. Disponível em:
<<https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-renais-e-urin%C3%A1rios/dist%C3%BArbios-da-filtra%C3%A7%C3%A3o-dos-rins/glomerulonefrite>>.
Acesso em: 25 jun. 2023.

O'BRIEN, F. **Necrose tubular aguda**. Disponível em:
<<https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-renais-e-urin%C3%A1rios/dist%C3%BArbios-da-filtra%C3%A7%C3%A3o-dos-rins/necrose-tubular-aguda>>.
Acesso em: 25 jun. 2023c.

O'BRIEN, F. **Nefrite tubulointersticial**. Disponível em:
<<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-geniturin%C3%A1rios/doen%C3%A7as-tubulointersticiais/nefrite-tubulointersticial>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

OGOBUIRO, I.; TUMA, F. **Physiology, Renal**. [s.l.] StatPearls Publishing, 2022.
Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339/> >. Acesso em: 18 mai. 2023.

PAPOTTI, B. et al. Drug-drug interactions in polypharmacy patients: The impact of renal impairment. **Current research in pharmacology and drug discovery**, v. 2, n. 100020, p. 100020, 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34909655/> > . Acesso em: 25 mai. 2023.

PERAZELLA, M. A. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 13, n. 12, p. 1897–1908, 2018. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622670/> > . Acesso em: 29 abr.2023.

PONCE, D. et al. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in Brazilian patients: a retrospective study from a teaching hospital. **International urology and nephrology**, v. 52, n. 10, p. 1915–1922, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32495022/> > . Acesso em: 16 mai. 2023.

PORTO, J. R. et al. Evaluation of renal function in chronic kidney disease. **RBAC**, v. 49, n. 1, 2017. Disponível em: < <https://pesquisa.bvsalud.org/porta/resource/pt/biblio-1151739> >. Acesso em: 18 mai. 2023.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS.

Disponível em:
<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/20210416_sindrome_nefrotica_primaria_adulto.pdf>. Acesso em: 8 jun. 2023.

RADI, Z. A. Kidney pathophysiology, toxicology, and drug-induced injury in drug development. **International journal of toxicology**, v. 38, n. 3, p. 215–227, 2019. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30845865/> > . Acesso em: 22 mai.2023.

Relatório aponta que número de adultos com hipertensão aumentou 3,7% em 15 anos no Brasil. Disponível em:

<<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/relatorio-aponta-que-numero-de-adultos-com-hipertensao-aumentou-3-7-em-15-anos-no-brasil>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

RODRIGUES, D. S. et al. Impactos causados pela polifarmácia em idosos: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. e28810212263, 2021. Disponível em: <

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/12263/11273/165703> > . Acesso em: 25 jun. 2023.

SALES, G. T. M.; FORESTO, R. D. Drug-induced nephrotoxicity. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 66Suppl 1, n. Suppl 1, p. s82–s90, 2020.

Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31939540/> > . Acesso: 04 abr.2023.

SALGADO, P. P. C. DE A. et al. Fisiopatologia da nefropatia diabética. **rmmg.org**, v.

14, n. 3, p. 180–185, [s.d.] . Disponível em: < <https://rmmg.org/artigo/detalhes/1490> < <https://rmmg.org/artigo/detalhes/1490> > . Acesso em: 21 abr. 2023.

SANTOS, E. J. DA S; et al.. Anti-inflamatórios não esteroides e problemas renais.

Research, Society and Development, v. 10, n. 15, p. e301101522923, 2021.

Disponível em: <

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/22923/20044/273147> > . Acesso em: 27 abr. 2023.

SANTOS, J. F. R. DOS; et al. Nefrotoxicidade em notificações de suspeita de

eventos adversos ao medicamento: estudo descritivo de dados reportados ao sistema Vigimed em 2019. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 10, n. 3, p. 22, 31 ago. 2022. Disponível em: <

<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/2018> > . Acesso em: 30 abr. 2023.

SILVA JUNIOR, G. B. DA et al. Obesity and kidney disease. **Jornal brasileiro de nefrologia: órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 39, n. 1, p. 65–69, 2017. Disponível em: <

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28355395/> > . Acesso em: 28 mai.2023.

SILVA, A. L. C. et al. Potenciais interações medicamentosas graves em pacientes

com doença renal crônica não dialítica: uma frequência preocupante. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e36311124907, 2022. Disponível em: <

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/24907/21967/294156> > . Acesso em: 24 mai. 2023.

SILVA, T. K. DA. Diabetes mellitus e hipertensão arterial em pacientes com

insuficiência renal crônica em diálise: Revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. e53410616121, 2021. Disponível em: <

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/16121/14385/206295> > . Acesso em: 30 mai. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **O que são glomerulopatias?**

Disponível em: <

<https://www.sbn.org.br/orientacoes-e-tratamentos/doencas-comuns/glomerulopatias/>

> Acesso em: 01 jun. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Compreendendo os rins.**

Disponível em:

<<https://www.sbn.org.br/o-que-e-nefrologia/compreendendo-os-rins/>>. Acesso em:

20 mai. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Dia mundial do rim.** Disponível em:

< <https://www.sbn.org.br/dia-mundial-do-rim/dia-mundial-do-rim-2022/> > . Acesso em: 17/08/2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Ebook biomarcadores na nefrologia.** Disponível em: <<https://arquivos.sbn.org.br/pdf/biomarcadores.pdf>> .

Acesso em: 12 ago. 2023.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, out. 2007. Disponível em: <

<https://www.scielo.br/j/jbpm/a/r8wxfrYpxXrpjbKdGwSqNBC/abstract/?lang=pt> >.

Acesso em: 28 mai.2023.

SOEIRO, E. M. D.; HELOU, C. M. DE B. Clinical, pathophysiological and genetic aspects of inherited tubular disorders in childhood. **Jornal brasileiro de nefrologia: órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 37, n. 3, p. 385–398, 2015. Disponível em: <

<https://www.scielo.br/j/jbn/a/PXV9tjL5vpkbWj74VRVLh6z/?format=pdf&lang=en> >.

Acesso em: 20 mai.2023.

SOUSA, L.M.M.; Marques-Vieira, C.M.A; Severino, S.S.P. & Antunes, A.V. (2017).

Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem. **Revista Investigação Enfermagem**, Ser. II(21), 17-26. Disponível em: <

https://www.researchgate.net/publication/321319742_Metodologia_de_Revisao_Integrativa_da_Literatura_em_Enfermagem >. Acesso em: 27 mai. 2023.

Summary of recommendation statements section 1: Introduction and methodology. Disponível em:

<<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2023.

TRATAMENTO DE DOENÇAS RENAI TUBULO-INTERSTICIAIS. Disponível em:

<<https://www.gov.br/pt-br/servicos-estaduais/tratamento-de-doencas-renais-tubulo-intersticiais>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. Lista de medicamentos padronizados - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Rio de Janeiro, 2016.

Disponível em: <

<http://www.unirio.br/hugg/setor-de-farmacia-1/arquivos/padronizacao-de-medicamentos-2016> > . Acesso em: 09/08/2023

Vista da Nefrotoxicidade – Aspectos Básicos. Disponível em: <<https://www.medicinacienciaearte.com.br/revista/article/view/40/35>>. Acesso em: 10 jun. 2023.

YAMADA, Y. et al. Variation in human water turnover associated with environmental and lifestyle factors. **Science (New York, N.Y.)**, v. 378, n. 6622, p. 909–915, 2022. Disponível em: < <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abm8668> >. Acesso em: 22 jul. 2023.