ESPECIALIZAÇÃO EM NEFROLOGIA MULTIDISCIPLINAR

MÓDULO 10 - ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

ANDRÉA MARTINS MELO FONTENELLE
DEBORAH SERRA SOUSA BUI
JOÃO VICTOR LEAL SALGADO

# NEFROLOGIA

## UNIDADE 2

NEFROTOXICIDADE E AJUSTE MEDICAMENTOSO EM PACIENTES COM DRC

UFMA
A VIDA É COMBATE
Universidade Federal do Maranhão

UNA-SUS
Universidade Aberta do SUS

ESPECIALIZAÇÃO EM NEFROLOGIA MULTIDISCIPLINAR

MÓDULO 10 - ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

ANDRÉA MARTINS MELO FONTENELLE
DEBORAH SERRA SOUSA BUI
JOÃO VICTOR LEAL SALGADO

# NEFROLOGIA

## UNIDADE 2

NEFROTOXICIDADE E AJUSTE MEDICAMENTOSO EM PACIENTES COM DRC

UFMA Universidade Federal do Maranhão
UNA-SUS Universidade Aberta do SUS

# AUTORES


## ANDRÉA MARTINS MELO FONTENELLE

Possui graduação em Farmácia Bioquímica pela Universidade Federal do Maranhão (1992), mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2002) e doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (2014). Farmacêutica lotada na Farmácia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, unidade Presidente Dutra, desde 1994. Atualmente é farmacêutica clínica do Serviço de Nefrologia, com atividades na prevenção de doenças renais e na terapia renal substitutiva (hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal). Desempenha a coordenação dos ensaios clínicos (Estudos Multicêntricos) na Nefrologia, sendo membro da Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica e da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar. É integrante da Comissão de Farmácia e Terapêutica do Hospital Universitário, preceptora técnica no estágio obrigatório do Curso de Farmácia (Farmácia Clínica em Doenças Renais) e preceptora na Residência Multiprofissional da Universidade Federal do Maranhão. Tem experiência na área de Farmácia, com ênfase em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica. Docente das disciplinas de Farmácia Hospitalar e Farmacologia Clínica no Departamento de Farmácia daUniversidade Federal dranhão.

## DEBORAH SERRA SOUSA BUI

Possui graduação em Curso de Medicina pela Universidade Federal do Maranhão (1999) e mestrado em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo (2007). Atualmente é médica assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Presidente Dutra; coordenadora do Programa de Residencia Médica em nefrologia do Hospital Universitário da UFMA. Tem experiência na área de Medicina, atuando principalmente nos seguintes temas: doença renal crônica, epidemiologia, hipertensão arterial, hemodiálise e transplante renal.

## JOÃO VICTOR LEAL SALGADO

Possui graduação em Farmácia Bioquímica pela Universidade Ceuma (2004), mestre em Ciências da Saúde, com ênfase em Bioquímica Clínica e Nefrologia, pela Universidade de Brasília (UnB). É doutorando em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Atualmente, é Professor Assistente de Fisiologia Geral no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e pesquisador do Centro de Prevenção de Doenças Renais do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário (HU-UFMA), onde é responsável pelo Biorrepositório do Projeto PREVRENAL. Trabalha na área de Fisiologia Renal e Bioquímica Clínica, com ênfase em Medicina Laboratorial e Nefrologia. Atua nos seguintes temas: Biomarcadores, Doença Renal Crônica, Avaliação da Função Renal, Obesidade e Doenças Cardiovasculares.

# EQUIPE TÉCNICA DO CURSO

## Coordenação Geral
Natalino Salgado Filho

## Coordenação Adjunta
Christiana Leal Salgado

## Coordenação Pedagógica
Patrícia Maria Abreu Machado

## Coordenação de Tutoria
Maiara Monteiro Marques Leite

## Coordenação de Hipermídia e Produção de Recursos Educacionais
Eurides Florindo de Castro Júnior

## Coordenação de EAD
Rômulo Martins França

## Coordenação Científica
Francisco das Chagas Monteiro Júnior

João Victor Leal Salgado

## Coordenação Interinstitucional
Joyce Santos Lages

## Coordenação de Conteúdo
Dyego J. de Araújo Brito

## Supervisão de Conteúdo de Enfermagem
Giselle Andrade dos Santos Silva

## Supervisão de Avaliação, Validação e Conteúdo Médico
Érika C. Ribeiro de Lima Carneiro

## Supervisão de Conteúdo Multiprofissional
Raissa Bezerra Palhano

## Supervisão de Produção
Priscila André Aquino

## Secretaria-Geral
Joseane de Oliveira Santos

# O CURSO

O Curso de Especialização em Nefrologia Multidisciplinar tem como objetivo promover a capacitação de profissionais da saúde no âmbito da Atenção Primária e fundamentar o cuidado integral e as ações de prevenção à doença renal. Busca, ainda, desenvolver e aprimorar competências clínicas/gerenciais na prevenção e no tratamento do usuário do SUS que utiliza a Rede Assistencial de Saúde.

Este curso faz parte do Projeto de Qualificação em Nefrologia Multidisciplinar da UNA-SUS/UFMA, em parceria com a Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde (SAS/MS), a Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES/MS) e o apoio do Departamento de Epidemiologia e Prevenção de Doença Renal da Sociedade Brasileira de Nefrologia.

Essa iniciativa pioneira no Brasil contribuirá também para a produção de materiais instrucionais em Nefrologia, de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde, disponibilizando-os para livre acesso por meio do Acervo de Recursos Educacionais em Saúde (ARES). Este acervo é um repositório digital da UNA-SUS que contribui com o desenvolvimento e a disseminação de tecnologias educacionais interativas.

O modelo pedagógico enquadra-se na modalidade de educação a distância (EAD), que possibilita o acesso ao conhecimento, mesmo em locais mais remotos do país, e integra profissionais de nível superior que atuam nos diversos dispositivos de saúde. Estamos associando tecnologias educacionais interativas e os recursos humanos necessários para disponibilizar a você, nosso discente, materiais educacionais de alta qualidade, que facilitem e enriqueçam a dinâmica de ensino-aprendizagem.

Esperamos que você aproveite todos os recursos produzidos para este curso.

**Abrace esse desafio e seja bem-vindo!**

**Profª. Dra. Ana Emília Figueiredo de Oliveira**

Coordenadora Geral da UNA-SUS/UFMA

**Prof. Dr. Natalino Salgado Filho**

Coordenador do Curso de Especialização em Nefrologia Multidisciplinar da UNA-SUS/UFMA

## Produção

### Editor Geral

Christiana Leal Salgado
Hudson Francisco de Assis Cardoso Santos
Eurides Florindo de Castro Júnior

### Revisão Técnica

Christiana Leal Salgado
Patrícia Maria Abreu Machado
Soraya Maria da Rocha Fróes
Giselle Andrade dos Santos Silva.

### Revisão Ortográfica

João Carlos Raposo Moreira

### Projeto Gráfico

Marcio Henrique

## Colaboradores

Antonio Paiva da Silva
Antonio Pedro Aragão Ferreira
Camila Santos de Castro e Lima
Douglas Brandão França Junior
Fábio Allex
Hanna Correa da Silva
João Gabriel Bezerra de Paiva
Luan Passos Cardoso
Paola Trindade Garcia
Priscila Aquino
Raissa Bezerra Palhano

---

Unidade UNA-SUS/UFMA: Rua Viana Vaz, nº 41, CEP: 65020-660. Centro, São Luís - MA.
Site: www.unasus.ufma.br

Esta obra recebeu apoio financeiro do Ministério da Saúde.

**Normalização**

Eudes Garcez de Souza Silva - CRB 13ª Região, nº de registro - 453

Universidade Federal do Maranhão. UNASUS/UFMA

Nefrotoxicidade e ajuste medicamentoso em pacientes com DRC/Andréa Martins Melo Fontenelle; Deborah Serra Sousa Bui; João Victor Leal Salgado. São Luís, 2015.

42f.: il.

1. Doença renal. 2. Educação em saúde. 3. Tratamento medicamentoso. 4. UNA-SUS/UFMA. I. Oliveira, Ana Emília Figueiredo de. II. Salgado, Christiana Leal. III. Salgado Filho, Natalino. IV. Machado, Patrícia Maria Abreu. V. Froes, Soraya Maria da Rocha.

CDU 616.61

Copyright @UFMA/UNA-SUS, 2011. Todos os diretos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou para qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais dos textos e imagens desta obra é da UNA-SUS/UFMA.

# APRESENTAÇÃO

Caro(a) aluno(a).

Nesta unidade, aprenderemos que os rins são responsáveis pelo metabolismo e eliminação de alguns medicamentos, e que durante estes processos, podem ocorrer efeitos tóxicos diretos sobre os diversos compartimentos do parênquima renal.

Para melhor compreensão da temática, serão apresentadas as principais drogas nefrotóxicas utilizadas na prática clínica, assim como os mecanismos de toxicidade renal e medidas nefroprotetoras.

Dessa maneira, esperamos que você, ao final deste estudo, saiba reconhecer o uso indiscriminado de medicações nefrotóxicas e realizar os ajustes necessários na administração dessas medicações quando o seu uso for indispensável e fizer parte de sua função profissional.

Bons estudos!

# OBJETIVOS

- Identificar as principais drogas nefrotóxicas e mecanismos de nefrotoxicidade;
- Conhecer as diferentes formas de apresentação clínica e recursos diagnósticos para nefrotoxicidade;
- Apresentar as principais recomendações para exposição a drogas nefrotóxicas na DRC.

# SUMÁRIO


**1 INTRODUÇÃO ..... 17**

**2 MECANISMOS DE NEFROTOXICIDADE ..... 20**

**2.1 Alterações na hemodinâmica glomerular ..... 20**

**2.2 Toxicidade tubular ..... 21**

**2.3 Inflamação ..... 22**

**2.4 Nefropatia cristalina ..... 22**

**2.5 Rabdomiólise ..... 23**

**2.6 Microangiopatia trombótica ..... 24**

**3 DIAGNÓSTICO DE NEFROTOXICIDADE ..... 24**

**4 PRINCIPAIS DROGAS NEFROTÓXICAS ..... 26**

**4.1 Anti-inflamatórios não hormonais ..... 26**

**4.2 Contrastes radiológicos ..... 27**

**4.3 Antimicrobianos ..... 29**

**4.4 Imunossupressores ..... 32**

**4.5 Quimioterápicos (Cisplatina) ..... 32**

**5 PROFILAXIA CONTRA NEFROTOXICIDADE NA DRC ..... 34**

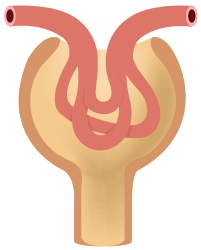
REFERÊNCIAS ..... 43

# UNIDADE 2

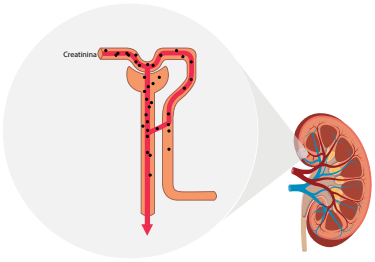
# 1 INTRODUÇÃO

A nefrotoxicidade é um dos problemas renais mais comuns e ocorre quando nosso corpo é exposto a uma droga ou toxina que causam dano funcional e estrutural  aos rins. Os rins recebem 25% do débito cardíaco, o que os tornam vulneráveis às lesões devido à alta capacidade de filtração e alta atividade metabólica (FERGUSON; VAIDYA; BONVENTRE, 2008; LOGHMAN-ADHAM et al., 2012).

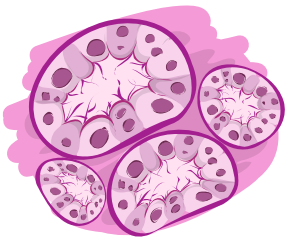
Aproximadamente 20% dos episódios de nefrotoxicidade são induzidos por fármacos, podendo chegar a 66% em idosos (NAGAI; TAKANO, 2010). As substâncias nefrotóxicas podem acometer os vários compartimentos renais :



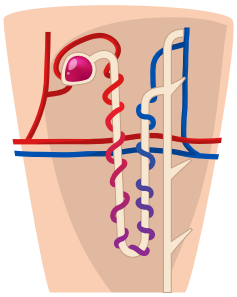
Glomerular




Tubular



Intersticial



Vascular

Muitas drogas apresentam mecanismos de toxicidade envolvendo mais de um compartimento, como exemplo, a anfotericina, que acomete o túbulo proximal e a hemodinâmica glomerular.

As alterações causadas pela nefrotoxicidade na função renal podem ser agudas (devido a mudanças hemodinâmicas na circulação glomerular, causadas por alguns medicamentos, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina e tacrolimus), ou crônica (devido a alterações estruturais vasculares ou túbulo-intersticial, como uso prolongado de anti-inflamatório não esteroidal).

Alguns fatores de risco estão relacionados ao desenvolvimento de nefrotoxicidade. São eles: idade avançada, doença renal crônica subjacente, exposição às múltiplas drogas nefrotóxicas, presença de diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, hipovolemia e sepse.

Na presença de qualquer um desses fatores de risco, deve-se monitorar com cuidado as alterações da função renal, mesmo quando ocorrerem discretas elevações da creatinina sérica (NAUGHTON, 2008). Entretanto, terapia prolongada com altas doses de droga tóxica pode intensificar a lesão renal devido ao excesso de exposição, mesmo na ausência de fatores de riscos adicionais (PERAZELLA; MOECKEL, 2010).

- **DEPURAÇÃO DE MEDICAMENTOS**

A depuração ou clearance de drogas é definida como a taxa pelo qual a droga ativa é removida do corpo. Essa definição é também interpretada como a taxa de eliminação da droga dividida pela concentração plasmática dela. No estado normal fisiológico, a eliminação da maioria das drogas permanece constante. Abaixo segue a fórmula utilizada para definir o clearance de drogas:

$$\textbf{Clearance} = \frac{\textbf{Taxa de eliminação da droga}}{\textbf{Concentração plasmática}}$$

- **METABOLISMO DAS DROGAS**

A eliminação (clearance) da droga envolve dois processos: o metabolismo e a excreção.

O clearance metabólico ou hepático se traduz na conversão da droga em diferentes substâncias químicas, particularmente por ação de enzimas hepáticas da família citocromo P450. A velocidade de eliminação das drogas dependerá do fluxo sanguíneo hepático, da competição das drogas pelas enzimas metabolizadoras e da variação genética que altera a atividade das enzimas. O ponto chave para o entendimento sobre o metabolismo é que ele torna as drogas menos lipossolúveis e mais hidrossolúveis, facilitando a excreção.

O segundo processo de eliminação das drogas é chamado clearance renal ou eliminação renal das drogas. Esse processo de excreção depende do fluxo sanguíneo renal e das taxas de filtração glomerular e secreção tubular comparados com a taxa de difusão passiva das drogas. Isso pode ser explicado pelo fato de que as drogas solúveis em lipídios ou não ionizadas possuem livre passagem nos túbulos renais com reabsorção para a corrente sanguínea, enquanto as drogas ionizadas ficam retidas dentro dos túbulos renais. Já os medicamentos lipossolúveis (ou não ionizados) atravessam livremente pelos hepatócitos e apresentam extenso clearance hepático também. Drogas ionizadas, como a furosemida e o atenolol apresentam maior chance de serem eliminadas quase que completamente pelos rins (LOGHMAN-ADHAM et al., 2012).

A configuração dos aminoglicosídeos caracteriza uma molécula catiônica (+) com afinidade a receptores de fosfolípides da membrana plasmática das células tubulares proximais na borda "em escova". A MEGALINA vem sendo identificada como a proteína de ligação desse antibiótico à membrana celular, facilitando sua entrada na célula (PERAZELA; MOECKEL, 2010).

- **MANEJO RENAL DAS DROGAS**

Os mecanismos pelos quais os rins metabolizam e excretam vários medicamentos são responsáveis pela toxicidade de muitas drogas. De um modo geral, as células da alça de Henle e do ducto coletor medular são facilmente expostas à hipóxia (estado de baixo teor de oxigênio nos tecidos), devido à alta taxa metabólica e fluxo sanguíneo reduzido.

Esse excesso de trabalho celular associado a um ambiente de hipóxia oferece um meio propício para danos renais quando exposto a substâncias potencialmente tóxicas. Altas concentrações de drogas e seus metabólitos podem se acumular nas células medulares renais e no interstício devido à enorme capacidade de concentração dessas regiões.

O aumento da concentração tecidual dessas drogas promove dano renal tanto por toxicidade direta quanto por lesão isquêmica (PERAZELLA; MOECKEL, 2010). Vale ressaltar que a combinação de drogas nefrotóxicas potencializa o risco de nefrotoxicidade.

# 2 MECANISMOS DE NEFROTOXICIDADE

De uma forma geral, os mecanismos que causam nefrotoxicidade são:

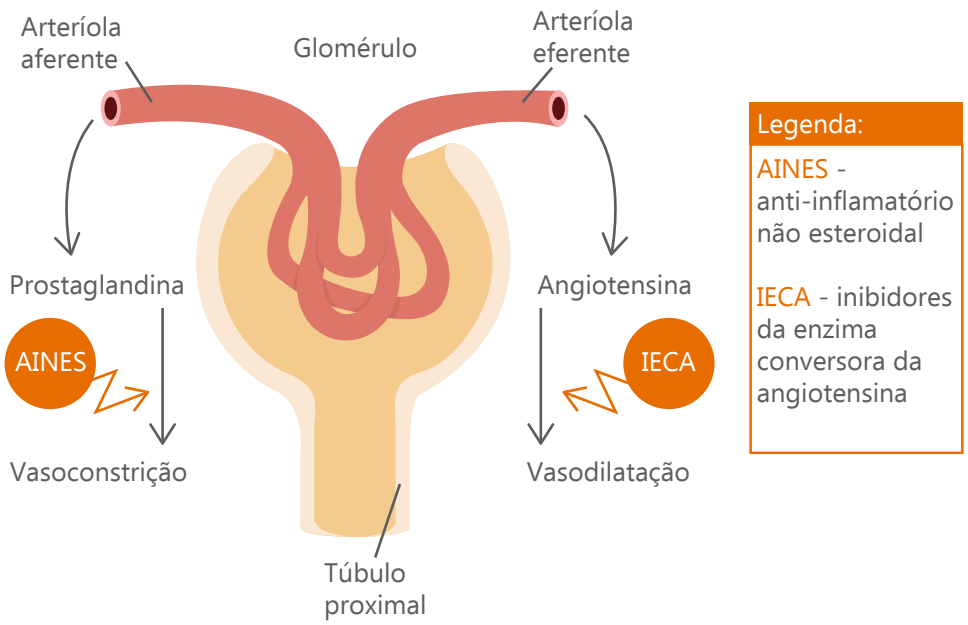
- Alterações na hemodinâmica glomerular;
- Toxicidade da célula tubular;
- Inflamação ;
- Nefropatia cristalina;
- Rabdomiólise e Microangiopatia trombótica.

## 2.1 Alterações na hemodinâmica glomerular

Em pessoas jovens saudáveis a taxa de filtração glomerular é de 90 a 120 mL/min. Os rins são capazes de manter constante a taxa de filtração e o débito urinário por meio da regulação do fluxo sanguíneo nas arteríolas aferente e eferente, e consequente ajuste da pressão intraglomerular. A prostaglandina circulante tem papel importante na vasodilatação das arteríolas aferentes (NAUGHTON, 2008). Os AINES, com ação anti-prostaglandina reduzem a vasodilatação aferente e, consequentemente, a filtração glomerular. Na arteríola eferente ocorre o mecanismo de vasoconstricção, causado principalmente pela angiotensina.

O uso de drogas anti-hipertensivas inibidoras do eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), a exemplo do captopril, tem sido relatado como indutor de nefrotoxicidade ao nível glomerular por reduzir a constricção eferente e, assim, a pressão intraglomerular de filtração. Observe o mecanismo de regulação da filtração glomerular na imagem abaixo (figura 1):

Figura 1 - Mecanismo de regulação da filtração glomerular.




Fonte: Fontenele; Bui; Salgado, 2014.

## 2.2 Toxicidade tubular

Os túbulos renais proximais são responsáveis pela reabsorção e concentração de grande parte do filtrado glomerular, eles são fortemente influenciados pela toxicidade das drogas. A citotoxicidade tubular ocorre devido aos danos nas mitocôndrias e organelas tubulares, aos defeitos no transporte tubular e ao aumento do estresse oxidativo pela geração de radicais livres. O acúmulo de substâncias tóxicas dentro das células leva a apoptose (morte celular programada, um tipo de "autodestruição celular" que ocorre de forma ordenada para manutenção e regulação dos tecidos) e necrose tubular proximal.

A lesão tubular proximal causada por drogas é dose dependente. O acúmulo intratubular gera lesão de organelas com o uso continuado e prolongado. As drogas com nefrotoxicidade tubular incluem antibióticos da classe dos:

- Aminoglicosídeos;
- Agentes antifúngicos (como a anfotericina B);
- Agentes antivirais, como adefovir e medicamentos anticâncer, como a cisplatina e o foscarnet (PERAZELLA; MOECKEL, 2010).

## 2.3 Inflamação

A nefrite túbulo-intersticial é o nome dado ao processo inflamatório gerado pela toxicidade renal localizada no parênquima renal. Pode ser caracterizada de maneira crônica e aguda. Nos casos de nefrite intersticial crônica, a detecção precoce é de suma importância, a fim de evitar grandes perdas da função renal.

As principais diferenças entre as nefrites intersticiais agudas e crônicas podem ser vistas no esquema abaixo:

| | |
|---|---|
| Nefrite Intersticial Aguda | A nefrite intersticial aguda acontece em período de dias e/ou semanas, sendo induzida por AINES e antibióticos, como a rifanpicina; |
| Nefrite Intersticial Crônica | A nefrite intersticial crônica ocorre de maneira mais lenta, em semanas ou meses, e está associada ao uso a longo prazo de inibidores de calcineurina, lítio, drogas ante câncer e analgésicos (RODRIGUEZ-ITURBE; GARCIA GARCIA, 2010). |

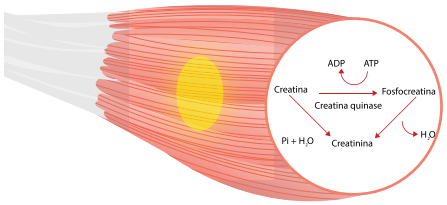
O mecanismo de lesão renal acontece quando medicações se ligam aos antígenos renais ou comportam-se como antígenos, gerando o estímulo necessário à ativação do sistema imune através dos linfócitos T intersticiais. Medicações também podem gerar resposta imune do tipo alérgica com liberação de eosinófilos e deposição de moléculas IgE no interstício, semelhante aos processos alérgicos que acometem o organismo e outros sistemas. A apresentação clínica da nefrite pode ser pouco sintomática e apenas a detecção de leucócitos urinários, hematúria, eosinófilos ou redução de filtração podem ser observados através de testes laboratoriais (PRAGA; GONZALEZ, 2010).

## 2.4 Nefropatia cristalina

Medicamentos que formam cristais insolúveis na urina também podem causar problemas renais e nefrotoxicidade. A formação de cristais insolúveis depende da acidez urinária e concentração do medicamento, principalmente nos túbulos renais

distais. Antibióticos como a ampicilina e antivirais como o aciclovir podem causar nefropatia cristalina (PERAZELLA; MOECKEL, 2010).

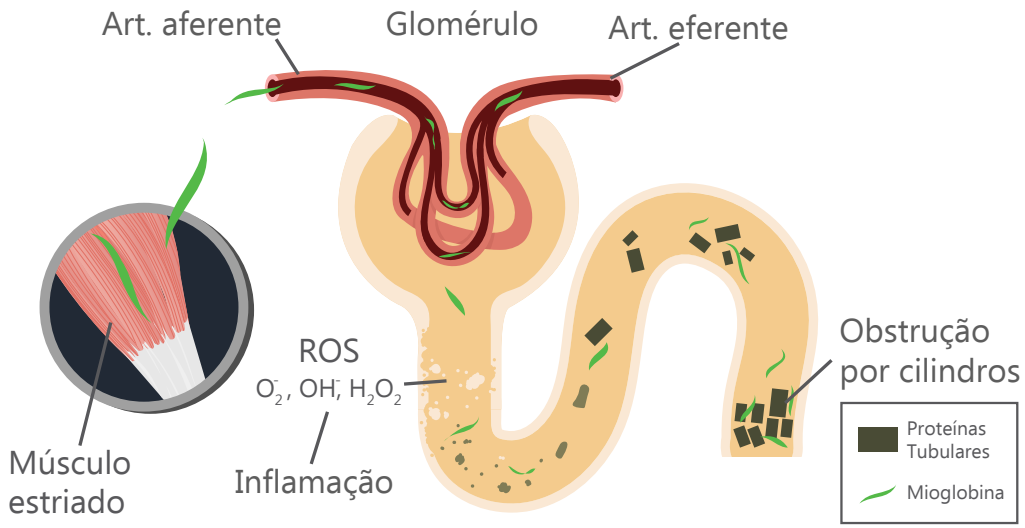
## 2.5 Rabdomiólise




A rabdomiólise é uma condição na qual conteúdos da fibra muscular, tais como a mioglobina e a creatina quinase, são liberados na circulação quando o tecido muscular esquelético é lesionado. Esses fragmentos de mioglobina são reabsorvidos nos túbulos proximais, com grande gasto energético, geração de radicais livres de oxigênio (ROS), inflamação e formação de cilindros pigmentares obstrutivos (Figura 2), levando à injúria renal aguda. Os principais fármacos causadores de rabdomiólise são a heroína, metadona, metanfetamina, estatinas e álcool (COCO; KLASNER, 2004).

Observe o mecanismo de lesão renal na rabdomiólise ilustrado na figura 2.

Figura 2 - Mecanismo de lesão renal na rabdomiólise.




Fonte: Fontenele; Bui; Salgado, 2014.

## 2.6 Microangiopatia trombótica

A microangiopatia trombótica é uma doença oclusiva microvascular caracterizada por agregação de plaquetas intra-renal ou sistêmica, associada a anemia, trombocitopenia, hemólise e injúria renal aguda. Engloba a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítica urêmica (SHU). A microangiopatia trombótica pode ser induzida por drogas, como a ciclosporina, OKT3, clopidogrel, ticlopidina, interferon, mitomicina-C e quinina (MANOR; GUILLORY; JAIN, 2004).

# 3 DIAGNÓSTICO DE NEFROTOXICIDADE

A nefrotoxicidade na maioria das vezes constitui um quadro clínico assintomático ou oligossintomático de alteração da função renal, sendo necessário realizar testes laboratoriais para sua confirmação. Observe os sinais e sintomas da nefrotoxicidade no quadro abaixo:

**SINAIS E SINTOMAS NA NEFROTOXICIDADE**

- Oligúria ou poliúria;
- Edema clínico;
- Sinais gastrointestinais relacionados à azotemia, como náusea, vômito, inapetência;
- Hipervolemia e hipertensão arterial descompensada, piora do controle pressórico.

Quando a nefrotoxicidade ocorre, os rins não conseguem eliminar resíduos metabólicos do organismo e, temporariamente, alguns valores laboratoriais, como ureia e/ou creatinina podem se elevar como resultado da piora na filtração glomerular e depuração do sangue.

O diagnóstico de toxicidade renal pode ser caracterizado pela ocorrência de qualquer um dos mecanismos de lesão anteriormente estudados, mas comumente apresenta-se com piora da filtração glomerular ou alteração do funcionamento tubular através de ocorrência de alterações eletrolíticas e ácido-básicas, caracterizadas como injúria renal aguda (IRA).

A avaliação da nefrotoxicidade através de testes sanguíneos incluem medidas de ureia, creatinina, eletrólitos, gasometria, medida da taxa de filtração glomerular através do clearance de creatinina e urinálise (KIM; MOON, 2012).

A avaliação inicial e o diagnóstico de toxicidade se fazem pela avaliação de filtração glomerular e tubular, assim como o ajuste de dose dos medicamentos eliminados pelo rim. Desta forma, é necessário uma estimação acurada da função renal para ajustar a dose corretamente.

A taxa de filtração glomerular é tradicionalmente considerada o melhor índice da função renal.O padrão-ouro na determinação da taxa de filtração glomerular é medido pelo clearance de substâncias exógenas, como a inulina, podendo ser utilizado também o iotalamato-$I^{125}$, ácido etilenodiaminotetra-acético-$Cr^{51}$ ($^{51}$Cr-EDTA), ácido dietilenotriaminopenta-acético-Tc99m (99mTc-DTPA) e Iohexol.

Entretanto, a medida de tais marcadores apresenta alguns problemas que dificultam sua utilização na rotina, como por exemplo: alto custo, execução trabalhosa e demorada, manuseio especial naqueles que envolvem radioatividade, além da disponibilidade limitada. Por essa razão, as medidas de substâncias séricas endógenas para estimar a taxa de filtração glomerular são comumente realizadas na prática clínica (SALGADO et al., 2010).

A creatinina é a substância endógena mais comumente utilizada, apresenta, porém, elevação tardia no sangue, ou seja, quando a creatinina eleva seu nível sérico, a lesão estrutural renal já aconteceu. A creatinina representa um marcador tardio da lesão renal. Ainda é necessário lembrar que a creatinina representa mais especificamente a piora da filtração glomerular, enquanto o dano renal tubular necessita de marcadores específicos e precoces por representar um dos mais frequentes mecanismos de lesão por drogas.

Os biomarcadores de lesão renal também demonstram contribuições significantes no desenvolvimento de novas drogas, visto que eles servem para avaliar o nível de toxicidade delas.

# 4 PRINCIPAIS DROGAS NEFROTÓXICAS

Algumas drogas ou fármacos são potencialmente indutores de nefrotoxicidade. Dentre eles, podemos citar:

- Anti-inflamatórios não hormonais;
- Contrastes radiológicos;
- Antimicrobianos e quimioterápicos;
- Imunossupressores.

## 4.1 Anti-inflamatórios não hormonais

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) seletivos e não seletivos são medicamentos com toxicidade renal. Podem apresentar lesões do tipo tubular e glomerular, como a nefrite túbulo-intersticial e lesão glomerular podocitária, semelhante à lesão mínima e glomerulopatia membranosa. Os efeitos renais primariamente causados pelos anti-inflamatórios são:

A alteração da hemodinâmica glomerular com inibição da vasodilatação da arteríola aferente.

Redução da pressão de filtração intraglomerular.

Os anti-inflamatórios apresentam diferenças de toxicidade entre si. Porém, os fatores que sugerem maior risco de lesão são associações de anti-inflamatórios, duração do tratamento prolongado e uso em idosos. Alguns trabalhos sugerem que os anti-inflamatorios seletivos estariam associados ao aparecimento de menor número de lesões renais (SCHNEIDER et al., 2006).

Quadro 1 - Principais anti-inflamatórios utilizados na prática clínica associados à nefrotoxicidade.

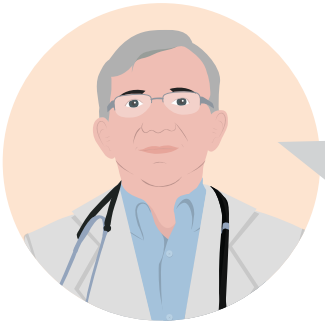
| Não Seletivos | Seletivos |
|---|---|
| Diclofenaco de Sódio<br>Diclofenaco de Potássio<br>Nimesulide<br>Naproxeno<br>Ibuprofeno<br>Indometacina<br>Piroxicam | Rocefoxib<br>Celecoxib |

**SAIBA MAIS:**

Acesse a leitura complementar sobre nefrotoxicidade e os anti –inflamatórios através do link: http://goo.gl/opbQTE

## 4.2 Contrastes radiológicos

O contraste radiológico é uma substância utilizada na prática dos procedimentos endovasculares, cardiológicos invasivos, radiológicos diagnósticos. Tem função de destacar as vias circulatórias através de diferença de densidade apontada pela radioscopia. São exemplos de procedimentos contrastados os cateterismos coronarianos, tomografias computadorizadas, arteriografias ou venografias, assim como outros.



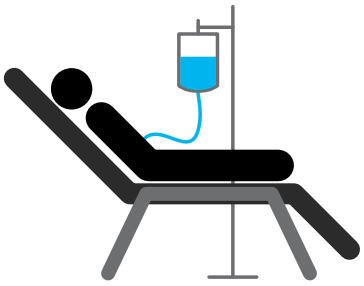
Esses procedimentos utilizam o contraste radiológico, que é um composto contendo iodo, com graus variáveis de osmolalidade e ionização das moléculas, características que são responsáveis pela toxicidade renal da substância: quanto mais osmolar, maior a capacidade de lesão celular tubular; e quanto mais hipo ou isomolar, menor o dano renal (CHANG; LIN, 2013).

Os contrastes radiológicos são responsáveis por induzir insuficiência renal aguda em 11% a 12% dos pacientes. Os pacientes que já possuem algum grau de doença renal, diabéticos ou pacientes em condições de hipovolemia apresentam alto risco para desenvolver nefrotoxicidade associada ao contraste.

A lesão associada ao contraste é descrita como lesão osmolar - nefrose osmótica e lesão tubular direta. A lesão osmótica acontece quando substâncias de alta osmolaridade filtradas no glomérulo aumentam a pressão oncótica dentro do capilar ou após serem filtradas causam lesões de túbulos com vacuolização e morte celular (CHANG; LIN, 2013). Os contrastes iodados são classificados de acordo com a osmolaridade em:

- Iso-osmolar (300 mOsm)
- Baixa osmolaridade (450 mOsm)
- Alta osmolaridade (> 800 mOsm)

O uso de contrastes iso-osmolar e de baixa osmolaridade encontra ampla discussão na literatura. Ainda faltam dados que comprovem o menor dano renal associado ao uso do contraste iso-osmolar, justificando assim o maior custo associado ao uso deste contraste. Sabemos da importância da prevenção da ocorrência de toxicidade associada ao contraste e da necessidade de estabelecer condutas padronizadas para isso em todos os serviços. A melhor conduta é a associação de hidratação prévia e após exposição ao contraste iso-osmolar ou de baixa osmolaridade (ADOLPH et al., 2008).



A hidratação venosa está estabelecida como medida protetora da nefropatia do contraste, pois reduz a osmolaridade associada e aumenta o fluxo renal glomerular e tubular.

O uso de solução salina ou solução bicarbonatada ainda não está estabelecido, mas estudos como o REINFORCE sugerem que a associação de hidratação salina e N-acetilcisteína são prevenções eficazes. A N-acetilcisteína é uma substância utilizada na prática clínica como fluidificante de secreções brônquicas e com efeito redutor do desbalanço oxidativo. Apresenta baixo custo, poucos efeitos colaterais. Está relacionada como medicação protetora da lesão renal pelo contraste (ADOLPH et al., 2008).

O uso de contrastes radiológicos pode acelerar a lesão renal preexistente levando à diálise e à maior mortalidade (BECKER; NORONHA, 2006).

**SAIBA MAIS**

Para ler mais sobre a prevenção de nefropatia por contraste iodado, acesse os links abaixo:

Lesão renal aguda após exame contrastado em idosos: http://goo.gl/o1lUtR

Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II) http://goo.gl/AiPv7S

## 4.3 Antimicrobianos

Os antimicrobianos são prescritos mundialmente no tratamento das infecções, e por essa razão, alguns fatores devem ser levados em consideração, já que a forma mais importante de excreção dessa classe é a renal. São eles: a escolha do antimicrobiano, dose utilizada, tempo de tratamento e ação sinérgica com outras drogas.

- **Aminoglicosídeos**

Os aminoglicosídeos (gentamicina, amicacina, tobramicina) são os antibióticos mais comumente utilizados para tratamento de infecções causadas por germes gram-negativos em todo o mundo. Seu uso pode estar relacionado à ocorrência de graves complicações, como nefrotoxicidade e ototoxicidade.

Os aminoglicosídeos são moléculas filtradas livremente pelo glomérulo e em sua maioria excretadas de forma intacta pelos rins. Pouco menos de 10% da medicação penetra a célula do túbulo proximal através de suas bordas "em escova" e adere à membrana celular através de proteínas, sendo englobada por processo de endocitose. Formam-se então vesículas que irão se deslocar para o citoplasma e serão estocadas nos lisossomos, mitocôndrias e outras organelas citoplasmáticas, provocando alterações de processos enzimáticos e determinando lesão celular e morte. A gentamicina é mais tóxica que a tobramicina (SCHRIER,1999). A toxicidade associada ao uso de aminoglicosídeos é aumentada quando fatores de risco estão presentes.

São algumas das estratégias de prevenção da nefrotoxicidade por estes antibióticos:

- Afastar ou evitar uso de aminoglicosídeos quando pacientes apresentam risco;
- Evitar uso repetitivos de aminoglicosídeos e adequar dose e duração de tratamento.

Os aminoglicosídeos podem causar a insuficiência renal aguda em 10% a 20% dos casos. Essa manifestação é clinicamente observada após sete a 10 dias de tratamento na forma não oligúrica, por necrose tubular aguda. (CAMPBELL et al., 2013).

**SAIBA MAIS**

Para ler mais, acesse o conteúdo sobre os aminoglicosídeos através dos links:

Antimicrobianos - principais grupos disponíveis para uso clínico.
http://goo.gl/XxhdV7

Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos.
http://goo.gl/Xa6Gk2

- **Glicopeptídeos**

Os glicopeptídeos, como a vancomicina, são antibióticos comumente utilizados no tratamento de germes gram-positivos intra-hospitalares. A vancomicina não possui um mecanismo de lesão determinado. Sabe-se que seu uso prolongado e principalmente o uso concomitante com outros fármacos nefrotóxicos estão relacionados a percentuais elevados de insuficiência renal (MARINHO et al., 2011).

O risco de nefrotoxicidade pela vancomicina aumenta com o uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos (principalmente os aminoglicosídeos); uso de doses maiores, tempo mais prolongado de tratamento (superior a sete dias), pacientes gravemente enfermos e na presença de função renal previamente comprometida (VANDECASTEELE; De VRIESE, 2010). Mais recentemente, foi introduzida a teicoplanina, outro glicopeptídio que pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa com toxicidade renal bem inferior e custo superior à vancomicina.

**SAIBA MAIS**

Acesse o conteúdo da Anvisa sobre os glicopeptídios através do link: http://goo.gl/8Di8SI

- **POLIMIXINAS**

As polimixinas concentram-se no fígado e rins e são excretadas lentamente por filtração glomerular, devendo sua dose ser corrigida na insuficiência renal. Sua prescrição, quando necessária, também requer cuidados, pois seu efeito tóxico mais frequente é a lesão renal túbulo-intersticial. Como exemplo dessa classe, citam-se a polimixina B e a colistina (VATTIMO et al., 2005; RANG; DALE, 2007).

**SAIBA MAIS:**

Conheça mais sobre as polimixinas com essa leitura complementar: Para conhecer mais, leia o artigo "Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade" acessando o link http://goo.gl/MXUjse

- **ANTIFÚNGICOS (ANFOTERICINA)**

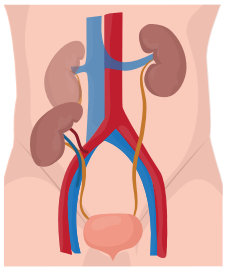
A anfotericina B sob a forma de desoxicolato deve ser administrada exclusivamente por via intravenosa, pois seu sal é compatível apenas em solução de glicose. Isso significa que o pó liófilo no frasco ampola pode ser suspenso em água destilada, porém, diluído em glicose para sua infusão, que deve ser lenta, durante 4 a 6 horas, uma vez ao dia (FUCHS; WANNMACHER, 2010).

O desoxicolato causa nefrotoxicidade do tipo lesão tubular renal, hoje, novas formulações foram criadas com o objetivo de reduzir essa complicação, com preparações lipossomo-encapsuladas e com complexos lipídicos, sendo bem mais onerosas (07; AMBISOME, 2012; ABELCET, 2013).

**SAIBA MAIS**

Conheça mais sobre "A nefrotoxicidade associada a anfotericina B em pacientes de baixo risco" através do link: http://goo.gl/vpm8dd

- **ANTIVIRAIS (ACICLOVIR, FOSCARNET)**



Esses medicamentos antivirais, que apresentam grande eficácia no tratamento de herpes vírus e citomegalovírus, encontram grande uso entre pacientes submetidos a transplantes de órgãos, incluindo o transplante renal. O Forscarnet apresenta eficácia contra o citomegalovírus. Entretanto, para o aciclovir (zovirax®) e o foscarnet (foscavir®) (apresentações comerciais mais conhecidas) têm sido reportados episódios de nefrotoxicidade associados a nefropatia cristalina e lesões túbulo-intersticiais (PEREIRA, 2010).

**SAIBA MAIS**

Para ler mais, acesse o conteúdo sobre "Nefrotoxicidade dos antivíricos"através do link: http://goo.gl/9b1p10

## 4.4 Imunossupressores

- **CICLOSPORINA**

É um imunossupressor inibidor de calcineurina, que é metabolizada pelo citocromo P450 (CYP3A). É excretada pela bile, com mínima eliminação renal, motivo pelo qual não há necessidade de ajuste de doses em pacientes com disfunção renal. Entretanto, a ciclosporina, que continua a ser um dos pilares da terapêutica imunossupressora em muitos centros de transplante por todo o mundo, apresenta vários efeitos colaterais, dentre eles, a nefrotoxicidade (WILLIANS; HARAGASIM, 2006).

A ciclosporina apresenta lesão aguda na hemodinâmica glomerular, causando vasoconstricção nas arteríolas renais e consequente queda na filtração glomerular, como mecanismo agudo de toxicidade e, de forma mais crônica, seu uso prolongado pode levar à lesão inflamatória crônica do tipo intersticial, com surgimento de faixas de fibrose intersticial e lesão tubular, levando à piora de função renal (BURDMANN et al., 2003).

Em se tratando de imunossupressores, estes devem ser monitorados frequentemente (através de exames laboratoriais) para minimizar os eventos adversos. As concentrações disponíveis de ciclosporina são cápsulas de 25 mg, 50 mg (BRASIL, 2002).

- **TACROLIMUS**

É um inibidor de calcineurina, que também apresenta a nefrotoxicidade como efeito colateral. Comercialmente, o prograf® é o produto mais conhecido. As concentrações disponíveis do tacrolimus por via oral são de 1 e 5 mg (EKBERG et al., 2007).

**SAIBA MAIS:**

Para ler mais, acesse o artigo "Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão" através do link http://goo.gl/jvhv0j

## 4.5 Quimioterápicos (Cisplatina)

Embora o arsenal terapêutico para a oncologia seja expressivo, em alguns desses fármacos, a nefrotoxicidade aparece como uma complicação preocupante, limitando a terapêutica oncológica. Não são todos os pacientes que apresentam risco para essa complicação, porque há alguns fatores de risco incluídos, tais como: tumores

renais, toxicidade de drogas e fatores inerentes ao próprio paciente (PERAZELLA, 2012).

A cisplatina é um desses fármacos que, por sua composição contendo a platina, apresenta grande efetividade em muitos sarcomas, linfomas e carcinomas, porém, pode induzir insuficiência renal aguda por necrose tubular (LIEBERTHAL; TRIACA; LEVINE, 1996; MILLER et al., 2010). A redução de dose desse fármaco, além de uma diurese forçada, pode minimizar a nefrotoxicidade em 4% a 23% dos casos (PABLA; DONG, 2008).

**SAIBA MAIS!**

Realize uma leitura complementar e conheça mais sobre os quimioterápicos no artigo "Nefrotoxicidade aguda da cisplatina: mecanismos moleculares" http://goo.gl/65jbbl

As principais drogas nefrotóxicas prescritas para pacientes com DRC e os compartimentos do néfron envolvidos estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2 – Fármacos indutores de nefrotoxicidade.

| Compartimento no néfron | Fármacos indutores de nefrotoxicidade |
|---|---|
| **Glomérulo** | Inibidores da ECA, BRA, AINES, mitomicina-C, ciclosporina, quinina |
| **Túbulo proximal** | Antibióticos aminoglicosídeos, anfotericina B, adefovir, cisplatina, foscarnet, contraste radiológico, cocaína, heroína, metadona, metanfetamina |
| **Túbulo distal** | Anfotericina B, lítio, aciclovir, indinavir, sulfonamidas |

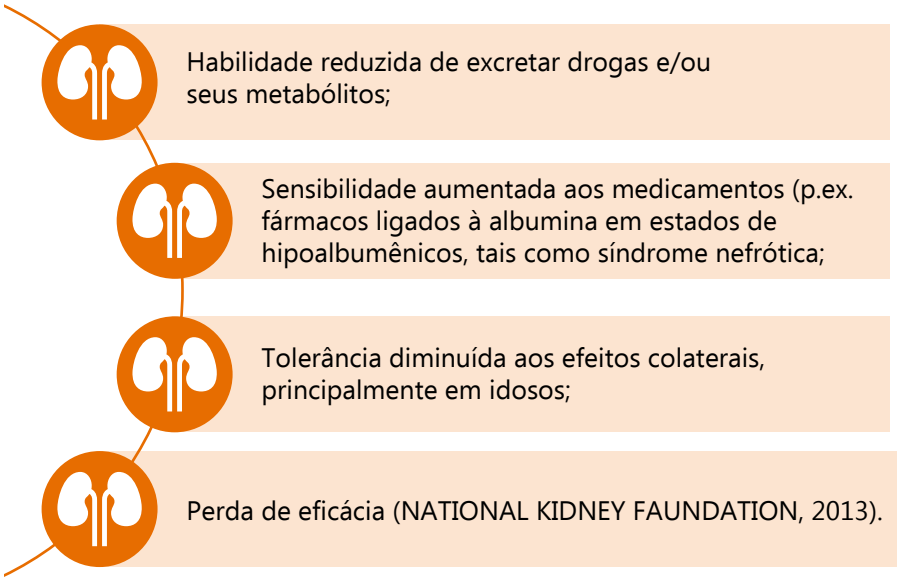
Legenda: ECA: enzima conversora da angiotensina, BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II, AINES: anti-inflamatórios não esteroidais.

# 5 PROFILAXIA CONTRA NEFROTOXICIDADE NA DRC

Algumas recomendações são apresentadas, a seguir, no intuito de informar os clínicos sobre os riscos de injúria renal aguda (IRA) ou progressão de doença renal crônica (DRC) em pacientes com exposição a drogas nefrotóxicas (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2013).

- Recomenda-se que prescritores levem em conta a TFG na dosagem do medicamento.
- Quando houver necessidade de precisão na dosagem (devido a estreito intervalo terapêutico ou tóxico) e/ou a estimativa da filtração glomerular pela creatinina não é possível (p.ex. devido à baixa massa muscular), recomenda-se métodos baseados na CISTATINA C ou em medidas diretas da TFG.
- Recomenda-se descontinuação temporária de drogas potencialmente nefrotóxicas e excretadas por via renal em pessoas com TFG < 60ml/min/1.73m$^2$ (TFG categorias G3a-G5), que apresentam doenças intercorrentes sérias que aumentam o risco de IRA. Estes agentes incluem bloqueadores do sistema renina angiotensina aldosterona (inibidores da IECA, aldosterona, BRAs, inibidores direto da renina), diuréticos AINES, metformina, lítio e digoxina.
- Recomenda-se que adultos com DRC procurem aconselhamento médico ou farmacêutico antes do uso de medicamento ou suplementos proteicos nutricionais livres de prescrição.
- Recomenda-se não utilizar fitoterápicos em pessoas com DRC.
- Recomenda-se que a metformina seja prescrita em pessoas com GFR ≥ 45 ml/min/1.73 m$^2$ (TFG categoria G1-G3a); seu uso deve ser revisto naqueles com GFR 30-44ml/min/1.73 m$^2$ (TFG categoria G3b); e deve ser descontinuado em pessoas com TFG < 30ml/min/1.73m$^2$ (TFG categoria G4-G5).
- Recomenda-se que todas as pessoas que fazem uso de agentes potencialmente nefrotóxicos, tais como lítio e inibidores da calcineurina devem regularmente monitorar os níveis das drogas, eletrólitos e da TFG.
- O tratamento contra o câncer em pessoas com DRC deve ser continuado, porém, o ajuste da drogas citotóxicas deve ser apropriado, levando em conta a TFG.

Dentre os possíveis problemas associados ao uso de medicação em pacientes com DRC, podemos citar:




As pessoas com DRC devem receber o mesmo tratamento que aqueles com função renal normal. Entretanto, as dosagens podem necessitar de ajuste de acordo com a TFG (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2013). Existem medicamentos cuja toxicidade é pior em estados agudos da doença, especialmente em situações de desidratação, tais como diarreia e vômito. Orientações sobre dosagem e quando recomeçar o tratamento com esses agentes devem ser dadas por profissionais da saúde assim que possível. Além disso, o uso de fitoterápicos e drogas isentas de requisição é muito frequente no mundo inteiro, e alguns são conhecidamente nefrotóxicos. Muitos compostos fitoterápicos não possuem boa qualidade, eficácia e segurança comprovada.

SAIBA MAIS!

Para saber mais, você pode ler o artigo:

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney. Kidney International Supplements, v. 3, n. 1, p. 1-150, jan. 2013. Disponível em:<http://goo.gl/e4EIMT>

# SÍNTESE DA UNIDADE

Nesta unidade, foram ressaltados os seguintes assuntos:

- A nefrotoxicidade induzida por drogas está fortemente associada à doença renal crônica e à insuficiência renal aguda.
- Os mecanismos pelos quais os rins metabolizam e excretam vários medicamentos são responsáveis pela toxicidade de muitas drogas.
- As substâncias nefrotóxicas podem acometer os vários compartimentos renais: glomerular, tubular, intersticial e vascular.
- São vários os mecanismos que causam nefrotoxicidade, destacando-se alterações hemodinâmicas, toxicidade tubular, inflamação, entre outros.
- Os principais sintomas de nefrotoxicidade são: oligúria ou poliúria, edema clínico, sinais gastrointestinais relacionados à azotemia (náusea, vômito, inapetência), hipervolemia e hipertensão arterial descompensada.
- A avaliação e o diagnóstico de toxicidade são feitos através da avaliação de filtração glomerular e tubular bem como o ajuste de dose dos medicamentos.
- Anti-inflamatórios não hormonais, contrastes radiológicos, antimicrobianos, quimioterápicos e imunossupressores são as principais categorias de drogas nefrotóxicas.

# REFERÊNCIAS


ABELCET ® (amphotericin lipid complex): prescribing information. Gaithersburg, MD: Sigma-Tau Pharmaceuticals, 2013.

ADOLPH, E. et al. Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. **Coron Artery Dis**., v. 19, n. 6, p. 413-9, sep. 2008.

AMBISOME (Amphotericin B [liposomal]: prescribing information. San Dimas, CA: Gilead Sciences, 2012.

ANVISA. Antimicrobianos: principais grupos disponíveis para uso clínico: aminoglicosídeos. RMcontrole, 2007a. Disponível em: http://goo.gl/JtwCzm. Acesso em: 8 jun. 2015.

_____.Antimicrobianos: principais grupos disponíveis para uso clínico: glicopeptídeos. RMcontrole, 2007b. Disponível em: http://goo.gl/31NZIM. Acesso em: 8 jun. 2015.

Becker LE ; Noronha IL . Infecção do Trato Urinário no Paciente Diabético. Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental , v. 10, p. 258-262, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 221 de 01 de abril de 2002. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de medicamentos excepcionais e de alto custo no SUS. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 2 abr. 2002.

BRIGUORI, C. et al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): Renal Guard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. **Circulation**, v. 124, n.11, p.1260-9, sep. 2011.

BURDMANN, E.A.; ANDOH, T.F.; YU, L.; BENNETT, W.M. Cyclosporine nephrotoxicity. **Semin Nephrol.** vol. 23, n.5, p.465-76, sep. 2003.

CAMPBELL, S.C. et al. Metabolic and toxicological considerations for sepsis drug treatments. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**., v. 9, n.1, p. 79-89, jan. 2013.

CHANG, C.F.; LIN, C.C. Current concepts of contrast-induced nephropathy: a brief review. **J Chin Med Assoc**., v. 76, n.12, p. 673-81, dec. 2013.

COCO, T.J.; KLASNER, A.E. Drug-induced rhabdomyolysis. **Curr Opn Pediatr**, v. 16, n. 2, p. 206-210, 2004.

EKBERG, H. et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. **N Engl J Med**., v. 357, n. 25, p. 2562-75, dec. 2007. Disponível em: http://goo.gl/xFR42Q. Acesso em: 8 jun. 2015.

FERGUSON, M. A.; VAIDYA, V. S.; BONVENTRE, J. V. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. **Toxicology**, v. 245, n. 3, p. 182-93, mar. 2008.

FUCHS, F.D., Wannmacher L, eds. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan; 2010.

KASIAKOU, S. K. et al. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Lancet Infect Dis**., v. 5, n. 9, p. 581-9, sep. 2005.

KIM, S. Y.; MOON, A. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. **Biomol Ther (Seoul)**, v. 20, n. 3, p. 268-272, mayo. 2012.

LIEBERTHAL, W.; TRIACA, V.; LEVINE, J. Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis. **Am J Physiol**, v. 270, n. 4 Pt 2, p. F700-8, apr. 1996.

LOGHMAN-ADHAM, M. et al. Detection and management of nephrotoxicity during drug development. **Expert Opin Drug Saf**, v. 11, n. 4, p. 581-96, jul. 2012.

MACKINNON, B. et al. Urinary transferrin, high molecular weight proteinuria and the progression of renal disease. **Clin Nephrol**, v. 59, n. 4, p. 252-8, apr. 2003.

MANOR, S. M.; GUILLORY, G. S.; JAIN, S. P. Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting. **Pharmacotherapy**, v. 24, n. 5, p. 664-7, mayo. 2004.

MARINHO, D. S. et al. The study of vancomycin use and its adverse reactions associated to patients of a Brazilian university hospital. **BMC Res Notes**, v. 4, p. 236, 2011. Disponível em: <http://goo.gl/QSPqDX>. Acesso em: 8 jun. 2015.

MILLER, R. P. et al. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. **Toxins (Basel)**, v. 2, n. 11, p. 2490-518, nov. 2010. Disponível em: <http://goo.gl/usncHv>. Acesso em: 8 jun. 2015.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. 1-150, jan. 2013. Disponível em: <http://goo.gl/6KryGT>. Acesso em: 8 jun. 2015.

NAGAI, J.; TAKANO, M. Molecular-targeted approaches to reduce renal accumulation of nephrotoxic drugs. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**, v. 6, n. 9, p. 1125-38, sep. 2010. Disponível em: <http://goo.gl/DmfCcG>. Acesso em: 8 jun. 2015.

NAUGHTON, C. A. Drug-induced nephrotoxicity. **Am Fam Physician**, v. 78, n. 6, p. 743-50, sep. 2008. Disponível em: <http://goo.gl/DMcRxa>. Acesso em: 8 jun. 2015.

PABLA, N.; DONG, Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. **Kidney Int**., v. 73, n. 9, p. 994-1007, mayo. 2008. Disponível em: <http://goo.gl/tDvPsl>. Acesso em: 8 jun. 2015

PERAZELLA, M. A. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 7, n. 10, p. 1713-21, oct. 2012. Disponível em: <http://goo.gl/tvbqHF>. Acesso em: 8 jun. 2015.

PERAZELLA, M. A.; MOECKEL, G. W. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. **Semin Nephrol**, v. 30, n. 6, p. 570-81, nov. 2010. Disponível em: <http://goo.gl/kjMZPy>. Acesso em: 8 jun. 2015

PEREIRA, E. B. Uso de medicamentos na insuficiência renal. In: RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos**. 5. ed. Rio de Janeiro, 2010.

PRAGA, M.; GONZÁLEZ, E. Acute Intersticial Nephritis. **Kidney Int**., v.77, n. 11, p. 956-961, 2010.

RODRÍGUEZ-ITURBE, B.; GARCÍA GARCÍA, G. The role of tubulointerstitial inflammation in the progression of chronic renal failure. **Nephron Clin Pract**, v. 116, n. 2, p. c81-8, 2010. Disponível em: <http://goo.gl/LKNTTk>. Acesso em: 8 jun. 2015.

SALGADO, J. V. et al. Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates - a review. **Braz J Med Biol Res**, v. 43, n. 6, p. 528-36, jun. 2010. Disponível em: <http://goo.gl/M3CEd7>. Acesso em: 8 jun. 2015.

SANDRI, A.M. et al. Population fármaco kinetics of intravenous polymixin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. **Clin Infect Dis**., v. 57, n. 4, p. 524-31, 2013.

SCHNEIDER, V. et al. Association of selective and conventional nonsteroidal anti-inflamatory drugs with acute renal failure: a population-based, nest case-control analysis. **Am J epidemiology**, v.164, p. 881-9, 2006.

SCHRIER, R. **Atlas of diseases of the kidney**. 1999. v. 1.

VANDECASTEELE, S. J.; DE VRIESE, A. S. Recent changes in vancomycin use in renal failure. **Kidney Int**, v. 77, n. 9, p. 760-4, mayo. 2010. Disponível em: <http://goo.gl/Lo6VCq>. Acesso em: 8 jun. 2015.

WILLIANS, D.; HARAGASIM, L. Calcineurim nephrotoxicity Adv. **Chronic Kidney Dis**, v. 13, p. 47, 2006.

**GOVERNO FEDERAL**

**Presidenta da República**

*Dilma Rousseff*

**Ministro da Saúde**

*Ademar Arthur Chioro dos Reis*

**Secretário de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES)**

*Hêider Aurélio Pinto*

**Secretária de Atenção à Saúde (SAS)**

*Lumena Furtado*

**Diretor do Departamento de Gestão da Educação na Saúde (DEGES)**

*Alexandre Medeiros de Figueiredo*

**Secretário Executivo da UNA-SUS**

*Francisco Eduardo de Campos*

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**

**Reitor**

*Natalino Salgado Filho*

**Vice-Reitor**

*Antônio José Silva Oliveira*

**Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação**

*Fernando Carvalho Silva*

**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - UFMA**

**Diretora -** *Nair Portela Silva Coutinho*

**COORDENAÇÃO GERAL DA UNA-SUS/UFMA**

*Ana Emília Figueiredo de Oliveira*

UFMA
Universidade Federal do Maranhão

UNA-SUS
Universidade Aberta do SUS