

Jáder Pereira Almeida¹, Paulo Ramos David João¹, Lucimary de Castro Sylvestre²

Impacto do uso de drogas nefrotóxicas em pacientes pediátricos graves

Impact of the use of nephrotoxic drugs in critically ill pediatric patients

1. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Pequeno Príncipe - Curitiba (PR), Brasil.
2. Serviço de Nefrologia Pediátrica, Hospital Pequeno Príncipe - Curitiba (PR), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre uso de drogas nefrotóxicas e lesão renal aguda em pacientes pediátricos graves.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo envolvendo todas as crianças internadas na unidade de terapia intensiva de um hospital pediátrico durante o período de 1 ano. A lesão renal aguda foi definida pela classificação KDIGO. Foram incluídos pacientes com tempo de internação maior que 48 horas e idade entre 1 mês e 14 anos. Foram excluídos aqueles com nefropatia aguda ou crônica, uropatia, cardiopatia congênita ou adquirida, uso crônico de drogas nefrotóxicas, rabdomiólise e síndrome de lise tumoral. Os pacientes foram classificados quanto ao uso de drogas nefrotóxicas durante internação na unidade de terapia intensiva pediátrica.

Resultados: A amostra foi composta por 226 crianças, sendo que 37,1%

fizeram uso de drogas nefrotóxicas, 42,4% desenvolveram lesão renal aguda e 7,5% morreram. As medicações que, isoladamente, apresentaram associação com lesão renal aguda foram aciclovir ($p < 0,001$), vancomicina ($p < 0,001$), furosemida ($p < 0,001$) e ganciclovir ($p = 0,008$). O uso concomitante de duas ou mais drogas nefrotóxicas foi caracterizado como marcador independente de disfunção renal ($p < 0,001$). Após alta da unidade de terapia intensiva pediátrica, o acompanhamento da função renal na enfermaria foi inadequado em 19,8% dos casos.

Conclusão: É necessário que o médico intensivista tenha conhecimento das principais drogas nefrotóxicas, de modo a prever, reduzir ou evitar danos a seus pacientes.

Descritores: Lesão renal aguda; Toxicidade; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Criança; Unidades de terapia intensiva pediátrica

INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação frequentemente encontrada em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica, caracterizada pela redução da taxa de filtração glomerular e/ou do débito urinário.^(1,2) As principais complicações relacionadas à essa desordem são aumento da sobrecarga de fluidos corporais, redução da excreção de compostos nitrogenados e distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos. Além disso, os pacientes apresentam maior tempo de hospitalização e maior risco de óbito.^(3,4)

A nefrotoxicidade medicamentosa está entre as principais causas de LRA em crianças graves.^(5,6) Os mecanismos de lesão renal são múltiplos, e os mais prevalentes são os que provocam redução da taxa de filtração glomerular, necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda e obstrução tubular renal.⁽⁷⁾

Estudos em UTI pediátricas mostram associação entre uso de drogas nefrotóxicas (DNT) e LRA. Gupta et al., em seu trabalho envolvendo 536

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 30 de janeiro de 2020

Aceito em 13 de maio de 2020

Autor correspondente:

Jáder Pereira Almeida

Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Pequeno Príncipe

Rua Desembargador Motta, 1.070 - Água Verde

CEP: 80250-060 - Curitiba (PR), Brasil

E-mail: jader.pa@hotmail.com

Editor responsável: Arnaldo Prata Barbosa

DOI: 10.5935/0103-507X.20200093



pacientes, identificaram que 76% das crianças que apresentaram LRA fizeram uso de DNT, sendo essa associação estatisticamente significativa ($p = 0,007$).⁽⁸⁾ Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos de Freire et al. e Bresolin et al., nos quais 62% e 39% dos pacientes que desenvolveram LRA fizeram uso de DNT, respectivamente, com resultados significantes.^(9,10) Entre as principais medicações citadas sobre o tema, destacam-se vancomicina, furosemida, aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não esteroides, anfotericina e antivirais.^(5,6,11,12)

Apesar da importância do tema no âmbito da terapia intensiva, poucos estudos avaliaram a incidência e o impacto do uso concomitante de duas ou mais DNT em pacientes pediátricos graves. McKamy et al. observaram que pacientes que fizeram uso associado de vancomicina com furosemida apresentaram maior risco de LRA quando comparados àqueles que usaram a vancomicina de forma isolada ($p < 0,001$).⁽¹³⁾ Outros estudos reforçam essa tese.⁽¹⁴⁾

O objetivo deste trabalho é avaliar a associação entre uso de DNT e LRA em pacientes pediátricos graves.

MÉTODOS

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo realizado com todos os pacientes admitidos na UTI pediátrica, clínica e cirúrgica, de um hospital referência em pediatria no ano de 2017, com capacidade para 22 leitos. Os dados foram extraídos dos prontuários médicos eletrônicos da unidade. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Pequeno Príncipe (CAAE: 98429818.5.0000.0097), respeitando a resolução 466/12. O termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado no estudo.

Os critérios de inclusão foram tempo de internação na UTI pediátrica maior que 48 horas e apresentar idade entre 1 mês e 14 anos. Os critérios de exclusão foram histórico de doença renal crônica, doença urogenital ou transplante renal; presença de LRA na admissão da UTI pediátrica; ser portador de cardiopatia congênita ou adquirida; fazer uso crônico de medicações nefrotóxicas; creatinofosfoquinase ≥ 1.000 U/L; pacientes com leucócitos ≥ 50.000 /mm³ e/ou admitidos para quimioterapia de indução de neoplasia; nova admissão na UTI pediátrica durante mesma internação hospitalar; pacientes com ausência de creatinina sérica basal; e pacientes sem nível sérico de creatinina durante internação na UTI pediátrica.

Entende-se por DNT a medicação que apresenta potencial de provocar LRA como evento adverso⁽¹⁵⁾ (Tabela 1). A amostra foi rastreada quanto à utilização de

DNT imediatamente antes e durante a internação na UTI pediátrica, por período máximo de 15 dias após a admissão. Uma vez identificada a utilização de DNT, a monitorização da função renal foi avaliada até alta hospitalar ou o óbito. O tempo de uso de DNT foi definido como o número de dias que a criança recebeu esse tipo de droga, sendo cumulativo para cada droga utilizada.

Tabela 1 - Drogas nefrotóxicas

Aciclovir	Gentamicina
Amicacina	Ibuprofeno
Anfotericina B	Isofosfamida
Captopril	Lítio
Carboplatina	Mesalazina
Ciclosporina	Metotrexato
Cidofovir	Sirulimus
Cisplatina	Sulfasalazina
Dapsona	Tacrolimus
Enalapril	Tobramicina
Foscarnet	Topiramato
Furosemida	Trometamol
Ganciclovir	Vancomicina

A LRA foi definida pela classificação da iniciativa *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).⁽¹⁾ Pacientes com aumento da creatinina (Cr) $< 0,3$ mg/dL ou $< 1,5$ vez em relação ao nível sérico basal foram classificados como sem LRA; aqueles com aumento da Cr $\geq 0,3$ mg/dL ou entre 1,5 - 1,9 vez em relação à Cr basal foram classificados como estágio 1; aqueles com aumento da Cr entre 2 - 2,9 vezes foram classificados como estágio 2; e aqueles com aumento da Cr ≥ 3 vezes foram classificados como estágio 3. Não foi utilizada, neste estudo, a contabilização do débito urinário para classificar o paciente como portador de LRA pelo fato da nefrotoxicidade medicamentosa ser caracterizada como não oligúrica.⁽¹⁵⁾ A Cr basal foi o valor de Cr dentro da normalidade que o paciente teve antes da admissão na UTI pediátrica, compreendendo o intervalo dos últimos 3 meses, identificada no banco eletrônico de dados da unidade.

As variáveis de interesse incluíram idade, sexo, motivo da internação, tempo de internação, escore *Pediatric Risk of Mortality 2* (PRISM 2), uso de droga vasoativa (DVA), presença de LRA, estágios de LRA, momento da internação em que desenvolveu LRA, uso de DNT de forma isolada ou em associação, tempo de uso de DNT, tempo entre uso de DNT e LRA, tempo entre LRA e normalização da função renal e óbito.

Para análise estatística, foram utilizados os programas Epi Info™ Windows 7.2 e Microsoft® Office Excel 2017. Com relação às variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências e proporções. No que concerne às variáveis quantitativas, avaliamos a média, o desvio-padrão, a mediana, os quartis e os valores máximo e mínimo. Foram realizadas análises bivariadas por meio do teste do qui-quadrado, do teste exato de Fisher e do coeficiente de correlação de Pearson (r), com cálculo da razão de chance (RC), do nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$) e do intervalo de confiança de 95% (IC95%). Regressão logística foi utilizada para afastar possíveis confundidores na associação entre uso de DNT e LRA.

RESULTADOS

A população de admitidos na UTI pediátrica durante o período do estudo foi de 710 pacientes, sendo excluídas 484 crianças e resultando em uma amostra de 226 pacientes. Entre os excluídos, 219 pacientes apresentaram tempo de internação menor que 48 horas; 77 tiveram LRA na admissão; 69 apresentavam idade maior que 14 anos; 46 = eram portadores de cardiopatia congênita ou adquirida; 21 pacientes apresentavam uropatia; 19 eram portadores de doença renal crônica; 19 não apresentavam todos os dados necessários para os cálculos das variáveis de interesse; nove faziam uso crônico de DNT; três eram transplantados renais; um paciente tinha rabdomiólise e um apresentava risco de síndrome de lise tumoral.

A amostra teve predominância do sexo masculino (54,4%), média de idade de 3,5 anos e Cr basal média de 0,24mg/dL. Choque hemodinâmico foi o motivo da internação de 10,2% (23) dos pacientes, e DVA foi utilizada em 17,6% (40) da amostra. O tempo médio de internação na UTI pediátrica foi de 10 dias, com expectativa média de óbito na admissão de 3% pelo PRISM 2, sendo que 7,5% (17) realmente evoluíram para esse desfecho (Tabelas 2 e 3).

Dentre os indivíduos, 42% (96) desenvolveram LRA. Destes, 57,2% (55) apresentaram estágio 1; 28,2% (27), estágio 2 e 14,5% (14), estágio 3. As variáveis que apresentaram associação com disfunção renal foram admissão na UTI por choque hemodinâmico ($p < 0,001$), PRISM 2 $\geq 10\%$ ($p = 0,037$), uso de DVA ($p < 0,001$) e uso de DNT de forma isolada ou associada ($p < 0,001$) (Tabela 4).

Foi identificado que 37,1% (84) da amostra fez uso de uma ou mais DNT. Destes, 73,8% (62) fizeram uso de apenas uma DNT; 21,5% (18) fizeram uso associado de duas medicações e 4,7% (4) de três medicações nefrotóxicas, de modo que esses medicamentos foram prescritos 110 vezes entre os pacientes da amostra. Em ordem decrescente

Tabela 2 - Perfil clínico da amostra estudada

Variáveis	
Sexo masculino	123 (54,4)
Idade (anos)	2 (0 - 6)
Creatinina basal	0,24 \pm 0,08
Motivo da internação	
Insuficiência respiratória	84 (37,2)
Monitorização	78 (34,5)
Redução do nível de consciência	41 (18,1)
Choque hemodinâmico	23 (10,2)
PRISM 2	1,5 (0,8 - 3,4)
Uso de droga vasoativa	40 (17,6)
Uso de DNT	84 (37,1)
LRA	96 (42,4)
Estágio 1	55 (57,2)
Estágio 2	27 (28,2)
Estágio 3	14 (14,6)
Tempo de uso de DNT (dias)	10 (4 - 14)
Tempo entre DNT e LRA (dias)	2 (1 - 5)
Tempo entre LRA e normalização da creatinina (dias)	2 (1 - 6,5)
Tempo de internação na UTI pediátrica (dias)	6 (4 - 11)
Morte	17 (7,5)

PRISM 2 - *Pediatric Risk of Mortality 2*; LRA - lesão renal aguda; DNT - droga nefrotóxica; UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos como n (%), mediana (p25% - p75%) ou média \pm desvio-padrão.

de frequência, 18,5% (42) dos pacientes fizeram uso de furosemida; 14,1% (32) de vancomicina; 7% (16) de aciclovir; 2,6% (6) de anti-inflamatório não esteroide; 2,2% (5) de ganciclovir; 2,2% (5) de gentamicina; e 1,7% (4) de amicacina (Tabela 5). A média de dias entre o uso de DNT e a LRA foi 3,6 dias. As medicações que apresentaram associação com LRA, de forma isolada, foram aciclovir ($p < 0,001$), vancomicina ($p < 0,001$), ganciclovir ($p = 0,008$) e furosemida ($p < 0,001$). Quando analisamos essas medicações com LRA, por meio de regressão logística ajustada para admissão por choque hemodinâmico, PRISM 2 $\geq 10\%$ e uso de DVA, a única identificada como marcador independente de LRA foi o aciclovir (RC = 15,3; IC95% 4,1 - 57; $p < 0,001$).

A associação mais utilizada foi furosemida + vancomicina (13), seguida por furosemida + aciclovir (4). Quando analisamos o uso de duas ou mais DNT com LRA por meio de regressão logística ajustada para admissão por choque hemodinâmico, PRISM 2 $\geq 10\%$ e uso de DVA, percebemos que usar ≥ 2 DNT de forma concomitante foi caracterizado como marcador independente de LRA ($p < 0,001$) (Tabela 6) Além disso, choque hemodinâmico (RC = 3,6; IC95% 1,03 - 13; $p = 0,04$) e uso de DVA (RC = 12,8; IC95% 5,1 - 31,8; $p < 0,001$) também foram classificados como marcadores independentes de LRA.

A média do tempo de uso de DNT, em pacientes sem LRA, foi de 8 dias ($\pm 4,9$). Pacientes com LRA estágio 1 apresentaram média de 12 dias ($\pm 12,2$) e aqueles com LRA

Tabela 3 - Comparação dos pacientes quanto ao uso de drogas nefrotóxicas

Variáveis	DNT		Total	RC	IC95%	Valor de p
	Sim	Não				
Idade						
Lactente	38 (45,3)	59 (41,6)	97	1	–	–
Pré-escolar	23 (27,4)	37 (26)	60	1,00	0,52 - 1,95	0,98
Escolar	11 (13,1)	32 (22,5)	43	0,56	0,25 - 1,24	0,15
Adolescente	12 (14,2)	14 (9,9)	26	1,39	0,58 - 3,32	0,46
Sexo						
Masculino	42 (50)	81 (57)	123	0,75	0,43 - 1,29	0,3
Feminino	42 (50)	61 (43)	103	1	–	–
Motivo da internação						
Monitorização	28 (33,3)	50 (35,3)	78	1	–	–
Insuficiência respiratória	27 (32,1)	57 (40)	84	0,89	0,46 - 1,72	0,74
Choque hemodinâmico	14 (16,7)	9 (6,4)	23	2,91	1,12 - 7,60	0,02
Redução da consciência	15 (17,9)	26 (18,3)	41	1,08	0,49 - 2,39	0,83
PRISM 2						
≥ 10%	6 (7,1)	5 (3,5)	11	2,1	0,62 - 7,13	0,22
< 10%	78 (92,9)	137 (96,5)	215	1	–	–
Droga vasoativa						
Sim	29 (34,5)	11 (7,7)	40	6,27	2,93 - 13,45	< 0,001
Não	55 (65,5)	131 (92,3)	186	1	–	–
Tempo da internação (dias)						
≥ 7	52 (62)	54 (38)	106	2,64	1,51 - 4,61	< 0,001
< 7	32 (38)	88 (62)	120	1	–	–
Óbito						
Sim	12 (14,3)	5 (3,5)	17	4,56	1,54 - 13,46	0,003
Não	72 (85,7)	137 (96,5)	209	1	–	–
Total	84	142	226			

DNT - drogas nefrotóxicas; RC - razão de chance; IC95% - intervalo de confiança de 95%; PRISM 2 - *Pediatric Risk of Mortality 2*. Resultados expressos como n (%) quando não indicado de outra maneira.

Tabela 4 - Associação de variáveis clínico-demográficas com lesão renal aguda em pacientes pediátricos graves

Variáveis	LRA		Total	RC	IC95%	Valor de p
	Sim	Não				
Idade						
Lactente	50 (51,5)	47 (48,5)	97	1	–	–
Pré-escolar	26 (43,3)	34 (56,7)	60	1,17	0,52 - 2,66	0,69
Escolar	12 (28)	31 (72)	43	1,24	0,50 - 3,06	0,63
Adolescente	8 (30,7)	18 (69,3)	26	0,61	0,17 - 2,25	0,46
Sexo						
Masculino	50 (40,6)	73 (59,4)	123	0,84	0,49 - 1,44	0,54
Feminino	46 (44,6)	57 (55,4)	103	1	–	–
Motivo da internação						
Monitorização	26 (33,3)	52 (66,7)	78	1	–	–
Insuficiência respiratória	32 (38)	52 (62)	84	1,32	0,5 - 3,46	0,57
Choque hemodinâmico	16 (69,5)	7 (30,5)	23	9,48	3,16 - 28	< 0,001
Redução da consciência	22 (53,6)	19 (46,4)	41	2,80	1,01 - 7,76	0,046
PRISM 2						
≥ 10%	8 (72,7)	3 (27,3)	11	3,84	1 - 14,91	0,037
< 10%	88 (41)	127 (59)	215	1	–	–
Droga vasoativa						
Sim	31 (77,5)	9 (22,5)	40	6,41	2,87 - 14,28	< 0,001
Não	65 (35)	121 (65)	186	1	–	–
Uso ≥ 1 DNT						
Sim	57 (67,8)	27 (32,2)	84	5,57	3,07 - 10,03	< 0,001
Não	39 (27,5)	103 (72,5)	142	1	–	–
Uso ≥ 2 DNT						
Sim	21 (95,5)	1 (4,5)	22	36,12	4,76 - 273,98	< 0,001
Não	75 (36,7)	129 (63,3)	204	1	–	–
Total	96	130	226			

LRA - lesão renal aguda; RC - razão de chance; IC95% - intervalo de confiança; PRISM 2 - *Pediatric Risk of Mortality 2*; DNT - drogas nefrotóxicas. Resultados expressos como n (%) quando não indicado de outra maneira.

Tabela 5 - Análise do tempo de uso de medicações nefrotóxicas na amostra estudada

DNT	Pacientes (N)	Média (dias)	Mediana (dias)	DP (dias)	Mínimo (dias)	Máximo (dias)
Aciclovir	16	11,4	14	5,1	2	21
Amicacina	4	9	8,5	–	5	14
Anti-inflamatório*	6	2,8	2,5	–	2	5
Furosemida	42	6	4	5,2	2	30
Ganciclovir	5	13,8	14	–	3	24
Gentamicina	5	4	3	–	2	7
Vancomicina	32	11,1	10	7,2	2	40

DNT - drogas nefrotóxicas; DP - desvio-padrão. *Inclui ibuprofeno e trometamol.

Tabela 6 - Regressão logística multivariada para ajuste de possíveis confundidores na associação entre uso concomitante de drogas nefrotóxicas e lesão renal aguda

≥ 2 DNT	LRA RC (IC95%)
Estágios 1 + 2 + 3 (grupo de referência: sem LRA)	
Não ajustado	36,1 (4,7 - 272,9)
Ajustado - admissão por choque	37 (4,8 - 281,6)
Ajustado - PRISM 2 ≥ 10%	33 (4,3 - 251,6)
Ajustado - DVA	25,1 (3,2 - 194,7)
Ajustado - choque, PRISM 2 e DVA	27,5 (3,5 - 215,5)
Estágios 2 + 3 (grupo de referência: estágio 1 + sem LRA)	
Não ajustado	11,4 (4,4 - 29,1)
Ajustado - admissão por choque	13,5 (4,9 - 37,1)
Ajustado - PRISM 2 ≥ 10%	10 (3,7 - 27)
Ajustado - DVA	6,9 (2,1 - 22)
Ajustado - choque, PRISM 2 e DVA	7,8 (2,4 - 25,9)

DNT - drogas nefrotóxicas; LRA - lesão renal aguda; RC - razão de chances; IC95% - intervalo de confiança de 95%; PRISM 2 - *Pediatric Risk of Mortality 2*; DVA - droga vasoativa.

estágios 2 ou 3, 13,1 dias (\pm 8,8). A análise de correlação entre tempo de uso de DNT e estágio de LRA apresentou $r = 0,21$ ($p = 0,83$).

Em relação ao tempo de recuperação da função renal, pacientes que desenvolveram LRA estágio 1 apresentaram média de 3,1 dias (\pm 3,6) para normalizar a Cr; pacientes com estágio 2 recuperaram a função renal em 5,4 dias (\pm 4,5) e as crianças com estágio 3, 13,5 dias (\pm 6,6). Todos os pacientes que receberam alta da UTI apresentaram recuperação completa do quadro, mas 19,8% dos casos não realizaram acompanhamento da função renal de forma adequada na enfermaria.

Entre os pacientes que evoluíram a óbito, 5,9% (1) eram do grupo sem LRA; 11,8% (2) apresentavam LRA estágio 1; 29,4% (5), estágio 2; e 52,9% (9) foram classificados como estágio 3, sendo esse resultado estatisticamente significativo ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

A nefrotoxicidade medicamentosa é uma das principais causas de LRA em UTI pediátrica.⁽⁶⁾ Entretanto, há

dificuldade em avaliar seu real impacto na gênese do problema pela característica multifatorial da disfunção renal em crianças graves, principalmente naquelas com instabilidade hemodinâmica.^(16,17) Com o propósito de reduzir o risco de viés na associação entre DNT e LRA, optou-se pela utilização de critérios de inclusão e exclusão mais rígidos na seleção da amostra, em relação aos estudos prévios sobre o tema.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Após ajuste por meio de regressão logística, a única DNT identificada como marcador independente de LRA foi o aciclovir, sendo seu uso atribuído principalmente ao tratamento empírico de meningoencefalite por herpes vírus tipo 1. Seu mecanismo de lesão é caracterizado por formação de cristais e obstrução dos túbulos renais, sendo o risco de disfunção renal dose-dependente.^(21,22) Slater et al. encontraram, como principais medicações associadas à LRA em pacientes críticos, o ganciclovir, a furosemida e a gentamicina ($p < 0,05$).⁽⁶⁾ Os diferentes perfis metodológicos de seleção de amostra podem justificar a divergência entre os resultados, sendo necessários novos estudos, preferencialmente prospectivos, para identificar as principais DNT associadas com disfunção renal em crianças graves.

Quando analisamos a utilização concomitante dessas medicações, percebemos que o risco de LRA é progressivamente maior à medida que aumentamos o número de DNT.^(8,14,16,23,24) McKamy et al., em estudo retrospectivo realizado em UTI pediátrica, identificaram aumento do risco de LRA de três para nove vezes, quando a vancomicina foi usada de forma concomitante com furosemida ($p < 0,05$).⁽¹³⁾ Nosso estudo apresentou resultados semelhantes, sendo essa variável caracterizada como marcador independente de LRA ($p < 0,001$). Este achado é relevante no contexto da criança grave, já que a disfunção renal induzida por droga é potencialmente reversível.⁽²⁾

Além disso, estudos mostram que, após recuperação da LRA, o paciente apresenta aumento do risco de doença renal crônica, com desenvolvimento de proteinúria, hipertensão e redução da taxa de filtração glomerular.^(25,26) Logo,

trabalhar com prevenção é fundamental, no intuito de evitar complicações a curto e longo prazo, devendo sempre ser optado por utilizar medicações com menos efeitos adversos, quando possível. Especial atenção deve ser prestada às crianças graves portadoras de cardiopatia, doença oncológica, síndrome nefrótica e aquelas no período neonatal, sendo geralmente expostas à grande quantidade de DNT.^(27,28)

Percebemos que um quinto das crianças em uso de DNT tiveram acompanhamento incorreto da função renal após alta para enfermaria. Outros trabalhos mostram que até 33% dos pacientes com LRA são manejados de forma inadequada.⁽¹⁾ Assim, destacamos que avaliar de maneira seriada a função renal para identificação precoce do problema, evitar uso concomitante de DNT, ajustar a dose das medicações de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada e manter o estado de normovolemia são medidas imperativas no manejo desses pacientes.⁽⁷⁾

Nosso trabalho apresentou algumas limitações intrínsecas aos estudos retrospectivos. Cerca de 2,6% da população do estudo foi excluída devido à ausência de dados necessários para cálculo das variáveis de interesse, o que pode impactar no resultado. O tamanho da amostra é considerado pequeno, quando comparado a de outros trabalhos da literatura, de modo que existe maior risco de erro aleatório tipo 2 na análise das classes medicamentosas que foram pouco utilizadas pelos pacientes, como os anti-inflamatórios não esteroides e os aminoglicosídeos.^(12,26) Embora o radiocontraste para exame de imagem seja

considerado nefrotóxico, não foi possível identificar seus diferentes tipos e suas respectivas osmolaridades neste estudo, não sendo incluído no rol de DNT. O primeiro autor foi o responsável pela coleta dos dados, e a utilização de questionário estruturado com metodologia sistemática de armazenamento de dados minimizou o risco de viés. Por fim, optamos por analisar um pequeno grupo de medicações, que incluem as mais utilizadas na unidade onde foi realizada a pesquisa.

CONCLUSÃO

O aciclovir, isoladamente, foi a medicação mais associada com disfunção renal neste estudo. Além disso, uso concomitante de drogas nefrotóxicas foi caracterizado como marcador independente de lesão renal aguda.

Para melhor caracterização do impacto do uso de drogas nefrotóxicas em crianças graves, são necessários mais estudos sobre o tema, devendo ser levada em consideração a gênese multifatorial da lesão renal aguda.

É necessário que o intensivista pediátrico tenha conhecimento das principais drogas nefrotóxicas, de modo a prever, reduzir ou evitar danos aos seus pacientes.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

J. P. Almeida: coleta de dados, análise de dados e escritor; P. R. D. João: orientador, revisor e versão final; L. C. Sylvestre: orientadora, revisora e versão final.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between the use of nephrotoxic drugs and acute kidney injury in critically ill pediatric patients.

Methods: This was a retrospective cohort study involving all children admitted to the intensive care unit of a pediatric hospital during a 1-year period. Acute kidney injury was defined according to the KDIGO classification. Patients with a length of hospital stay longer than 48 hours and an age between 1 month and 14 years were included. Patients with acute or chronic nephropathy, uropathy, congenital or acquired heart disease, chronic use of nephrotoxic drugs, rhabdomyolysis and tumor lysis syndrome were excluded. Patients were classified according to the use of nephrotoxic drugs during their stay at the pediatric intensive care unit.

Results: The sample consisted of 226 children, of whom 37.1% used nephrotoxic drugs, 42.4% developed acute kidney injury, and 7.5% died. The following drugs, when used alone, were associated with acute kidney injury: acyclovir ($p < 0.001$), vancomycin ($p < 0.001$), furosemide ($p < 0.001$) and ganciclovir ($p = 0.008$). The concomitant use of two or more nephrotoxic drugs was characterized as an independent marker of renal dysfunction ($p < 0.001$). After discharge from the pediatric intensive care unit, renal function monitoring in the ward was inadequate in 19.8% of cases.

Conclusion: It is necessary for intensivists physicians to have knowledge of the main nephrotoxic drugs to predict, reduce or avoid damage to their patients.

Keywords: Acute kidney injury; Toxicity; Drug-related side effects and adverse reactions; Child; Intensive care units, pediatric

REFERÊNCIAS

- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. 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):1-138.
- Cleto-Yamane TL, Gomes CL, Suassuna JH, Nogueira PK. Acute kidney injury epidemiology in pediatrics. *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):275-83.
- Levi TM, Souza SP, Magalhães JG, Carvalho MS, Cunha AL, Dantas JG, et al. Comparação dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO quanto à capacidade de predição de mortalidade em pacientes graves. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25(4):290-6.
- Ponce D, Zorzenon CP, Santos NY, Teixeira UA, Balbi AL. Injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva: estudo prospectivo sobre a incidência, fatores de risco e mortalidade. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23(3):321-6.
- Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(12):2159-73.
- Slater MB, Gruneir A, Rochon PA, Howard AW, Koren G, Parshuram CS. Identifying high-risk medications associated with acute kidney injury in critically ill patients: a pharmacoepidemiologic evaluation. *Paediatr Drugs.* 2017;19(1):59-67.
- Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008;36(4 Suppl):S216-23.
- Gupta S, Sengar GS, Meti PK, Lahoti A, Beniwal M, Kumawat M. Acute kidney injury in pediatric intensive care unit: incidence, risk factors, and outcome. *Indian J Crit Care Med.* 2016;20(9):526-9.
- Freire KM, Bresolin NL, Farah AC, Carvalho FL, Góes JE. Lesão renal aguda em crianças: incidência e fatores prognósticos em pacientes gravemente enfermos. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2010;22(2):166-74.
- Bresolin N, Bianchini AP, Haas CA. Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(3):485-92.
- Soler YA, Nieves-Plaza M, Prieto M, García-de-Jesús R, Suárez-Rivera M. Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage renal disease score identifies acute kidney injury and predicts mortality in critically ill children: a prospective study. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(4):e189-95.
- Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, Nailescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr.* 2013;162(6):1153-9.
- McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, Deveikis A, Le J. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr.* 2011;158(3):422-6.
- Almeida JP, Valente IF, Lordelo MD. Association between pediatric Risk, Injury, Failure, Loss and End Stage Renal Disease score and mortality in a pediatric intensive care unit: a retrospective study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2018;30(4):429-35.
- Goldstein SL, Kirkendall E, Nguyen H, Schaffzin JK, Bucuvalas J, Bracke T, et al. Electronic health record identification of nephrotoxin exposure and associated acute kidney injury. *Pediatrics.* 2013;132(3):e757-67.
- Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):856-63.
- Deep A, Sagar H, Goonasekera C, Karthikeyan P, Brierley J, Douiri A. Evolution of acute kidney injury and its association with systemic hemodynamics in children with fluid-refractory septic shock. *Crit Care Med.* 2018;46(7):e677-83.
- Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, Mérouani A, Lacroix J, et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: a prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8(1):29-35.
- Naeem B, Moorani KN, Anjum M, Imam U. Tumor lysis syndrome in pediatric acute lymphoblastic leukemia at tertiary care center. *Pak J Med Sci.* 2019;35(4):899-904.
- Lim YS, Cho H, Lee ST, Lee Y. Acute kidney injury in pediatric patients with rhabdomyolysis. *Korean J Pediatr.* 2018;61(3):95-100.
- Rao S, Abzug MJ, Carosone-Link P, Peterson T, Child J, Siparksy G, et al. Intravenous acyclovir and renal dysfunction in children: a matched case control study. *J Pediatr.* 2015;166(6):1462-8.e1-4.
- Ryan L, Heed A, Foster J, Valappil M, Schmid ML, Duncan CJ. Acute kidney injury (AKI) associated with intravenous aciclovir in adults: incidence and risk factors in clinical practice. *Int J Infect Dis.* 2018;74:97-9.
- Totapally BR, Machado J, Lee H, Paredes A, Raszynski A. Acute kidney injury during vancomycin therapy in critically ill children. *Pharmacotherapy.* 2013;33(6):598-602.
- Bonazza S, Bresee LC, Kraft T, Ross BC, Dersch-Mills D. Frequency of and risk factors for acute kidney injury associated with vancomycin use in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016;21(6):486-93.
- Menon S, Kirkendall ES, Nguyen H, Goldstein SL. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. *J Pediatr.* 2014;165(3):522-7.e2.
- Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, Goldstein SL. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(1):144-50.
- Joyce EL, Kane-Gill SL, Fuhrman DY, Kellum JA. Drug-associated acute kidney injury: who's at risk? *Pediatr Nephrol.* 2017;32(1):59-69.
- Rhone ET, Carmody JB, Swanson JR, Charlton JR. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(14):1485-90.