



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Georgia Oger Garcia

**INJÚRIA RENAL AGUDA DROGA INDUZIDA:
UM ESTUDO DE COORTE SOBRE INCIDÊNCIA,
IDENTIFICAÇÃO DE MECANISMOS
FISIOPATOLÓGICOS E FATORES
PROGNÓSTICOS.**

Dissertação de mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

Botucatu
2024

Georgia Oger Garcia

INJÚRIA RENAL AGUDA DROGA INDUZIDA: UM
ESTUDO DE COORTE SOBRE INCIDÊNCIA,
IDENTIFICAÇÃO DE MECANISMOS
FISIOPATOLÓGICOS E FATORES PROGNÓSTICOS.

*DRUG-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY: COHORT STUDY ON INCIDENCE,
IDENTIFICATION OF PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND PROGNOSTIC
FACTORS*

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio
de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

Botucatu
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Garcia, Georgia Oger.

Injúria renal aguda droga induzida : um estudo de coorte
sobre incidência, identificação de mecanismos
fisiopatológicos e fatores prognósticos / Georgia Oger
Garcia. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Daniela Ponce

Capes: 40000001

1. Nefrologia. 2. Mortalidade. 3. Saúde pública.

Palavras-chave: Mortalidade; Nefrologia; Saúde pública.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE GEORGIA OGER GARCIA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 12 dias do mês de julho do ano de 2024, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de GEORGIA OGER GARCIA, intitulada **Injúria Renal Aguda droga induzida: um estudo de coorte sobre incidência, identificação de mecanismos fisiopatológicos e fatores prognósticos**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. DANIELA PONCE (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. WELDER ZAMONER (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. EMERSON QUINTINO DE LIMA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina I / FM/São José do Rio Preto - FAMERP. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Profa. Dra. DANIELA PONCE

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, com muito carinho e grande admiração, agradeço à minha orientadora Prof. Dra. Daniela Ponce que me forneceu as ferramentas para que eu pudesse desenvolver este estudo, me guiou durante o processo e me ensinou tanto sobre escrita científica. Agradeço também com carinho ao meu colega Vinicius Pacchini, que me ajudou muito durante a coleta, análise de dados e desenvolvimento desta pesquisa. Estendo meus agradecimentos à toda a equipe da Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, especialmente à equipe dedicada à Injúria Renal Aguda que corroborou para que este trabalho fosse realizado.

Agradeço também com muito amor aos meus pais e à minha irmã que me apoiaram e incentivaram a perseguir este desafio. Não poderia deixar de agradecer aos meus Professores Marcos Micucci e Filipe Welson que me ajudaram a identificar maneiras de lapidar meu trabalho.

RESUMO:

Introdução: A Injúria Renal Aguda (IRA) é uma síndrome clínica comumente encontrada, caracterizada por uma abrupta redução da taxa de filtração glomerular (TFG), que pode provocar graves alterações na volemia e no equilíbrio ácido básico do organismo. Especialmente entre pacientes hospitalizados, destaca-se a Injúria Renal Aguda Droga-Induzida (IRADI), entidade clínica associada à exposição dos rins a medicamentos com potencial nefrotóxico. A IRADI pode ser classificada em reações do tipo A e do tipo B. As reações do tipo A são aquelas que são previsíveis com base na farmacologia da substância, dose-dependentes e expressam-se na forma de Necrose Tubular Aguda (NTA). Já as reações do tipo B são imprevisíveis, idiossincráticas, não dose-dependentes e expressam-se na forma de Nefrite Intersticial Aguda (NIA), Nefropatia Induzida por Cristais, entre outras. **Objetivo:** Avaliar a incidência, identificar as principais drogas associadas e o mecanismo fisiopatológico da lesão observada, analisar os fatores prognósticos associados a desfechos desfavoráveis, além de comparar os desfechos óbito e necessidade de Suporte Renal Agudo (SRA) entre os pacientes com IRADI vs IRA de outras etiologias. **Métodos:** Estudo do tipo coorte retrospectiva realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (HC-FMB), a partir de dados de pacientes internados entre janeiro de 2016 e abril de 2022 e seguidos, via interconsulta, pela equipe da IRA-Nefrologia do HC-FMB. Critérios de inclusão: diagnóstico de IRA e DRC com IRA sobreposta. Critérios de exclusão: pacientes menores de 18 anos de idade ou em Terapia Renal Substitutiva crônica. O diagnóstico de IRA foi realizado com base no aumento da creatinina estabelecido pelo *KDIGO* 2012. Os dados foram apresentados como média e desvio-padrão ou mediana com intervalo interquartilico e frequência. A significância estatística foi de 5% ($p < 0,05$). Análises comparativas foram realizadas utilizando-se Qui Quadrado para variáveis categóricas e Teste T para as variáveis contínuas. Posteriormente, foi realizada regressão logística para identificação dos fatores associados à necessidade de SRA e óbito. **Resultados:** Foram analisados 1398 pacientes, a maior parte homens (61,4%), com idade média de 64 anos "14.4 anos. A etiologia de IRA mais prevalente foi IRA Mista Isquêmica + Séptica (28%). A IRADI foi uma causa importante de IRA (19,3%). Destas, foram IRADI isolada 25,2% e IRA Mista IRADI + Isquemia e/ou Sepsis 74,8%. Entre os pacientes com IRADI a idade média foi de 61,15 "15,26, o sexo masculino foi o mais frequente, a maior parte não foi submetida a SRA e sobreviveu. Entre estes pacientes, a maioria encontrava-se internado em enfermaria, não precisou de droga vaso-ativa, bem como não utilizou ventilação mecânica. A IRADI apresentou menor gravidade e mortalidade quando comparada a outras etiologias de IRA, porém com a mesma necessidade de SRA (26,3% vs 35,4%, $p < 0,05$ e 31,8% vs 36,8%, $p > 0,05$). A maioria dos medicamentos nefrotóxicos provocou reações do tipo A e a principal nefrotoxina foi a Vancomicina. Dentre as drogas associadas à IRADI, a Vancomicina associou-se à maior necessidade de SRA e óbito, enquanto Anfoterina B associou-se a menor risco de SRA e óbito. **Conclusão:** Embora a taxa de mortalidade seja menor entre as IRADIs quando comparada às outras etiologias de IRA, a necessidade de SRA foi semelhante. Assim sendo, é recomendado que a IRADI seja reconhecida precocemente para que seja realizada redução da dose ou mesmo suspensão da droga, a depender do tipo de reação, com o objetivo de reduzir gastos com o sistema de saúde e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes.

Palavras chaves: IRADI (Injúria Renal Aguda Droga-Induzida), Nefrotoxicidade, Prognóstico, Incidência.

ABSTRACT:

Introduction: Acute Kidney Injury (AKI) is a commonly encountered clinical syndrome, characterized by an abrupt reduction in the glomerular filtration rate (GFR), which can cause serious changes in blood volume and the body's acid-base balance. Especially among hospitalized patients, Drug-Induced Acute Kidney Injury (DIAKI) stands out, a clinical entity associated with exposure of the kidneys to drugs with nephrotoxic potential. DIAKI can be classified into type A and type B reactions. Type A reactions are those that are predictable based on the pharmacology of the substance, dose-dependent and are expressed in the form of Acute Tubular Necrosis (ATN). Type B reactions are unpredictable, idiosyncratic, non-dose-dependent and are expressed in the form of Acute Interstitial Nephritis (AIN), Crystal-Induced Nephropathy, among others. **Objective:** To evaluate the incidence, identify the main associated drugs and the pathophysiological mechanism of the observed injury, analyze the prognostic factors associated with unfavorable outcomes, in addition, compare the outcomes of death and need for Acute Kidney Support Therapy (AKST) between patients with DIAKI vs AKI of other etiologies. **Methods:** A retrospective cohort study carried out at the Clinical Hospital from Botucatu School of Medicine – UNESP (HC-FMB), based on data from patients hospitalized between January 2016 and April 2022 and followed, using the analysis from the AKI team that works at the hospital. Inclusion criteria: diagnosis of AKI or Chronic Kidney Disease (CKD) + AKI drug induced (DIAKI). Exclusion criteria: patients under 18 years or on Chronic Renal Replacement Therapy. Among patients included in the study were evaluated the need for mechanical ventilation (MV), vasoactive drugs (VAD), AKST, ATN-ISS score, and outcome (discharge hospital or death). Data analysis was carried out using the STATA 8.0 program (Statacorp, 2004). The data were presented as average and standard deviation or median with range interquartile and frequency. The statistical significance was 5% ($p < 0.05$). Subsequently, logistic regression was performed to identify factors associated with the need for AKST and death. **Results:** 1398 patients were analyzed, most of them men (61.4%), with a mean age of 64 years $\pm$ 14.4 years. The most prevalent etiology of AKI was Mixed Ischemic + Septic AKI (28%). DIAKI was an important cause of AKI (19.3%), isolated DIAKI was 25.2% and Mixed DIAKI + Ischemia and/or Sepsis 74.8%. Among patients with DIAKI, the mean age was 61.15 $\pm$ 15.26, the male gender was the most common, the majority did not undergo AKTS and survived. Among these patients, the majority were admitted to the nursery, did not require VAD, and did not use MV. DIAKI had lower severity and mortality when compared to other AKI etiologies, but with the same need for AKST (26.3% vs 35.4%, $p < 0.05$ and 31.8% vs 36.8%, $p > 0.05$). Most nephrotoxic medications caused type A reactions and the main nephrotoxin was Vancomycin. Among the drugs associated with DIAKI, Vancomycin was associated with a greater need for AKST and death, while Amphotericin B was associated with a lower risk of AKST and death. **Conclusion:** Even though the mortality rate was lower among DIAKI when compared to other AKI etiologies the need for AKST was similar. Therefore, it is recommended that DIAKI should be recognized earlier so the dose of the drug could be reduced or even suspended, depending on the type of reaction, with the aim of reducing the healthcare system expenses and improving patient's clinical outcomes.

Keywords: Drug-Induced Acute Kidney Injury (DIAKI); Nephrotoxicity, Prognosis, Incidence.

SUMÁRIO:

1. Introdução	Página 09
2. Objetivos	Página 13
3. Metodologia	Página 14
4. Resultados	Página 16
5. Discussão	Página 24
6. Conclusão	Página 28
7. Referências	Página 29
8. Anexo 1	Página 31

1. INTRODUÇÃO:

A Injúria Renal Aguda (IRA) é uma síndrome clínica comumente encontrada, caracterizada por uma abrupta redução da taxa de filtração glomerular (TFG), que pode provocar graves alterações na volemia e no equilíbrio ácido básico do organismo. Sabe-se que a rápida identificação da causa da IRA e o início precoce de medidas para interromper a progressão da lesão renal podem reduzir drasticamente a morbimortalidade associada.

Especialmente entre pacientes hospitalizados destaca-se a Injúria Renal Aguda Droga-Induzida (IRADI), entidade clínica associada à exposição dos rins a medicamentos com potencial nefrotóxico. Apesar de ser necessária a exposição à droga para que ocorra a IRADI, não são somente as características das drogas que determinam um maior potencial de toxicidade renal: são determinantes, também, características prévias dos pacientes e dos próprios rins.¹

A utilização de medicações com potencial nefrotóxico por um tempo prolongado ou mesmo a associação de mais de uma droga com tal potencial são compreendidas como fatores que predispõe à um maior risco de lesão renal. Outros fatores que aumentam o potencial nefrotóxico das drogas são: a competição por transportadores entre toxinas endógenas e toxinas exógenas, acarretando em um aumento da concentração dessas nas células tubulares, e a ausência de enzimas necessárias para metabolizarem certas drogas, gerando acúmulo de toxinas nos lisossomos renais. Drogas insolúveis e aquelas cujos metabólitos precipitam cristais também predispõe a um maior risco de nefrotoxicidade.¹

Os pacientes com maior pré-disposição a apresentar nefrotoxicidade são mulheres com idade avançada (maior que 65 anos), especialmente aquelas com Doença Renal Crônica (DRC) ou Cirrose. Status hipervolêmico, Icterícia obstrutiva e Síndrome Nefrótica também são fatores de risco. Vale destacar que existem alterações genéticas, farmacogenéticas e metabólicas que podem favorecer respostas alérgicas a medicações

ou induzir maior pré-disposição à nefrotoxicidade devido à presença de variantes genéticas de proteínas transportadoras ou de enzimas.¹

A perfusão renal corresponde a aproximadamente 25% do débito cardíaco, o que determina elevada concentração das drogas na medula e no interstício renal, favorecendo o acúmulo de metabólitos nesses locais. No interstício renal, pode ocorrer a biotransformação de drogas em metabólitos nefrotóxicos e espécies reativas de oxigênio, gerando um ambiente hipóxico que aumenta a taxa metabólica das células tubulares renais. Sabe-se que a captação das drogas pelos túbulos proximais também leva a um acúmulo das drogas no intracelular, favorecendo a nefrotoxicidade.¹

Ainda que a IRA em pacientes hospitalizados seja comumente multifatorial, estima-se que a IRADI corresponda a 14 a 26% dessas IRAs.² Não foram identificados até o presente momento marcadores diagnósticos específicos da IRADI, sendo assim, para que seja realizado o diagnóstico é necessário que os outros fatores de risco concomitantes sejam levados em consideração para o estabelecimento de uma relação de causalidade apropriada.³

Foi proposto em 2015 por Mehta et al. uma série de critérios que podem ser utilizados para identificar IRADI, entre eles, destacam-se o mínimo de 24 horas de exposição à droga antes do surgimento da lesão renal e uma forte relação já previamente conhecida entre a droga e o mecanismo de lesão apresentado. Sugere-se, também, que os dados do prontuário do paciente sejam considerados integralmente, incluindo biomarcadores e demais comorbidades.²

Apesar de não muito extensa a literatura sobre o tema, foram realizados estudos em busca da incidência da IRADI em diversas regiões do globo. Dados Chineses e Sul-Africanos mostram a incidência da IRADI variando entre 28% e 37%.^{4, 5, 6} Enquanto estudo multicêntrico intercontinental, incluindo África, Ásia, Austrália, Nova Zelândia, Europa, América do Norte e América do Sul mostra incidência da IRADI em torno de 14%.⁷

Fisiopatologicamente, a IRADI pode ocorrer a partir de três caminhos: Necrose Tubular Aguda (NTA), Nefrite Intersticial Aguda (NIA) e Nefropatia Induzida por Cristais.

Uma das formas de dano tubular direto secundário a NTA ocorre pois certas drogas são ativamente transportadas para dentro das células dos túbulos proximais e secretadas para dentro do lúmen tubular. Uma vez dentro das mitocôndrias das células tubulares, as drogas inibem a DNA polimerase, provocando redução do conteúdo do DNA mitocondrial e levando a alterações estruturais na mitocôndria, o que resulta na apoptose dessas células e consequente episódio de IRA. Não há nenhuma medida terapêutica específica para o tratamento da NTA, no entanto, sabe-se que evitar doses supra-terapêuticas de medicações, evitar o uso concomitante de drogas com potencial nefrotóxico e evitar episódios de hipotensão são fatores protetores para evitar a progressão da lesão renal.⁸

Por outro lado, a NIA é uma reação imuno-mediada caracterizada histologicamente pela infiltração imune em células tubulointersticiais. O diagnóstico de NIA sem a realização de biópsia é bastante desafiador. Suspeita-se quando há a exposição a uma medicação comumente associada e sequencialmente uma piora aguda da TFG. Sinais sugestivos de reações alérgicas com *rash* cutâneo, febre e eosinofilia são raros. Por meio da biópsia renal, o diagnóstico da NIA é estabelecido com a identificação de infiltrado inflamatório intersticial e inflamação dos túbulos. O processo é comumente limitado aos rins e primariamente desencadeado por células T CD4 e CD8. As drogas funcionam como antígenos depositados nas células tubulointersticiais que serão fagocitados por células dendríticas, migrando para linfonodos, onde irão iniciar uma resposta imune adaptativa. Para a resolução da IRA nestes casos é imprescindível a suspensão da droga, pois quanto maior a fibrose local maior o risco de não recuperar a função renal futuramente. Em alguns casos é indicada a utilização de glicocorticoides como tratamento, devido à natureza imunomediada.⁸

O último e mais raro mecanismo fisiopatológico de IRADI é a Nefropatia Induzida por Cristais, caracterizada na biópsia renal pelo depósito intratubular de cristais. São fatores que aumentam o risco de apresentar essa nefropatia a desidratação, alterações no pH urinário, DRC e o uso de doses supra-terapêuticas das drogas. Comumente não apresenta sinais clínicos, exceto pela elevação na creatinina sérica. Medidas de prevenção são semelhantes às aquelas previamente citadas para os outros mecanismos,

exceto por medidas específicas que podem ser realizadas para alcançar o pH urinário ideal durante o uso de certas drogas visando evitar a precipitação intratubular de cristais. Como terapêutica é recomendado a suspensão da droga culpada, evitar novas drogas com potencial nefrotóxico, bem como evitar hipovolemia.⁸

Outra classificação, mais ampla, incluindo demais reações adversas às drogas, são as reações do tipo A e reações do tipo B. São reações do tipo A aquelas que são previsíveis com base na farmacologia da substância, dose-dependentes e expressam-se na forma de Necrose Tubular Aguda (NTA). Já as reações do tipo B são imprevisíveis, idiossincráticas, não dose-dependentes e expressam-se na forma de Nefrite Intersticial Aguda (NIA), Nefropatia Induzida por Cristais, entre outras.²

Embora a IRADI seja importante causa de IRA entre pacientes hospitalizados, o que certamente compromete a morbidade e mortalidade desses pacientes, a literatura médica ainda é insuficiente no que diz respeito à caracterização de sua epidemiologia, bem como na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e dos fatores prognósticos relacionados, o que justifica a realização do presente estudo.

2. OBJETIVOS:

Avaliar a incidência de IRADI entre os pacientes avaliados pelo grupo de IRA do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, identificar as drogas culpadas e o mecanismo fisiopatológico da lesão observada, estabelecer os principais fatores prognósticos associados a desfechos desfavoráveis (necessidade de suporte renal agudo e óbito), além de comparar os desfechos óbito e necessidade de SRA entre os pacientes com IRADI vs IRA de outras etiologias.

3. METODOLOGIA:

1. Pacientes e métodos

Realizou-se estudo do tipo coorte retrospectiva em que foram avaliados, inicialmente, pacientes internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (HC-FMB), entre Janeiro de 2016 e Abril de 2022 e seguidos, via interconsulta, pela equipe da IRA-Nefrologia do HC-FMB. Planilhas contendo dados do prontuário de tais pacientes, tanto clínicos e laboratoriais, quanto epidemiológicos, foram geradas a partir do sistema DataIRA.

Os dados dos pacientes foram analisados e foram incluídos aqueles com diagnóstico de IRA e DRC com IRA sobreposta. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos de idade ou em Terapia Renal Substitutiva crônica. O diagnóstico de IRA foi realizado com base no aumento da creatinina estabelecido pelo *KDIGO* 2012 (maior ou igual a 0,3g/dL em até 48 horas ou 1,5 x em até 7 dias)⁹. Os pacientes também foram estratificados em IRA *KDIGO* I, II ou III, ou ainda em DRC com IRA sobreposta, também de acordo com os critérios estabelecidos no *KDIGO* 2012.⁹

As drogas foram classificadas conforme o mecanismo fisiopatológico em reações do tipo A e reações do tipo B. As drogas relacionadas às reações tipo A incluíram as drogas que cursam com NTA, sendo elas: Vancomicina, os contrastes, os Aminoglicosídeos e a Anfotericina B. Já as drogas classificadas como reações tipo B incluíram as drogas que cursam com NIA ou nefropatia por cristais, sendo elas: Quinolonas, Cefalosporinas, Imunossupressores, Aciclovir, Polimixina B e AINEs.^{10, 11, 12}

Com relação as IRAs de outras etiologias (não droga-induzida) foram consideradas: Nefrotóxica por Toxina Endógena; Isquêmica; Séptica; Mista Isquêmica e Séptica associadas; Obstrutiva e Relacionada à COVID-19.

O diagnóstico e a etiologia da IRA foram definidos pela equipe assistencial, baseada em critérios clínicos (identificação dos insultos) e laboratoriais plasmáticos e urinários. Já a classificação dos tipos de reações dos tipos A e B foi realizada pelos pesquisadores, de acordo com os conhecimentos dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.¹⁰

Para os pacientes incluídos no estudo foram coletados os seguintes dados do DataIRA: nome completo, sexo, idade, data de internação, data de avaliação pela equipe de Nefrologia, resumo clínico, diagnóstico principal, etiologia da IRA, classificação da IRA, droga envolvida (caso a IRA fosse droga-induzida), dosagem seriada de creatinina sérica, necessidade de ventilação mecânica (VM), de droga vasoativa (DVA) e de Suporte Renal Agudo (SRA) e evolução (alta ou óbito). Além disso, para cada um dos pacientes, foi calculado o escore ATN-ISS¹³, que tem como objetivo prever a probabilidade de óbito em um paciente com IRA.

O projeto foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa da FMB e iniciado após sua aprovação (CAAE 59643522.8.0000.5411) (anexo 1).

2. Análise de dados

A análise de dados foi feita com auxílio do programa STATA 8.0 (Statacorp, 2004). Os dados foram apresentados como média e desvio-padrão ou mediana com intervalo interquartilico. Inicialmente, foi realizada a análise descritiva de todos os pacientes com IRADI, sendo calculadas medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e de frequência para as variáveis categóricas. Para as análises comparativas, foram adotadas como variáveis de desfecho a necessidade de SRA, a evolução do paciente (óbito) e a etiologia da IRA. O teste Qui-Quadrado foi utilizado para comparação das variáveis categóricas. Já para a análise das variáveis contínuas, foram utilizados o teste t, quando a variável de desfecho foi "necessidade de SRA" ou "óbito". Foi realizada análise multivariada, através da construção de modelo de regressão logística, com cálculos dos Odds Ratio (OR), sendo incluídas no modelo todas as variáveis independentes que mostraram associação com os desfechos de óbito e necessidade de SRA, com $p \leq 0,20$. A significância estatística foi considerada quando menor que 5% ($p < 0,05$). Para análise de dados utilizamos o programa SAS for Windows, versão 9.2 (Carolina do Norte - Estados Unidos, 2009).

4. RESULTADOS:

Foram analisados 1398 pacientes, a Tabela 1 mostra as características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo. A maior parte dos pacientes incluídos eram homens [N = 859 (61,4%)], com idade média de 64 anos #14.4 anos. As etiologias de IRA mais prevalentes foram: IRA Mista Isquêmica + Séptica (28%), IRA Isquêmica (19,4%), IRA Mista IRADI + Isquemia e/ou Sepse (14,4%), IRA Séptica (10%), seguida da IRADI (4,8%). Entre os 1398 pacientes estudados, 600 (42,9%) estavam em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), 580 (41,4%) em ventilação mecânica (VM) e 694 (49,6%) em uso de droga-vasoativa (DVA). O escore ATN-ISS médio foi de 0,5 #0,28. Necessitaram de Suporte Renal Agudo (SRA) 35,8% dos pacientes. O estágio de IRA mais frequente foi KDIGO 3 (44,4%), seguido de DRC com IRA sobreposta (37,9%), sendo KDIGO 2 (12,4%) a terceira mais frequente e, por último, KDIGO 1 (5,1%). Na população estudada, ocorreram 471 (33,6%) óbitos.

Entre os 1398 pacientes analisados, 270 (19,3%) foram identificados com IRADI. Entre eles, 25,2% foram IRADI isolada (N = 68) e 74,8% IRA Mista IRADI + Isquemia e/ou Sepse (N = 202). Entre os pacientes com IRADI, a idade média foi de 61,15 #15,26, o sexo masculino foi o mais frequente (62,9%), a maior parte não foi submetida a SRA (68,2%) e sobreviveu (73,7%). Entre estes pacientes, a maioria encontrava-se internado em enfermaria (63,7%), não precisou de DVA (56%), bem como não utilizou VM (63,8%). O estágio da IRA mais frequente foi KDIGO 3 (47,4%), seguido de DRC com IRA sobreposta (28,8%), KDIGO 2 (18,5%) e por último KDIGO 1 (5,1%), conforme mostra a Tabela 2.

A Tabela 3 mostra a classificação da IRADI de acordo com o tipo de reação e mecanismo fisiopatológico encontrados. Houve predomínio da reação tipo A (77%) em relação à reação tipo B (23%). Dentre os mecanismos fisiopatológicos, a NTA foi a mais frequentemente identificada (77%), seguida da NIA (15,2%) e por último Nefropatia Induzida por Cristais (2,6%).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo.

N = 1398 (%)	
Perfil dos pacientes	
Sexo Masculino	859 (61,4)
Idade (anos)	64 ± 14,4
Admitidos em UTI	600 (42,9)
VM	580 (41,4)
DVA	694 (49,6)
ATN-ISS	0,5 ± 0,28
Necessidade de SRA	501 (35,8)
Óbitos	471 (33,6)
Etiologia da IRA	
Mista (Isquêmica + Séptica)	392 (28)
Isquêmica	272 (19,4)
Mista (IRADI + Isquemia e/ou Sepsis)	202 (14,4)
Séptica	140 (10)
IRADI	68 (4,8)
Nefrotóxica Endógena	100 (7,1)
Associada a COVID	86 (6,1)
Obstrutiva	73 (5,2)
Outras	65 (4,6)
Classificação da IRA	
KDIGO I	72 (5,1)
KDIGO II	174 (12,4)
KDIGO III	622 (44,4)
DRC + IRA sobreposta	530 (37,9)

IRA: injúria renal aguda; IRADI: injúria renal aguda droga induzida; DVA: droga vasoativa; ATN-ISS: Escore ATN-ISS¹³; UTI: unidade de terapia intensiva; VM: ventilação mecânica; DRC: doença renal crônica; SRA: suporte renal agudo; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes⁹

Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos pacientes com IRADI incluídos no estudo.

N = 270 (%)	
Perfil dos pacientes	
Sexo masculino	170 (62,9)
Idade (anos)	61,15 ± 15,26
Admitidos em UTI	98 (36,2)
VM	98 (36,2)
DVA	119 (44)
ATN-ISS	0,39 ± 0,29
Necessidade de SRA	86 (31,8)
Óbitos	71 (26,2)
Etiologia da IRA	
IRADI isolada	68 (25,2)
Mista (IRADI + Isquemia e/ou Sepses)	202 (74,8)
Classificação da IRA	
KDIGO I	14 (5,1)
KDIGO II	50 (18,5)
KDIGO III	128 (47,4)
DRC com IRA sobreposta	78 (28,8)

IRADI: injúria renal aguda droga induzida; UTI: unidade de terapia intensiva; VM: ventilação mecânica; DVA: droga vasoativa; ATN-ISS: Escore ATN-ISS¹³; IRA: injúria renal aguda; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes⁹; DRC: doença renal crônica; SRA: suporte renal agudo.

Tabela 3. Classificação da IRADI de acordo com o tipo de reação e mecanismo fisiopatológico.

N = 270 (%)	
Reação	
Tipo A	208 (77)
Tipo B	62 (23)
Mecanismo fisiopatológico	
NTA	208 (77)
NIA	41 (15,2)
Nefropatia Induzida por Cristais	7 (2,6)
Outros	14 (5,2)

NTA: Necrose Tubular Aguda; NIA: Nefrite Intersticial Aguda.

As drogas mais prevalentes envolvidas nas IRADI, na respectiva ordem de incidência, foram Vancomicina, Contraste, Vancomicina + Outros (Aminoglicosídeos, Cefalosporinas ou Quinolonas), Anfotericina B, Polimixina B, AINE, Aminoglicosídeos, Quinolonas, Aciclovir e Cefalosporinas, conforme descrito na Figura 1.

Os pacientes foram avaliados quanto à reação às drogas em tipo A e B, conforme descrito na Tabela 4. Foram semelhantes quanto às variáveis: necessidade de SRA, mortalidade e escore ATN-ISS. Ambas desencadearam mais comumente IRA KDIGO III, apresentaram prevalência semelhante de IRADI isolada e foram mais comuns no sexo masculino. Porém, diferiram quanto à idade e à necessidade de DVA, VM e leito de UTI. As reações tipo A acometeram pacientes mais jovens do que as reações do tipo B e foram mais frequentes entre pacientes em UTI, com DVA e em VM.

Os pacientes com IRADI foram avaliados e comparados quanto aos desfechos necessidade de SRA e óbito, conforme descrito nas Tabelas 5 e 7 em análise univariada e nas Tabelas 6 e 8 em análise multivariada. Foram identificados como fatores associados ao óbito e à necessidade de SRA: uso de VM, maior ATN-ISS e uso de Vancomicina. A etiologia Mista (IRADI + Isquemia e/ou Sepses) associou-se à maior necessidade de SRA, enquanto a IRA por Anfotericina B associou-se a menor necessidade de SRA.

Figura 1. Principais drogas associadas à IRADI na população estudada (%).

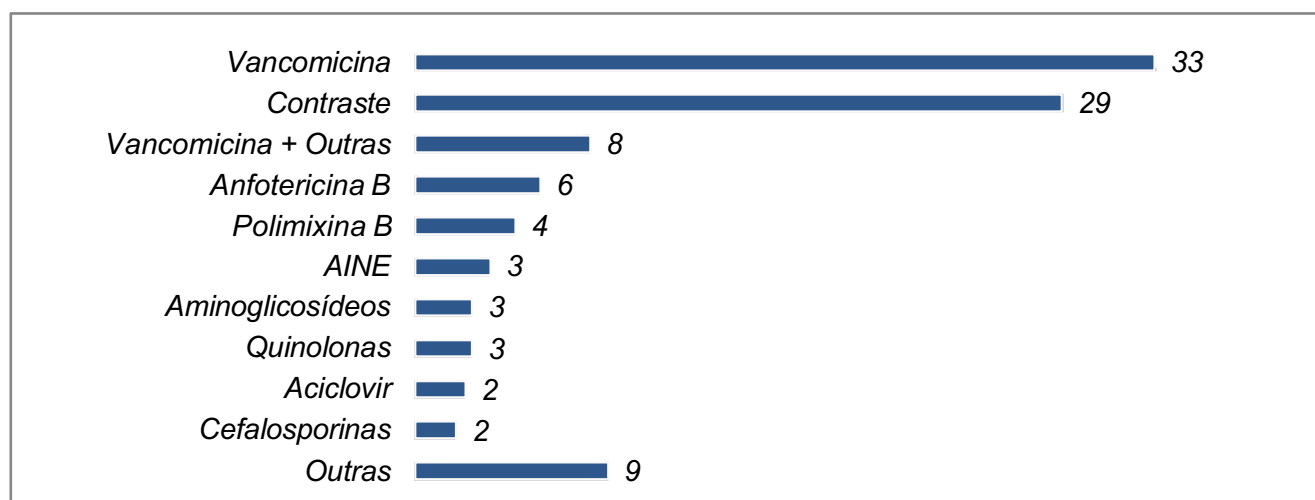


Gráfico que ilustra as principais drogas associadas à IRADI na população estudada: Vancomicina [N = 88 (32,6%)], Contraste [N = 77 (28,5%)], Vancomicina + Outras [N = 21 (7,7%)], Anfotericina [N = 15 (5,5%)], Polimixina [N = 12 (4,4%)], AINE [N = 09 (3,3%)], Aminoglicosídeo [N = 07 (2,5%)], Quinolonas [N = 07 (2,5%)], Aciclovir [N = 06 (2,2%)], Cefalosporinas [N = 05 (1,8%)] e Outras [N = 18 (8,5%)].

Tabela 4. Comparação das características clínicas e desfechos dos pacientes que apresentaram reação a drogas tipo A e B.

	Reação tipo A (N = 208) (%)	Reação tipo B (N = 62) (%)	n
Sexo masculino	134 (64,4)	36 (58)	0,18
Idade (anos)	61,2±15,26	65,1±16,8	0,05
IRADI isolada	56 (26,9)	12 (19,3)	0,12
KDIGO 3	101 (48,5)	28 (45,1)	0,44
SRA	67 (32,2)	19 (30,6)	0,66
UTI	83 (39,9)	15 (24,1)	<0,001
DVA	98 (47,1)	20 (32,2)	0,01
VM	86 (41,3)	12 (19,3)	0,001
ATN-ISS	0,41±0,29	0,36±0,27	0,08
Óbitos (%)	58 (27,8)	13 (20,9)	0,22

IRADI: injúria renal aguda droga-induzida; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes⁹; SRA: suporte renal agudo; UTI: unidade de terapia intensiva; DVA: droga vasoativa; VM: ventilação mecânica; ATN-ISS: Escore ATN-ISS¹³.

Tabela 5. Variáveis associadas ao óbito entre pacientes com IRADI em análise univariada.

	Óbito (N = 69) (%)	Não Óbito (N = 201) (%)	p
Idade	62,4±12,4	60,69±16,14	0,41
DVA	59 (85,5)	62 (30,8)	< 0,001
VM	53 (76,8)	46 (22,8)	< 0,001
UTI	46 (66,6)	51 (25,3)	< 0,001
ATN-ISS	0,61±0,27	0,31±0,26	< 0,001
Mista (IRADI + Isquemia e/ou Sepsis)	57 (82,6)	141 (70,1)	0,06
Vancomicina	30 (43,4)	58 (28,8)	<0,001
Contraste	19 (27,5)	57 (28,3)	0,85
Anfotericina B	0 (0)	15 (7,4)	0,04
Aciclovir	1 (1,4)	5 (2,4)	0,71
Quinolonas	1 (1,4)	6 (2,9)	0,65
Aminoglicosídeo	5 (7,2)	6 (2,9)	0,23
AINE	0 (0)	9 (4,4)	0,45
Polimixina B	2 (2,8)	10 (4,9)	0,49

SRA: suporte renal agudo; IRADI: injúria renal aguda droga induzida; DVA: droga vasoativa; VM: ventilação mecânica; UTI: unidade de terapia intensiva; ATN-ISS: Escore ATN-ISS¹³; AINE: anti-inflamatórios não esteroidais.

Tabela 6. Regressão logística das variáveis associadas ao óbito entre pacientes com IRADI.

	Odds Ratio	95% IC	p
VM	1,34	1,12 - 4,99	0,049
ATN-ISS	5,78	0,98 - 34	0,052
Vancomicina	6,69	1,21 - 13,52	0,021

VM: ventilação mecânica; ATN-ISS: Escore ATN-ISS¹³.

Tabela 7. Variáveis associadas à necessidade de SRA entre pacientes com IRADI em análise univariada.

	SRA (N = 81) (%)	Não SRA (N = 189) (%)	p
Idade	61,52±13,76	62,56±15,64	1,0
DVA	66 (81,4)	53 (28)	< 0,001
VM	61 (75,3)	39 (20,6)	< 0,001
UTI	52 (64,1)	42 (22,2)	< 0,001
ATN-ISS	0,59±0,27	0,31±0,26	< 0,001
Mista (IRADI + Isquemia e/ou Sepsis)	70 (86,4)	126 (66,6)	0,01
Vancomicina	36 (44,4)	52 (27,5)	0,03
Contraste	20 (24,6)	57 (27,5)	0,34
Anfotericina B	1 (1,2)	14 (7,4)	0,08
Aciclovir	0 (0)	6 (3,1)	0,24
Quinolonas	3 (3,7)	4 (2,1)	0,77
Aminoglicosídeo	7 (8,6)	4 (2,1)	0,03
AINE	1 (1,2)	8 (4,2)	0,45
Polimixina B	1 (1,2)	11 (5,8)	0,13

SRA: suporte renal agudo; IRADI: injúria renal aguda droga induzida; DVA: droga vasoativa; VM: ventilação mecânica; UTI: unidade de terapia intensiva; ATN-ISS: Escore ATN-ISS¹³; AINE: anti-inflamatórios não esteroidais.

Por fim, a população estudada foi analisada e comparada quanto ao óbito e necessidade de SRA de acordo com a etiologia da IRA (IRADI vs IRA não droga-induzida). A IRA não droga-induzida apresentou maior critério de gravidade e maior mortalidade quando comparada a IRADI, porém, não foi identificada diferença em relação à necessidade de SRA entre os dois grupos, conforme descrito na Tabela 9.

Tabela 8. Regressão logística das variáveis associadas à necessidade de SRA entre pacientes com IRADI.

	<i>Odds Ratio</i>	95% IC	p
VM	1,33	1,12 - 2,92	0,034
ATN-ISS	5,51	1,03 - 29,52	0,046
Mista (IRADI + Isquemia e/ou Sepsis)	1,09	1,04 - 1,87	0,041
Vancomicina	1,67	1,07 - 5,9	0,025
Anfotericina B	0,86	0,81 - 0,99	0,031

VM: ventilação mecânica; ATN-ISS: Escore ATN-ISS¹³; IRADI: injúria renal aguda droga induzida.

Tabela 9. Comparação dos grupos IRADI vs não DI quanto às características clínicas e desfechos.

	IRA não droga-induzida (N = 1128) (%)	IRADI (N = 270) (%)	p
Sexo masculino	672 (59,7)	163 (60,3)	0,98
Idade (anos)	64,1 ± 15,8	61,15 ± 15,8	0,01
KDIGO III	501 (44,4)	122 (45,1)	0,78
SRA	415 (36,8)	86 (31,8)	0,14
UTI	502 (44,5)	98 (36,2)	0,015
DVA	595 (52,7)	99 (36,6)	0,001
VM	468 (41,4)	102 (37,7)	0,22
ATN-ISS	0,56 ± 0,29	0,36 ± 0,27	< 0,001
Mortalidade	400 (35,4)	71 (26,3)	0,005

IRA: injúria renal aguda; IRADI: injúria renal aguda droga-induzida; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes⁹; SRA: suporte renal agudo; UTI: unidade de terapia intensiva; DVA: droga vasoativa; VM: ventilação mecânica; ATN-ISS: Escore ATN-ISS¹³.

5. DISCUSSÃO:

Ao avaliar mais de 1390 pacientes hospitalizados e seguidos pelo grupo de IRA do HC-FMB, o presente estudo teve como objetivo identificar a prevalência de IRADI, as drogas mais associadas e o mecanismo fisiopatológico da lesão observada, além de estabelecer os principais fatores prognósticos associados a desfechos desfavoráveis e comparar os desfechos óbito e necessidade de SRA entre os pacientes com IRADI vs IRA de outras etiologias.

Nas últimas décadas, a IRA apresentou incidência crescente, sendo uma complicação frequente entre pacientes internados em UTI e associada a piores desfechos, como aumento do tempo de internação, desenvolvimento de DRC e aumento do risco de mortalidade em curto e longo prazo.⁷ Sabe-se que a presença de fatores de risco simultâneos dificulta a avaliação de causalidade da IRADI e isso leva à incerteza no risco nefrotóxico dos medicamentos comumente utilizados.²

A prevalência da IRADI na amostra avaliada foi de 19,3%, acometendo principalmente a população idosa e masculina. A reação do tipo A foi a mais observada. As drogas mais associadas foram: Vancomicina, Contraste, Anfotericina B, Polimixina B, AINE, Aminoglicosídeo, Quinolonas, Aciclovir e Cefalosporinas.

Estudo observacional multicêntrico realizado na África do Sul identificou prevalência de 37% de IRADI entre pacientes hospitalizados, sendo as principais drogas causadoras Contrastes, Tenofovir e Aminoglicosídeos.⁶ Em análise correlata realizada na China, foi identificada prevalência semelhante de IRADI, porém, nessa população, diuréticos, Inibidores de Bomba de Prótons e antibióticos foram as drogas mais associadas.⁵ A prevalência identificada em nosso estudo é menor em relação aos dados africanos e chineses, porém, destaca-se que Contrastes e antibióticos também foram drogas causadoras de IRADI em nossa amostra.

Em análise retrospectiva publicada por Welch et al. em 2018, tendo como bases de dados a *United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)*, foram identificadas como principais drogas associadas à IRADI a Aprotinina, o

Fosfato de Sódio, a Furosemida, a Vancomicina e a Metformina.¹⁴ Em nosso estudo, apesar de os diuréticos não terem sido associados à IRADI, a Vancomicina foi uma das principais drogas.

Outro estudo multicêntrico, incluindo principalmente dados proveniente de hospitais na Europa e América do Norte, identificou prevalência em torno de 14% de IRADI, com diuréticos e AINES como as principais drogas associadas.⁷ Tais dados corroboram com os nossos em relação à prevalência, porém diferem em relação às principais drogas associadas.

Entre os pacientes com IRADI, a necessidade de SRA foi de 31,8% e a mortalidade de 26,3%. Dados semelhantes foram mostrados em um estudo de coorte prospectivo realizado em Xangai, que identificou prevalência de IRADI de 28,9%, necessidade de SRA de 34,3% e mortalidade de 28,8%.⁵ Ainda que em nosso estudo a prevalência tenha sido menor (19,3% vs 28,9%), as taxas de mortalidade e necessidade de SRA foram semelhantes.

Em regressão logística, identificamos como fatores associados à necessidade de SRA na IRADI a necessidade de VM, maior ATN-ISS e etiologia Mista (IRADI + Isquemia e/ou Seps), desses, associaram-se também ao óbito uso de VM e maior ATN-ISS. Em análise multivariada a droga associada à necessidade de SRA e óbito na IRADI foi a Vancomicina, enquanto a Anfotericina B associou-se à menor necessidade de SRA.

O uso de VM foi um fator associado a desfechos desfavoráveis semelhante ao relatado na literatura para outras etiologias de IRA, especialmente pelo fato de que tais pacientes comumente encontram-se em UTI e por vezes em uso de DVA.¹⁵ Quanto à droga associada a piores desfechos clínicos, a Vancomicina cursa com reações do tipo A, ou seja, dose e tempo dependente, podendo ser evitadas pela redução da dose ou do tempo de exposição à droga, sem a cessação completa de seu uso.¹⁰

Quando a IRADI foi comparada às outras etiologias de IRA, observou-se que a taxa de mortalidade foi menor na IRADI, porém, com a mesma necessidade de SRA (26,3% vs 35,4%, $p < 0,05$ e 31,8% vs 36,8%, $p > 0,05$), provavelmente por acometer pacientes menos graves, ou seja, menor admissão em UTI, com menor necessidade de

DVA e VM. Considerada causa potencialmente evitável e reversível de IRA, tanto pela possibilidade de monitoramento da função renal e das dosagens séricas das drogas, como pela elevada suspeição quando em uso de drogas com potencial nefrotóxico, a IRADI é uma etiologia de IRA que gera morbidade semelhante às outras etiologias de IRA, porém com menor mortalidade. Com taxa semelhante de SRA, acarreta também elevado custo ao sistema de saúde.

Em 2017 foi proposto por Awdishu et al. uma nova ferramenta para abordar a nefrotoxicidade induzida por medicamentos com foco na avaliação de risco, reconhecimento precoce, resposta direcionada, suporte renal oportuno, reabilitação e pesquisa (*research*): a abordagem dos 6 R's.³ Na avaliação do risco deve ser considerada a função renal prévia, o quadro clínico atual do paciente e a nefrotoxicidade conhecida da droga. O reconhecimento da IRADI deve ser o mais precoce possível e a resposta adequada vai variar de acordo com a droga utilizada. Ainda que a necessidade de SRA seja baixa, a hemodiálise pode ser utilizada para minimizar o dano vigente em casos em que a toxicidade da droga possa ser reduzida pela remoção através da diálise; são exemplos de drogas a Vancomicina e os Aminoglicosídeos.³

Comumente, a IRADI é não oligúrica e se resolve com a interrupção da droga. Entretanto, é recomendada a vigilância destes pacientes em ambulatórios de IRA para que seja possível identificar casos em que ocorre atraso na recuperação da função renal. A documentação de nefrotoxicidade prévia no prontuário dos pacientes é uma ferramenta que pode reduzir novas exposições à mesma droga.³ O monitoramento da concentração sérica das drogas pode reduzir a prevalência de IRADI bem como reduzir custos relacionados ao sistema de saúde.^{16, 17}

Definições padronizadas de IRADI são escassas e isso torna desafiador tanto o reconhecimento quanto a análise de prevalência e desfechos relacionados à IRADI. São necessárias mais pesquisas na área para auxiliar no desenvolvimento de análises preditoras que sejam capazes de detectar indivíduos com maior risco de nefrotoxicidade.³

Por fim, identificamos as limitações e fortalezas desse estudo. A análise retrospectiva e a coleta de dados de prontuário dependem do adequado registro dos profissionais responsáveis pela assistência direta. Além de retrospectivo, trata-se de estudo unicêntrico e a inclusão de outros centros poderia contribuir para maior abrangência de perfis de pacientes e reprodutibilidade dos resultados. Também não foi avaliado tempo do uso das drogas, a monitorização da concentração plasmática da Vancomicina e a via de contraste administrado. Apesar disso, essas limitações não são suficientes para invalidar os resultados obtidos, que sugerem que a IRADI é uma etiologia frequente de IRA, causada principalmente pela Vancomicina, ou seja, reação tipo A e potencialmente prevenível, com elevada taxa de mortalidade, ainda que menor do que a observada em outras etiologias de IRA, porém com a mesma necessidade de SRA.

6. CONCLUSÃO:

A IRADI foi causa importante de IRA (19,3%), apresentando menor gravidade e mortalidade quando comparada a outras etiologias de IRA, porém com a mesma necessidade de SRA. A maioria dos medicamentos nefrotóxicos provocou reações do tipo A e a principal nefrotoxina foi a Vancomicina, sugerindo que a IRADI pode ser causa evitável de IRA, diminuindo os gastos com o sistema de saúde e melhorando os desfechos clínicos dos pacientes. Na utilização de drogas com elevado potencial de nefrotoxicidade, é recomendado que seja previamente avaliado o risco do paciente e que, caso desencadeada a IRADI, o reconhecimento seja precoce e a reabilitação seja adequada. São necessárias mais pesquisas na área com avaliação de causalidade para que sejam desenvolvidas análises preditoras de risco de nefrotoxicidade e, consequentemente, ocorra redução nos gastos em saúde relacionados a IRADI.

7. REFERÊNCIAS:

1. Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(12):1897-1908. doi:10.2215/CJN.00150118
2. Awdishu, Linda. "Drug-induced kidney disease in the ICU: mechanisms, susceptibility, diagnosis and management strategies." *Current opinion in critical care* vol. 23,6 (2017): 484-490. doi:10.1097/MCC.0000000000000453
3. Awdishu, Linda, and Ravindra L Mehta. "The 6R's of drug induced nephrotoxicity." *BMC nephrology* vol. 18,1 124. 3 Apr. 2017, doi:10.1186/s12882-017-0536-3
4. Liu, Chen et al. "Drug-Induced Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in China: A Multicenter Cross-Sectional Survey." *Kidney diseases (Basel, Switzerland)* vol. 7,2 (2021): 143-155. doi:10.1159/000510455
5. Che, Miao-lin et al. *Zhonghua yi xue za zhi* vol. 89,11 (2009): 744-9.
6. Dlamini, Thandiwe A L et al. "A prospective study of the demographics, management and outcome of patients with acute kidney injury in Cape Town, South Africa." *PloS one* vol. 12,6 e0177460. 1 Jun. 2017, doi:10.1371/journal.pone.0177460
7. Hoste, Eric A J et al. "Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study." *Intensive care medicine* vol. 41,8 (2015): 1411-23. doi:10.1007/s00134-015-3934-7
8. Perazella, Mark A, and Mitchell H Rosner. "Drug-Induced Acute Kidney Injury." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 17,8 (2022): 1220-1233. doi:10.2215/CJN.11290821
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1
10. Mehta, Ravindra L et al. "Phenotype standardization for drug-induced kidney disease." *Kidney international* vol. 88,2 (2015): 226-34. doi:10.1038/ki.2015.115
11. Krishnan N, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. *Iran J Kidney Dis*. 2015;9(1):3-13.
12. Fanos, V, and L Cataldi. "Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review." *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* vol. 12,6 (2000): 463-70. doi:10.1179/joc.2000.12.6.463
13. Liaño, F et al. "Easy and early prognosis in acute tubular necrosis: a forward analysis of 228 cases." *Nephron* vol. 51,3 (1989): 307-13. doi:10.1159/000185314

14. Welch, Hanna K et al. "Drug-Associated Acute Kidney Injury Identified in the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database." *Pharmacotherapy* vol. 38,8 (2018): 785-793. doi:10.1002/phar.2152
15. Darmon, Michael et al. "Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 9,8 (2014): 1347-53. doi:10.2215/CJN.08300813
16. Welty, T E, and A K Copa. "Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care." *The Annals of pharmacotherapy* vol. 28,12 (1994): 1335-9. doi:10.1177/106002809402801201
17. Fernández de Gatta, M D et al. "Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies." *Clinical pharmacology and therapeutics* vol. 60,3 (1996): 332-40. doi:10.1016/S0009-9236(96)90060-0

8. Anexo 1:

	UNESP - FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Injúria Renal Aguda droga induzida: estudo de coorte sobre incidência e fatores associados ao prognóstico

Pesquisador: GEORGIA OGER GARCIA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59643522.8.0000.5411

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.773.273

Apresentação do Projeto:

As informações apresentadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

A Injúria Renal Aguda induzida por Drogas (IRADI) é uma causa comum de disfunção renal, representando cerca de 14-26% dos casos de Injúria Renal Aguda (IRA) entre paciente hospitalizados. O diagnóstico da IRADI é desafiador pois requer o conhecimento da plausibilidade biológica da droga específica ser a responsável pelas alterações renais, do mecanismo de lesão, da relação temporal e a necessidade de descartar outras possíveis causas. Os padrões mais comuns são nefrite tubulointersticial aguda e necrose tubular aguda, e as drogas mais frequentemente relacionadas são antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). O Objetivo do estudo é procurar determinar a incidência de casos de IRADI, assim como analisar as drogas relacionadas às alterações renais e o mecanismo fisiopatológico envolvido e identificar os fatores de risco associados aos desfechos clínicos desfavoráveis. Busca-se encontrar fatores que alterem o prognóstico, visando estabelecer possíveis estratégias de manejo da IRADI que sejam capazes de reduzir o percentual de paciente que evoluem para DRC, bem como medidas que auxiliem a reduzir o tempo da IRADI já instalada. Métodos: Estudo de coorte a partir dos dados contidos na base de dados Data IRA de 300 pacientes seguidos pelo Grupo de IRA dos últimos 5 anos. Serão incluídos pacientes com mais de 18 anos, acompanhados pelo grupo da IRA, no período de 2016 a

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 5.773.273

2021, com diagnóstico de IRA, cuja etiologia é droga induzida. Serão excluídos: paciente gestantes, pacientes com doença renal crônica avançada, pacientes com IRA sem etiologia droga induzida, transplantados renais, presença de choque de qualquer etiologia. Será feita análise descritiva de todos os pacientes com IRADI, sendo calculadas medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas (Teste t ou Mann Whitney) e de frequência para as variáveis categóricas (Teste do Qui-Quadrado).

Objetivo da Pesquisa:

Ao utilizar a base de dados Data IRA como fonte de informações busca-se determinar a incidência de casos de IRADI, assim como analisar as drogas relacionados às alterações renais e o mecanismo fisiopatológico envolvido e identificar os fatores de risco associados aos desfechos clínicos desfavoráveis, tais como aqueles supra citados. A partir destes dados, o objetivo é correlacionar os elementos encontrados buscando fatores que alterem o prognóstico, visando estabelecer possíveis estratégias de manejo da IRAD que sejam capazes de reduzir o percentual de paciente que evoluem para DRC, bem como medidas que auxiliem a reduzir o tempo da IRADI já instalada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Trata-se de um estudo de coorte utilizando a base de dados Data IRA, por se tratar de um estudo retrospectivo observacional, os riscos são mínimos para os pacientes, que serão minimizados com o sigilo e não identificação do participante da pesquisa. **Benefícios:** Apesar de representar cerca de 14 – 26% dos casos de IRA entre pacientes hospitalizados (1), a IRADI é uma condição ainda pouco compreendida do ponto de vista prognóstico, com uma escassa literatura sobre o tema. Esse estudo busca agregar informações que auxiliem na elucidação do prognóstico desses pacientes, visando elaborar critérios de introdução ou não de drogas nefrotóxicas e planejar a descontinuação precoce das drogas quando presentes fatores de mau prognóstico

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo de coorte a partir dos dados contidos na base de dados Data IRA de 300 pacientes seguidos pelo Grupo de IRA dos últimos 5 anos. O Objetivo é procurar determinar a incidência de casos de IRADI, assim como analisar as drogas relacionadas às alterações renais e o mecanismo fisiopatológico envolvido e identificar os fatores de risco associados aos desfechos clínicos desfavoráveis. Serão incluídos pacientes com mais de 18 anos, acompanhados pelo grupo da IRA, no período de 2016 a 2021, com diagnóstico de IRA, cuja etiologia é droga induzida. O TCLE é em forma de convite, com explicações em relação ao estudo. Pesquisadores relatam financiamento próprio, sem citar quais despesas decorrerão do estudo.

Endereço: Chácara Butignonlli, s/n		CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior		
UF: SP	Município: BOTUCATU	
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br	

Continuação do Parecer: 5.773.273

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram devidamente apresentados e anexados na PB. Termo de Anuência Institucional (EAP e HCFMB), folha de rosto, caderno brochura do projeto e TCLE.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP o PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1950992.pdf	02/11/2022 14:19:02		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoGeorgia_vf3.pdf	02/11/2022 14:18:50	GEORGIA OGER GARCIA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEfinal3.pdf	02/11/2022 14:18:20	GEORGIA OGER GARCIA	Aceito
Declaração de concordância	TermoDeAnuenciainstitucional.pdf	31/05/2022 12:21:21	GEORGIA OGER GARCIA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe1682022.pdf	31/05/2022 12:19:05	GEORGIA OGER GARCIA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoSipe1682022.pdf	31/05/2022	GEORGIA OGER	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

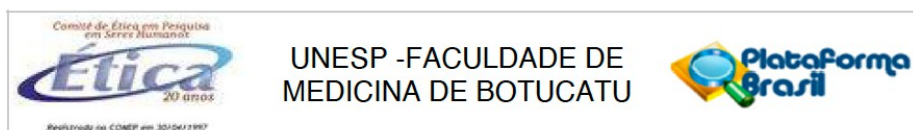
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.773.273

Folha de Rosto	FolhaDeRostoSipe1682022.pdf	12:18:15	GARCIA	Aceito
----------------	-----------------------------	----------	--------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 23 de Novembro de 2022

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **CEP:** 18.618-970
E-mail: cep@fmb.unesp.br