UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM

FILIPE UTUARI DE ANDRADE COELHO

Lesão renal aguda associada ao uso de polimixinas em pacientes críticos

São Paulo

2018

FILIPE UTUARI DE ANDRADE COELHO

Lesão renal aguda associada ao uso de polimixinas em pacientes críticos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Enfermagem na Saúde do adulto

Linha de Pesquisa: Tecnologia da saúde do adulto

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Maria de Fátima Fernandes Vattimo

São Paulo

2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____

Data:___/____/___

Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca "Wanda de Aguiar Horta"
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Coelho, Filipe Utuari de Andrade

Lesão renal aguda associada ao uso de polimixinas em pacientes críticos - São Paulo, 2018. 89p.

Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof.ª Dr.ª Maria de Fátima Fernandes Vattimo

Área de concentração: Enfermagem na saúde do adulto

1. Lesão Renal Aguda 2. Unidade de Terapia Intensiva 3. Polimixinas. I. Título.

Nome: Filipe Utuari de Andrade Coelho

Título: Lesão renal aguda associada ao uso de polimixinas em pacientes críticos.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Enfermagem na Saúde do adulto

Aprovado em: ___/___/___

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A minha esposa Michelle, que esteve ao meu lado todo o tempo, sendo a minha luz nos momentos mais difíceis. Obrigado por tudo, você foi, é e sempre será o amor da minha vida.

Às minhas filhas Aurora e Elisa, obrigado por me transformar em um homem e pai melhor todos os dias.

Aos meus pais Márcia e Marcos por todo apoio nesta jornada, sem os quais esta não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Á Profª Drª Maria de Fátima Fernandes Vattimo pela confiança e oportunidade de realização um sonho, seus ensinamentos foram essenciais para minha formação de pesquisador e futuro docente.

À Profª Drª Katia Grillo Padilha pela disponibilização do Banco de dados, apoio e parceria na realização deste estudo.

Á Profª Drª Mirian Watanabe e Cassiane Dezoti da Fonseca pelo acolhimento no grupo de pesquisa, paciência, ensinamentos e parceria nesta trajetória.

Aos demais colegas do LEMA obrigado pelo companheirismo e parceria nesta jornada.

Ao estatístico Bernardo pela paciência e auxílio na elaboração dos resultados deste estudo.

À Profª Drª Aparecida de Cassia Giane Peniche pelo carinho, apoio e amizade desde a graduação até hoje.

Às amigas Zélia, Fabrício e Catharina *pela amizade, carinho e apoio nesta caminhada.*

Ao grupo de pesquisa de enfermagem *da UTI do Hospital Israelita Albert Einstein pelo apoio e parceria.*

Aos amigos Docentes *da graduação de Enfermagem da Faculdade de Ciências da Saúde do Hospital Israelita Albert Einstein.*

E a todos os amigos *que estiveram junto nesta caminhada, que com palavras de encorajamento auxiliaram esta trajetória.*

Coelho, FUA. Lesão renal aguda associada ao uso de polimixinas em pacientes críticos [Dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2018.

RESUMO

Introdução: A Lesão renal aguda (LRA) é uma síndrome de alta incidência (23,2%) e mortalidade (23,0%), que acomete principalmente pacientes críticos, internados em unidades de terapia intensiva (UTI). A sepse é a principal causa de LRA (40,0%). A infecção por microrganismos multirresistentes exige o uso de agentes antimicrobianos potencialmente nefrotóxicos, como as polimixinas (Pmxs). Dentre elas, destaca-se a Pmx B e a colistina (Pmx E) utilizadas no controle de infecções por bacilos gram negativos (BGN). **Objetivos:** avaliar a incidência de LRA associada ao uso de Pmxs e identificar os fatores de risco para desenvolvimento de LRA associada ao uso de Pmxs. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, de abordagem quantitativa. A amostra foi composta por 1009 pacientes internados em UTI, provenientes de um banco de dados universal (BDU) organizado no período de abril a dezembro de 2012. **Resultados:** Foram incluídos 936 pacientes. A incidência geral de LRA na amostra foi de 43,1%, enquanto que para pacientes que receberam Pmxs foi de 87,0%. O principal fator de risco para LRA geral foi a pré existência de Doença Renal Crônica. Dentre os pacientes com LRA e que fizeram uso de Pmxs, a maioria era do sexo masculino (69,2%); 54,4±15,7 anos, internação do tipo clínica e com o maior tempo de internação em UTI, as características clínicas mais prevalentes foram o estado de choque (81,5%), a hipertensão arterial sistêmica (35,3%), o Diabetes Mellitus (20,0%) e a sepse (23,0%). Esse grupo apresentou maiores índices de gravidade SAPS II e LODS e o choque se confirmou como fator de risco nesse grupo. **Conclusões:** As Pmxs confirmaram-se como medicamento nefrotóxico em pacientes críticos (87%), tendo o choque como fator de risco.

Descritores: Lesão renal aguda, Unidade de terapia intensiva, Polimixinas.

Coelho,FUA. Acute kidney injury associated with the use of polymyxins in critically ill patients [Master degree]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2018.

ABSTRACT

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is a syndrome of high incidence (23.2%) and mortality (23.0%), which affects mainly critically ill patients admitted to intensive care units (ICUs). Sepsis is the main cause of AKI (40.0%). Infection with multiresistant microorganisms requires the use of potentially nephrotoxic antimicrobial agents, such as polymyxins (Pmxs). Among them, Pmx B and colistin (Pmx E) are used to control gram-negative bacilli (GNB) infections. **Objectives:** to evaluate the incidence of AKI associated with the use of Pmxs and to identify the risk factors for the development of AKI associated with the use of Pmxs. **Methods:** It´s a cross-sectional, retrospective, quantitative approach The sample consisted of 1009 patients hospitalized in ICUs from a universal database (BDU) organized from April to December 2012. **Results:** A total of 936 patients were included. The overall incidence of AKI in the sample was 43.1%, whereas for patients receiving Pmxs it was 87.0%. The main risk factor for overall AKI was the pre-existence of Chronic Kidney Disease. Among the patients with AKI who used Pmxs, the majority were male (69.2%); 54.4 ± 15.7 years, hospitalization of the clinical type and with the longer ICU stay. The most prevalent clinical characteristics in the AKI and Pmx groups were shock state (81.5%), systemic arterial hypertension (35.3%), Diabetes Mellitus (20.0%) and sepsis (23.0%). This group presented highest SAPS II and LODS severity indexes and the shock was confirmed as a risk factor. **Conclusions:** Pmxs were confirmed as nephrotoxic drugs in critical patients (87%), with shock as a risk factor.

Keywords: Acute kidney injury, Intensive care unit, Polymyxins.

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes incluídos quanto às variáveis demográficas e clínicas. São Paulo, 2018.....37

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com LRA segundo as variáveis demográficas e clínicas. São Paulo, 2018.....39

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes com LRA segundo o tipo de Diagnóstico de Admissão em UTI. São Paulo, 2018.....40

Tabela 4 - Descrição das Etiologias da LRA em pacientes de UTI. São Paulo, 2018.....41

Tabela 5 - Classificação da LRA pelos critérios da KDIGO. São Paulo, 2017.....42

Tabela 6 - Caracterização do uso de agentes Nefrotóxicos em pacientes de UTI. São Paulo, 2018.....42

Tabela 7 - Análise multivariada para os fatores de Risco para o desenvolvimento de LRA em pacientes de UTI. São Paulo, 2018.....43

Tabela 8 - Pacientes que utilizaram Polimixina e o desenvolvimento de LRA. São Paulo, 2018.....44

Tabela 9 - Distribuição dos pacientes segundo o uso de Polimixina e a presença de LRA. São Paulo, 2018.....45

Tabela 10 - Distribuição dos pacientes segundo o Diagnóstico de Admissão em UTI, uso de Polimixinas e a presença de LRA. São Paulo, 2018.....47

Tabela 11 - Relação entre a classificação de LRA pelo KDIGO e o uso de Polimixinas. São Paulo, 2018 48

Tabela 12 - Análise multivariada para os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA associada ao uso de Pmxs. São Paulo, 2018.....48

LISTA DE QUADRO

Quadro 1 - Classificação da LRA segundo os critérios da KDIGO 21

LISTA DE ABREVIATURAS

et al	e colaboradores

LISTA DE SIGLAS

LRA	Lesão Renal Aguda
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
TRS	Terapia de Substituição Renal
RIFLE	Risk, Injure, Failure, Loss e End
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKIN	Acute Kidney Injury Network
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
SCr	Creatinina sérica
Pmxs	Polimixinas
Pmx	Polimixina
BDU	Banco de dados universal
ICHC	Instituto Central do Hospital das Clínicas
HC-FMUSP	Hospital das Clinicas da faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HU-USP	Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
Cnpq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
Fapesp	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
Capes	Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior
DRC	Doença renal crônica
IC	Insuficiência cardíaca
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
VM	Ventilação Mecânica
DVA	Droga Vasoativa
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
DM	Diabetes mellitus
SAPS	Simplifield Acute Physiology Score
LODS	Logistic Organ Dysfunction System

VNI	Ventilação não invasiva
VM	Ventilação mecânica
DVA	Droga vasoativa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
AVC	Acidente vascular cerebral
CAD	Cetoacidose diabética
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
OMA	Organização Mundial da Saúde
PEEP	Pressão expiratória final positiva
PAV	Pneumonia associada a ventilação mecânica

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
mg	miligrama
dl	decilitro
ml	mililitro
Kg	quilograma
n	número de indivíduos estudados

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 18

2 OBJETIVOS 24

2.1 GERAL 24

2.2 ESPECÍFICOS 24

3 MATERIAL E MÉTODOS 26

3.1 TIPO DE ESTUDO 26

3.2 LOCAL 26

3.3 CASUÍSTICA 26

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 27

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 27

3.6 OPERACIONALIZAÇÃO DA COLETA DE DADOS 27

3.7 VARIÁVEIS COLETADAS DO BDU 28

3.8 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA LRA 29

3.9 FATORES CLÍNICOS ASSOCIADOS 30

3.9.1 SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGY SCORE II (SAPS II) 31

3.9.2 LOGISTIC ORGAN DISFUNCTION SYSTEM (LODS) 31

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA 31

3.11 PROCEDIMENTOS ÉTICOS 32

4 RESULTADOS 35

5 DISCUSSÃO 49

6 CONCLUSÕES 65

REFERÊNCIAS 67

APÊNDICE 78

ANEXO 81

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Na última década, a lesão renal aguda (LRA) tem se destacado pelo significativo impacto na mortalidade de pacientes graves, e piora do prognóstico clínico a longo prazo.[1] O cuidado do paciente com LRA na unidade de terapia intensiva (UTI) exige a implementação de suporte clínico complexo e invasivo, além do uso de medicamentos potencialmente nefrotoxicos.[2] Neste contexto, as Polimixinas (Pmxs) são opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por microrganismos multiresistentes, mas, sua indicação deve ser criteriosa devido aos seus efeitos colaterais relativos à nefrotoxicidade.[3] Contudo, poucos estudos de ordem nacional, ou até mesmo internacional, avançaram em detalhar dados clínicos relacionados à essa toxicidade e fornecer informações mais precisas sobre a sua incidência em pacientes em situação de gravidade exacerbada.[4-7]

As primeiras descrições de LRA datam da primeira metade do século XX, Desde então, em que pesem os avanços científicos principalmente nos recursos relativos à terapêutico, como o desenvolvimento tecnológico hospitalar, a evolução do arsenal de equipamentos e fármacos e a incorporação de melhor manejo clínico do paciente crítico com LRA, não se constatou redução na incidência, prevalência e mortalidade da LRA.[2,8]

Estudos mais consistentes demonstram uma incidência hospitalar da LRA em torno de 5%, enquanto que nas UTIs chega a 40%, e conta com uma mortalidade superior a 50%.[2,9-11] Nas UTIs, pacientes com LRA necessitam de maior suporte respiratório, hemodinâmico e terapia de substituição renal (TSR), o que resulta em acréscimo de dias de internação e custos hospitalares.[4,12,13] De acordo com o Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra, constatou-se que pacientes com LRA consumiram aproximadamente 379 milhões de euros, e se contabilizados os custo de UTI, o gasto superou um bilhão de euros.[1,14,15]

A importância do reflexo econômico e clínico da LRA é significativo e confirma a importância da capacitação da equipe assistencial para o reconhecimento precoce do conjunto de aspectos clínicos, epidemiológicos e etiológicos que envolvem a LRA. Entretanto, as dificuldades da equipe de saúde para identificar fatores relacionados a LRA ainda representam fatores que restringem a boa prática assistencial para o cuidado do paciente com LRA.[11]

Entre as etiologias mais frequentes de LRA destacam-se a sepse, a hipovolemia, a insuficiência cardíaca, a nefrotoxicidade por fármacos, o trauma cirúrgico, a obstrução urológica e a transfusão sanguínea incompatível.[16] Destaca-se ainda a sepse como a causa mais comum de LRA nas UTIs no mundo, chegando até 40% dos casos.[17-19]

Nos últimos vinte anos, foram vivenciadas mudanças em relação aos critérios de identificação e classificação da LRA. O marcador laboratorial historicamente utilizado para a detecção clínica da LRA ainda é a creatinina sérica (SCr), entretanto, a elevação tardia desse marcador, após uma perda significativa da função renal, persiste como um aspecto a ser considerado. Além disso, a creatinina pode ser influenciada pela idade, sexo, massa muscular, situação nutricional e de hidratação.[20] Esses aspectos tornam a creatinina sérica um marcador de baixa sensibilidade, porém, sua especificidade é um aspecto relevante. Além da creatinina sérica, o fluxo urinário também deve ser considerado para identificação de alterações da função renal e retomou status de marcador de lesão em 2003, quando da proposição do critério classificador RIFLE (Risk, Injure, Failure, Loss e End-Stage) [21] que será descrito a seguir. O controle do fluxo urinário está intimamente ligado à prática da enfermagem, no entanto, infelizmente, a sua mensuração exata incomum ainda restringe à sua incorporação clínica como marcador de LRA. Além da inexistência de um marcador ideal de LRA, que tenha características favoráveis como baixo custo, facilidade de mensuração, alta sensibilidade especificidade, a ausência de uniformização da definição e classificação, torna o estudo da epidemiologia da LRA um desafio científico e clínico.

Com o objetivo de uniformizar a definição de LRA e estabelecer a classificação de gravidade dessa síndrome, criou-se a primeira proposta de uniformização em 2003 com o grupo denominado ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), por meio do classificador RIFLE.[21] Já em 2006, foi proposto o Acute Kidney Injury Network (AKIN), que representa um sistema de classificação em três estágios de mesmo nome.[22]

No entanto, a mais recente proposta de definição é da Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) que se caracteriza pela elevação da creatinina SCr maior ou igual a 0,3 mg/dl em 48 horas, ou seu aumento de 1,5 vezes em relação ao nível basal (conhecido ou pré-estabelecido) em 7 dias, ou fluxo urinário inferior a 0,5ml/kg/h por 6 horas.[23]

Além da definição, o KDIGO classifica a LRA em três estágios, conforme demonstrado o Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação da LRA segundo os critérios da KDIGO.

Estágio	Definição
Estágio 1	SCr em valores maiores ou iguais a 0,3 mg/dl ou fluxo urinário menor que 0,5ml/kg/h por 6 a 12 horas
Estágio 2	Aumento de 2 a 2,9 vezes da SCr em relação ao valor basal ou fluxo urinário de menor que 0,5ml/kg/h em período maior ou igual a 12 horas.
Estágio 3	Aumento de 3 vezes da SCr em relação ao valor basal, valores da SCr ≥4 mg/dl ou início da TSR

Fonte: The Kidney Disease: improving global outcomes.[23]

A incorporação das definições de LRA na prática clínica, principalmente a mais recente, o KDIGO, auxilia a identificação de pacientes em possível estado risco e sistematiza as ações terapêuticos para cada individuo já classificado com LRA. No contexto do paciente crítico, estas ações propiciam maior refinamento na tomada de conduta, além de possivelmente impactar no desfecho do paciente.[24]

Mesmo com a incorporação de novas definições de LRA, ainda se observa alta prevalência de LRA em UTIs. Esse contexto desfavorável confirma a necessidade de realização de estudos internacionais multicêntricos, que estabeleçam novos paradigmas e perfis de população vulnerável a LRA de acordo com sua ocorrência.

Quanto à etiologia, a sepse permanece como causa mais prevalente de LRA. Por ser de origem multicausal, a sepse não deve ser reconhecida como causa isolada de LRA e fatores como a nefrotoxicidade de medicamentos em uso pelo paciente em sepse deve ser considerada. É fato que a ocorrência de infecções graves por microrganismo multirestestes estão associadas a piores prognósticos no paciente crítico.[25]

O aumento das infecções por microorganismo multiresistentes nas últimas décadas implicou na ampla utilização de agentes microbianos mais nefrotóxicos como alternativa. O grupo de medicamentos como anfotericina B, vancomicina, aminoglicosídeos e as Polimixinas (Pmxs) são possíveis escolhas neste contexto, entretanto, apresentam como efeito adverso a nefrotoxicidade.[26,27]

A LRA nefrotóxica compreende 12 a 25% dos casos. As Pmxs, antimicrobianos de aproximadamente 50 anos, reassumiram posição de destaque na etiologia da nefrotoxicidade pela retomada de seu uso em pacientes gravemente enfermos sem opções de terapias.[26,28]

As Pmxs pertencem a uma família de antibióticos polipeptídeos isolados em 1947, produzidas a partir de cultura de cepas de *Bacillus polymyxa* (bastonete aeróbio esporulado encontrado no solo).[29] No grupo das Pmxs (polimixinas A, B, C, D e E) apenas a Pmx B, sob a forma de sulfato de polimixina B, e a Pmx E (colistina), sob a forma de sulfato de colistina e metanossulfonato de colistina, são utilizadas na prática clínica.[29,30]

As Pmxs B e E diferem entre si apenas na composição de seus aminoácidos.[29] O sulfato de Pmx B é um decapeptídeo catiônico cíclico com superfície ativa, que se insere na membrana celular bacteriana, fixando-se ao lipídio A, região de lipopolissacarídeos, tornando sua barreira osmótica ineficaz, o que leva a perda de conteúdos celulares (aminoácidos, purinas, pirimidinas e diluição dos substratos utilizados para fenômenos de síntese) e morte celular bacteriana.[29,31,32]

A escolha entre a Pmx B e a colistina é variável e depende da localidade. Um estudo multinacional revelou que a Pmx B é mais utilizada na Ásia e América do Sul. Na maioria dos outros países nota-se uma tendência pelo uso da colistina.[33]

As Pmxs demonstram bons resultados no tratamento da sepse, meningite, infecção do trato urinário, infecção cutânea e ocular.[30] A nefrotoxicidade, a neurotoxicidade e reações de hipersensibilidade são efeitos mais comuns após tratamento com Pmx. A excreção desse antimicrobiano é renal, podendo estar presentes até 60% do fármaco na urina. Na ocorrência de LRA, sua meia vida pode aumentar para dois ou três dias, visto que quando não excretada, é inativada lentamente nos tecidos do organismo.[32,34]

Mesmo com mais de meio século de utilização das Pmxs, ainda há controvérsias sobre a sua utilização e seus efeitos adversos, o que dificulta a sistematização de condutas e elaboração de protocolos. Estudos brasileiros sobre as Pmxs são escassos, principalmente em pacientes críticos.[5,35] Contudo, é observado que mais da metade dos pacientes evoluem com LRA, além de maior mortalidade e necessidade de TSR em até 16% dos casos.[36-38] Recente, um estudo *in vitro* revelou que o aumento da dose e tempo de terapia com Pmx B estão relacionados com maior citotoxicidade e consequente apoptose das células, o que

justifica a necrose tubular aguda com extensa lesão dos túbulos proximais também induzida por esses fármacos.[31,37]

Outro fator relevante é a variação incidências de LRA de acordo com o tipo de Pmxs utilizadas. Em estudo avaliando as Pmxs *in vitro* e em uma coorte histórica, constatou-se que a citotoxicidade das duas Pmxs é similar, entretanto, na série clínica foi visto que 33% dos pacientes que usaram colistina evoluíram para LRA, enquanto que a Pmx B esteve associada em 23% dos casos.[39] No entanto, no segundo grupo, observou-se maior taxa de mortalidade e internação mais prolongada.[39]

Diante da gravidade, severo impacto clínico e econômico da LRA nefrotóxica em pacientes de terapia intensiva, além da baixa fluência de dados concretos sobre o comportamento comunitário e institucional dessa síndrome, estudos sobre sua incidência e características clínicas envolvidas são de extrema relevância para a proposição de protocolos assistenciais.

A enfermagem participa de todo o contexto assistencial do paciente crítico e deve estar comprometida com a identificação precoce de sinais fatores de risco para LRA. Esse estudo representa uma iniciativa de compor evidências para a indução de raciocínio, tomada de decisão na clínica, identificação de risco e acompanhamento de indivíduos com LRA nefrotóxica pelo uso de Pmxs em pacientes críticos.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Identificar a incidência e características clínicas de LRA associada ao uso das Pmxs em pacientes internados em UTIs;

2.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar os pacientes quanto às variáveis demográficas e clínicas;
- Verificar os desfechos clínicos de pacientes com LRA associada ao uso de Pmxs;
- Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA;
- Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA associado ao uso de Pmxs.

Material e Métodos

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo com abordagem quantitativa, que utilizou dados secundários de um banco de dados universal (BDU).

3.2 LOCAL

Esse estudo incluiu dados de dois centros hospitalares: o Instituto Central do Hospital das Clínicas (ICHC) pertencente ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e o Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP).

O Instituto Central do Hospital das Clínicas (ICHC) pertencente ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) que tem capacidade para 843 leitos e, rotineiramente, dispõe de 100 leitos de terapia intensiva, divididos por especialidades.[40] Contudo, no período do estudo, apenas 74 leitos de UTI encontravam-se ativos, e foram distribuídos como segue: UTI Pronto Socorro Cirúrgico (16 leitos), UTI Pronto Socorro Emergência (12 leitos), UTI de Moléstias infecciosas (7 leitos), UTI neurologia (11 leitos), UTI Clínica Médica (4 leitos), UTI da Pneumologia (4 leitos), UTI da Nefrologia (5 leitos), UTI de Queimados (4 leitos), UTI Cirúrgica Geral (11 leitos).

O Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP) tem capacidade para 258 leitos e dispõe de 12 leitos de UTI, sem separação por especialidades.[41]

3.3 CASUÍSTICA

A amostra deste estudo constituiu-se de pacientes admitidos nas UTIs acima mencionadas, no período de abril a dezembro de 2012, totalizando 1009. Os dados destes indivíduos foram coletados e armazenados em um BDU, reunidos pelo projeto de pesquisa: “Segurança do paciente em Unidade de Terapia Intensiva: Influência dos fatores humanos de enfermagem na ocorrência de eventos adversos”. Este projeto teve como pesquisadora principal a Profª. Drª. Katia Grillo Padilha e

obteve financiamento das seguintes fontes: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Cnpq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (Capes) e Fundação Mapfre.

O BDU teve por finalidade organizar o armazenamento de dados da pesquisa inicial e possibilitar a realização de estudos posteriores. Os indivíduos estão ordenados no BDU conforme a data de admissão na UTI. Os dados que o BDU disponibiliza são: identificação do paciente, admissão na UTI, diagnósticos, antecedentes clínicos, índices de gravidade, sinais vitais, uso de dispositivos como cateteres, tubo endotraqueal e drenos, intervenções terapêuticas, prescrição medicamentosa, exames laboratoriais e eventos adversos em geral.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Estar na lista de pacientes do BDU;
- Pacientes com idade maior que 18 anos;

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Gestantes;
- Não possuir registro de no mínimo duas coletas de creatinina sérica;
- Ser portador de Doença Renal Crônica (DRC) classificado no estágio 5 pelos critérios do KDIGO de DRC.[42]

3.6 OPERACIONALIZAÇÃO DA COLETA DE DADOS

As variáveis independentes e dependentes foram extraídas do BDU a partir de um instrumento desenvolvido (Apêndice A), sendo esse dividido em cinco partes: dados demográficos, dados de admissão, informações sobre LRA, fatores clínicos associados e nefrotoxicidade. Os antecedentes clínicos como hepatopatia, insuficiência cardíaca (IC) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e os diagnósticos de internação como a própria sepse, foram coletados diretamente do BDU, sem ter sido aplicada nenhuma classificação adicional.

Após a coleta destes dados, foram formados dois grupos de pacientes, com e sem LRA, através dos critérios da KDIGO. Nestes dois grupos foram observado a

utilização de Pmxs, e partir deste momento, formado mais dois grupos, quem desenvolveu LRA e utilizou Pmxs e quem usou Pmxs e não desenvolveu LRA.

3.7 VARIAVEIS DO ESTUDO

3.7.1 VARIÁVEIS DEPEDENTES

- LRA: variável nominal. Utilizada para identificar os pacientes com alteração aguda da função renal.

3.7.2 VARIÁVEIS INDEPENDENTES EM AMBAS AS ANÁLISES INFERENCIAIS

3.7.2.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E COMORBIDADES

- Gênero: variável qualitativa nominal (feminino e masculino).
- Idade: variável quantitativa continua considerada em anos.
- Diabetes: variável qualitativa nominal.
- Hipertensão: variável qualitativa nominal
- DRC: variável qualitativa nominal
- Insuficiência cardíaca (IC): variável qualitativa nominal
- Neoplasias: variável qualitativa nominal
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): variável qualitativa nominal
- Hepatopatias: variável qualitativa nominal

3.7.2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RELACIONADAS Á INTERNAÇÃO NA UTI

- Procedência: variável qualitativa nominal que categorizou os pacientes provenientes da Enfermaria, Centro cirúrgico, Pronto socorro ou outra UTI.
- Tipo de admissão: variável qualitativa nominal que distribuiu os pacientes em clínicos e cirúrgicos.
- Risco de morte segundo o SAPS II: variável quantitativa continua vinculada à gravidade do paciente em UTI, utilizada neste estudo tendo em vista as primeiras 24 horas de internação na UTI.
- Risco de morte segundo LODS: variável quantitativa continua utilizada para descrever a gravidade dos pacientes e a disfunção orgânica nas primeiras 24 horas de internação na UTI.

- Presença do estado de choque: variável qualitativa nominal.
- Uso de ventilação não invasiva (VNI): variável qualitativa nominal.
- Uso de ventilação mecânica (VM): variável qualitativa nominal.
- Uso de droga vasoativa (DVA): variável qualitativa nominal, sendo dividida em uso de noradrenalina, dobutamina, adrenalina, dopamina, nitroprussiato de sódio e nitroglicerina.
- Uso de TSR: variável qualitativa nominal.
- Uso de Pmxs: variável qualitativa nominal, utilizada para categorizar os pacientes com ou sem uso de Pmxs.

3.7.2.3 Variáveis complementares á descrição da casuística do estudo

- Diagnóstico de internação na UTI: variável qualitativa nominal.
- Tempo de permanência na UTI: variável quantitativa discreta considerada em dias.
- Destino após a saída da UTI: variável qualitativa nominal que descreveu o local para onde os pacientes foram encaminhados após a saída da UTI. Inclui as categorias: alta da UTI e transferência de hospital.
- Condição de saída da UTI: variável nominal que categorizou os pacientes em sobrevivente ou não sobrevivente na saída da UTI.
- Classificação da LRA: variável qualitativa ordinal, que foi utilizada para estratificar a LRA em estágios 1, 2 e 3, pelos critérios da KDIGO.
- Uso de agentes nefrotóxicos: variável qualitativa nominal, utilizada para identificar demais agentes nefrotóxicos utilizados pelo paciente na internação em UTI.
- Tipo de Pmxs administradas: variável qualitativa nominal, categorizada em Pmx B e Pmx E (colistina).
- Tempo de uso de Pmxs: variável quantitativa continua considerada em dias.

3.8 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA LRA

O critério KDIGO foi utilizado pelo pesquisador para a determinação de ocorrência de LRA. Para tal, foram analisados dois valores de creatinina, sempre

orientando-se pelo valor basal (da admissão) ou o mais precoce após a internação. Além da identificação, o KDIGO foi adotado para classificar o estágio da LRA, como segue:[23]

- Aumento da creatinina sérica de 0.3mg/dl em 48 horas;
- Ou elevação de 1,5 a 1,9 vezes do valor basal da creatinina sérica em 7 dias;
- E/ou redução do fluxo urinário 0,5ml/kg/h no período de 6 horas.

Por isso se fez necessária a obtenção de dois valores de creatinina sérica. Os estágios da LRA foram analisados como segue no quadro abaixo:[23]

Quadro 1 - Classificação da LRA segundo os critérios da KDIGO.

Estágio	Definição
Estágio 1	SCr em valores maiores ou iguais a 0,3 mg/dl ou fluxo urinário menor que 0,5ml/kg/h por 6 a 12 horas
Estágio 2	Aumento de 2 a 2,9 vezes da SCr em relação ao valor basal ou fluxo urinário de menor que 0,5ml/kg/h em período maior ou igual a 12 horas.
Estágio 3	Aumento de 3 vezes da SCr em relação ao valor basal, valores da SCr ≥4 mg/dl ou início da TSR

Fonte: The Kidney Disease: improving global outcomes.[23]

Em decorrência da dificuldade de coleta de dados a respeito do fluxo urinário, optou-se somente por utilizar os níveis séricos de creatinina para identificação e classificação da LRA.

3.9 FATORES CLÍNICOS ASSOCIADOS

Quando identificada a LRA, foi feita busca documental no BDU quanto à sua etiologia. Também foram identificados os agentes nefrotóxicos mais utilizados, com ênfase nas Pmxs. Foram também coletados as variáveis sobre o tipo de Pmx administrada, B ou E, e o tempo de utilização.

Os fatores clínicos associados ao paciente grave identificados foram o estado de choque, definido pelos sinais clínicos como taquicardia, hipotensão, perfusão tecidual diminuída e débito urinário, além de uso de drogas vasoativas (DVA),

necessidade de ventilação mecânica não invasiva e invasiva, dias de ventilação mecânica invasiva e realização de TSR. A gravidade foi qualificada pelo o índice Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) (Anexo 1) e a disfunção orgânica pelo Logistic Organ Dysfunction Systen (LODS) (Anexo 2).

3.9.1 SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGY SCORE II (SAPS II)

O SAPS II atribui pontos a variáveis como temperatura corporal, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão parcial de oxigênio (PaO2), fração inspirada de oxigênio (FiO2), débito urinário (ml/24h), uréia sérica, leucócitos, sódio, potássio, bicarbonato de sódio, bilirrubina total, pela escala de coma de glasgow, doenças hematólogicas (linfoma, mieloma múltiplo, leucemia, câncer metastático), idade e tipo de admissão. Para o cálculo final do SAPS II, a pontuação das variáveis é somada, obtendo-se o escore total. Quanto mais alta a soma, maior é a gravidade observada. A pontuação pode variar de 0 a 193.[43]

3.9.2 LOGISTIC ORGAN DYSFUNCTION SYSTEM (LODS)

O LODS, um índice fisiológico, é um instrumento preditivo de mortalidade com enfoque na disfunção orgânica do paciente no primeiro dia de internação na UTI. Este analisa 12 variáveis fisiológicas e identifica níveis de disfunção para seis sistemas: neurológico, cardiovascular, renal, pulmonar, hematológico e hepático. As variáveis fisiológica mensuradas são a temperatura corporal, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão parcial de oxigênio (PaO2), débito urinário (ml/24h), uréia sérica, creatinina, leucócitos, plaquetas, bilirrubina total e atividade de protrombina. Também leva em consideração a escala de coma de Glasgow. O escore final pode ser convertido em probabilidade de morte e, quanto maior o número de falência de órgãos, maior o risco de óbito presente. O escore varia de 0 a 22.[44,45]

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram inseridos em planilha eletrônica do programa Excel-2007, da Microsoft® Windows e foram analisados segundo o programa “Statistical package for the social science (SPSS), versão 22.

A análise descritiva foi realizada para todas as variáveis do estudo visando á caracterização da amostra. As variáveis qualitativas foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas (%). Para as variáveis quantitativas foram calculados a média e o desvio padrão.

A análise inferencial das variáveis de interesse, no que se diz respeito ás variável qualitativa, foi determinada pelos testes não paramétricos Qui-quadrado, teste exato de Fisher, o teste de Breslow-Day-Tarone. Em relação à análise univariada das variáveis numéricas, foram utilizados os testes t de Student e ANOVA.

Para a construção do modelo de regressão logística múltipa, tanto para os fatores de risco para LRA e LRA associada ao uso de Pmxs, foram selecionadas as variáveis de interesse que apresentaram $p<0,2$ nas análises de comparação, e testadas nos dois modelos de seleção, “Stepwise backward e “Stepwise forward”. Como os dois métodos apresentaram resultados semelhantes, para ambos os modelos (LRA e LRA associada ao uso de Pmxs) optou-se por manter o “Stepwise backward .

Para verificar a possibilidade de multicolinearidade foi utilizado o “Variance inflation fator” (VIF), o qual demostrou esta relação com duas variáveis no modelo para fator de risco de LRA, o choque e uso de noradrenalina, sendo esta última retirada do modelo para respectiva análise final.

A significância estatística foi considerada para os valores de $p \leq 0,05$.

3.11 Procedimentos Éticos

O presente estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e foi aprovado sob o número de parecer 1.433.715 (Anexo 3). O acesso aos dados do BDU foi autorizado pela Profª. Drª Katia Grillo Padilha (Anexo 4). O estudo original do BDU foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo 5) e também pelo comitê de ética do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (Anexo 6).

Em decorrência de essa pesquisa não oferecer riscos à saúde dos pacientes que compuseram a amostra e de limitações que seriam impostas à pesquisa em virtude de dificuldade para obtenção do Termo de Consentimento Livre Esclarecido

(TCLE) dos pacientes ou representantes legais, julgou-se desnecessária a solicitação de autorização dos mesmos para obtenção de dados. No entanto, o pesquisador principal assinou um termo de responsabilidade comprometendo-se com o anonimato e confidencialidade das informações obtidas (Anexo 7).

Resultados

4. RESULTADOS

Foram analisados 1009 pacientes do BDU, tendo sido incluídos 936. Os 73 pacientes excluídos eram dialíticos (72) ou gestante (1).

A Tabela 1 apresenta a distribuição da amostra quanto às variáveis demográficas e clínicas. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (56,6%) e com idade média de 51,7±18,2 anos. As comorbidades mais prevalentes foram a HAS (40,1%), o DM (20,8%), seguidas das neoplasias (13,4%), insuficiência cardíaca (IC, 11,4%), hepatopatias (9,8%), DRC não dialítica (9,7%), DPOC (7,3%) e AVC (4,9%).

O tipo de internação clínico foi o mais observado (69,9%). Os diagnósticos de admissão mais frequentes foram a sepse (14,8%), trauma (13,7%), neurológicos (11,4%), pulmonares (10,0%), cardiovasculares (9,0%) e abdominais (8,2%).

A internação cirúrgica foi verificada em 30,1% dos pacientes, distribuídas em cirurgias abdominais (12,7%), neurológicas (7,6%) e cardiovasculares (3,4%) as mais prevalentes.

A permanência hospitalar foi de 7,6±11,3 dias. No desfecho, constatou-se mortalidade de 22,0% na amostra geral; 3,6% necessitaram de reinternação e em 0,8% dos casos foi necessária a transferência para outras Instituições.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes quanto às variáveis demográficas e clínicas. São Paulo, 2018.

Características dos pacientes incluídos			
Variáveis		**n (936)**	**%**
Sexo	Masculino	530	56,6
	Feminino	406	43,4
Antecedentes	HAS	376	40,1
	DM	195	20,8
	Neoplasia	126	13,4
	IC	107	11,4
	Hepatopatia	92	9,8
	DRC	91	9,7

	DPOC	69	7,3
	AVC	46	4,9
Procedência	Pronto-socorro	518	65,8
	Enfermaria	115	12,2
	Centro Cirúrgico	281	30,0
	Outra UTI	22	2,0
Tipo internação	Clínico	655	69,9
	Cirúrgico	281	30,1
Diagnósticos Clínicos de admissão	Sepse	139	14,8
	Trauma	129	13,7
	Neurológico	107	11,4
	Pulmonar	94	10,0
	Cardiovascular	85	9,0
	Abdominal	77	8,2
	Oncohematológico	34	3,6
	Intoxicação	10	1,0
	Grande Queimado	9	0,9
	Renal	7	10,7
Diagnósticos Cirúrgicos de admissão	Abdominal	119	12,7
	Neurológico	72	7,6
	Cardiovascular	32	3,4
	Ortopedia	17	1,8
	Transplantes	16	1,7
	Outros	10	1,0
	Pulmonar	8	0,8
	Geniturinário	7	0,7
Desfecho	Reinternação	34	3,6
	Transferência	8	0,8
	Óbito	206	22,0
		Média	**D.P**
Idade		51,7	±18,2

Dias de internação em UTI	7,6	±11,3

Sendo: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, DM: Diabetes Mellitus, IC: Insuficiência Cardíaca, DRC: Doença Renal Crônica, DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, AVC: Acidente Vascular Cerebral.

Na Tabela 2, está apresentada a distribuição dos pacientes com LRA quanto às variáveis demográficas e clínicas. A incidência de LRA da amostra foi de 43,1%. O sexo masculino (63,3%) e a idade média de 59,1±17,0 anos (p<0,001) predominaram nesse grupo.

Os antecedentes clínicos mais prevalentes foram a HAS (44,8%), DM (25,9%), DRC não dialítica (20,7%), IC (16,5%), hepatopatia (15,0%) (p<0,05) entre os pacientes com LRA.

A internação do tipo clínico foi mais observada em pacientes com LRA (76,0%).

O estado de choque esteve presente em 57,1% dos pacientes com LRA. A droga vasoativa mais utilizada e nesse grupo de pacientes foi a noradrenalina (55,4%), seguida pela dobutamina (10,9%) e vasopressina (2,2%) (p<0,001).

A ventilação não invasiva foi necessária em 5,7% dos pacientes com LRA, enquanto que a ventilação mecânica foi utilizada em 61,6%, por 4,2±10,0 dias, sendo esse período aproximadamente duas vezes maior que os demais (p<0,001).

As TRSs foram necessárias em 23,0% dos casos (p<0,001).

O agentes nefrotóxicos foram utilizados em 47,0%, valor quatro vezes mais do aqueles sem LRA (p<0,001). As polimixinas foram aplicadas em 16% (p<0,001).

A reinternação foi observada aproximadamente três vezes mais em pacientes com LRA (5,7% vs 2,0%) (p<0,05). A mortalidade acomete três vez mais pacientes com LRA (36,6% vs 10,9%) (p<0,001).

Constatou-se que o tempo médio de internação na UTI para indivíduos com LRA é próximo do dobro em relação aos demais (10,8±14,3 e 5,2±7,5 dias) (p<0,001).

O gravidade vista pelo SAPS II foi maior entre pacientes com LRA (35,9±15,5 e 32,7±13,7) (p=0,001), o que se repetiu com o LODS médio (6,1±3,7 vs 5,6±3,4) (p=0,043).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com LRA segundo as variáveis demográficas e clínicas. São Paulo, 2018.

	LRA				
	Não (n=532)		Sim (n=404)		
Variáveis	**n**	**%**	**n**	**%**	**Valor de *p****
Sexo					
Masculino	274	51,5	256	63,3	<0,001
Feminino	258	48,5	148	36,7	
Antecedentes					
HAS	195	36,7	181	44,8	0,008
DM	90	16,9	105	25,9	0,001
DRC	7	1,3	84	20,7	<0,001
IC	40	7,3	67	16,5	<0,001
Hepatopatia	31	5,8	61	15,0	<0,001
Neoplasia	77	14,5	49	12,1	0,276
DPOC	39	7,1	30	7,4	0,977
AVC	21	3,9	25	6,1	0,123
Tipo internação					
Clínico	348	65,4	307	76,0	<0,001
Cirúrgico	184	34,6	97	24,0	
Choque	82	15,4	231	57,1	<0,001
DVA					
Noradrenalina	82	15,7	224	55,4	<0,001
Dobutamina	6	1,1	44	10,9	<0,001
Vasopressina	-	-	9	2,2	<0,001
Dopamina	2	0,3	4	0,9	0,412
VNI	17	3,2	23	5,7	0,060
VM	158	29,7	250	61,6	<0,001
TSR	-	-	95	23,5	<0,001
Uso de agente Nefrotóxico	57	10,7	190	47,0	<0,001
Uso de Polimixinas	9	1,7	65	16,0	<0,001
Desfecho					

Reinternação	11	2,0	23	5,7	0,003
Transferência	4	0,7	4	0,9	0,726
Óbito	58	10,9	148	36,6	<0,001
	Média	**D.P**	**Média**	**D.P**	**Valor de *p***
Idade	52,4	±18,5	59,1	±17,0	<0,001
Dias de internação em UTI	5,2	±7,5	10,8	±14,3	<0,001
Tempo de VM	1,8	±5,4	4,2	±10,0	0,083
SAPS II	32,7	±13,7	35,9	±15,5	0,001
LODS	5,6	±3,4	6,1	±3,7	0,043

Sendo: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, DM: Diabetes Mellitus, IC: Insuficiência Cardíaca, DRC: Doença Renal Crônica, DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, AVC: Acidente Vascular Cerebral, DVA: Droga Vasoativa, VNI: Ventilação Não Invasiva, VM: Ventilação Mecânica, TSR: Terapia de Substituição Renal, UTI: Unidade de Terapia Intensiva, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, LODS: Logistic Organ Dysfunction System, *p**: comparação entre pacientes com e sem LRA

Os diagnósticos de admissão entre os indivíduos com e sem LRA estão descritos na Tabela 3. A sepse é o diagnóstico clínico mais prevalente em pacientes com LRA (21,7%) (p<0,001), seguido de neurológico (18,3%, p<0,001), trauma (11,9%), cardiovasculares (11,3%), pulmonares (11,3%) e abdominais (9,4%). Os diagnósticos cirúrgicos mais frequentes em pacientes com LRA foi o ortopédico (12,3%), seguido de cirurgias abdominais (9,9%), transplantes (3,7%), cardiovascular (3,7%) e neurológico (3,2%).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes com LRA segundo o diagnóstico de admissão em UTI. São Paulo, 2018.

Diagnóstico de admissão em UTI					
	Sem LRA (n=532)		**Com LRA (n=404)**		
Diagnósticos	**n**	**%**	**n**	**%**	**Valor de *p****
Clínicos					
Neurológico	33	6,2	74	18,3	0,006
Cardiovascular	39	7,3	46	11,3	0,032
Pulmonar	48	9,0	46	11,3	0,233
Sepse	51	9,5	88	21,7	<0,001
Abdominal	39	7,3	38	9,4	0,252
Renal	1	0,1	6	1,4	0,047
Trauma	81	15,2	48	11,9	0,142

Grande Queimado	4	0,7	5	1,2	0,511
Oncohematológico	23	4,3	11	2,7	0,195
Intoxicação	8	1,5	2	0,4	0,201
Cirúrgicos					
Neurológico	59	11,0	13	3,2	<0,001
Cardiovascular	17	3,1	15	3,7	0,666
Pulmonar	4	0,7	4	0,9	0,732
Abdominal	79	14,8	40	9,9	0,024
Geniturinário	5	0,9	2	0,4	0,705
Ortopedia	12	2,2	5	12,3	0,248
Transplantes	1	0,1	15	3,7	<0,001
Outros	7	1,3	3	0,7	0,528

*p**: comparação entre pacientes com e sem LRA

As etiologias de LRA estão apresentadas na Tabela 4. O choque séptico é a principal causa de LRA (24,5%), seguido de hipovolêmico (18,3%), sepse grave (14,3%) e nefrotoxicidade (11,2%). Em menores proporções aparecem a rabdomiólise, choque cardiogênico, sepse, insuficiência cardíaca, síndrome hepatorenal, choque obstrutivo, obstrução do trato urinário e cetoacidose diabética (CAD). Deve-se ressaltar que 31 pacientes (7,2%) apresentavam mais do que duas causas (multifatorial) associadas a LRA.

Tabela 4 - Descrição das etiologias da LRA em pacientes de UTI. São Paulo, 2018.

	Etiologia da LRA	
Variáveis	**n (435)**	**%**
Choque Séptico	107	24,5
Choque Hipovolêmico	80	18,3
Sepse grave	62	14,3
Nefrotoxicidade	49	11,2
Rabdomiólise	26	6,0
Choque cardiogênico	24	5,6
Sepse	14	3,2
IC	12	2,8

Síndrome Hepatorenal	12	2,8
Choque obstrutivo	9	2,0
Obstrução do Trato Urinário	7	1,7
CAD	2	0,4
Multifatorial	31	7,2

IC: Insuficiência Cardíaca, CAD: Cetoacidose Diabética

A classificação de LRA pelos critérios da KDIGO está descrita na Tabela 5. Com 236 pacientes (58,4%), a classificação em estágio 1 foi a mais observada na amostra, enquanto que o estágio 2 contou com 93 pacientes (23,0%) e o estágio 3 com 75 pacientes (18,6%), p<0,001.

Tabela 5 - Classificação da LRA pelos critérios da KDIGO. São Paulo, 2018.

Classificação da LRA pelo KDIGO				
		n (404)	**%**	**Valor de *p***
KDIGO	Estágio 1	236	58,4	<0,001
	Estágio 2	93	23,0	<0,001
	Estágio 3	75	18,6	<0,001

Os agentes nefrotóxicos utilizados em pacientes de UTI estão descritos na Tabela 6. O medicamento nefrotóxico mais utilizado nestes indivíduos foi a vancomicina (21,9%), seguido das polimixinas (7,9%). Em menores frequências, aparecem o radiocontraste iodado (1,9%), a anfotericina (1,4%), os antinflamatórios não esteroidais (AINES, 0,5%), inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA, 0,3%) e a amicacina (0,1%).

Tabela 6- Agentes nefrotóxicos usados em pacientes de UTI. São Paulo, 2018.

Uso de agentes Nefrotóxicos em pacientes de UTI		
Agente	**n (936)**	**%**
Vancomicina	205	21,9
Polimixinas	74	7,9
Radiocontraste	18	1,9
Anfotericina	14	1,4

AINES	5	0,5
IECA	3	0,3
Amicacina	1	0,1

Na Tabela 7 estão apresentados os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA. A presença de DRC apresentou o maior risco de desenvolvimento de LRA, com uma razão de chance (Odds Ratios) de 20,74 e intervalo de confiança de 95% de 0,93-2,36, (*p*<0,001), seguida da condição de choque (4,63; 3,23-6,64, *p*<0,001), hepatopatia (2,38; 1,32-4,28; p=0,004) e uso de polimixinas (2,19; 0,91-5,26; *p*<0,001). Outros fatores de risco significantes (*p*<0,05) foram a presença da IC, tipo de internação, Idade, dias de internação, SAPS II e gênero.

Tabela 7 - Análise multivariada dos fatores de risco para o desenvolvimento de LRA em pacientes de UTI. São Paulo, 2018.

Fatores de Risco para o desenvolvimento de LRA		
Variáveis	**OR (IC 95%)**	**Valor de *p***
Sexo	0,63 (0,45-0,9)	0,011
Idade	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Tipo de internação	1,50 (1,02-2,20)	0,035
HAS	1,06 (0,70-1,59)	0,307
DM	1,48 (0,93-2,36)	0,080
DRC	20,74 (8,86-48,52)	<0,001
Hepatopatia	2,38 (1,32-4,28)	0,004
IC	1,79 (1,04-3,09)	0,035
Choque	4,63 (3,23-6,64)	<0,001
Dobutamina	1,02 (0,47-2,18)	0,529
Vasopressina	0,05 (0,75-1,39)	0,914
Uso de polimixinas	2,19 (0,91-5,26)	<0,001
Uso de VNI	1,58 (0,51-1,93)	0,208
Uso de VM	2,55 (0,81-4,21)	0,110
Tempo de VM	0,96 (0,92-1,00)	0,099
Dias de internação em UTI	1,02 (1,00-1,04)	0,009
Reinternação	0,97 (0,34-2,73)	0,953

SAPS II	1,01 (1,00-1,02)	0,024
LODS	0,98 (0,92-1,05)	0,665

Sendo: HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: Diabetes Mellitus, IC: insuficiência cardíaca, DRC: doença renal crônica, VM: ventilação mecânica, UTI: unidade de terapia intensiva, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, LODS: Logistic Organ Dysfunction System

Os pacientes que utilizaram polimixinas estão descritos na Tabela 8, agrupados pela ocorrência ou não de LRA. Do total dos 936 pacientes internados em UTI, apenas 74 (7,9%) utilizaram polimixinas. No entanto, do total de pacientes que receberam polimixinas, 65 (87%) evoluíram com LRA (p<0,001).

Tabela 8 - Pacientes que utilizaram polimixinas e o desenvolvimento de LRA. São Paulo, 2018.

	Total (n=936)				
	Sem LRA (n=532)		**Com LRA (n=404)**		
Uso de polimixinas	**n**	**%**	**n**	**%**	**Valor de *p***
Sim	9	1,6	65	16,0	<0,001
Não	523	98,4	339	84,0	

A distribuição dos pacientes segundo o uso de Pmx e a presença de LRA está na tabela 9. Com relação à características demográficas, constatou-se que o sexo masculino foi predominante (69,2%) para o grupo com LRA. Em relação a idade, observou-se os grupos estiveram equivalentes, com 54,6±21,0 anos para os pacientes sem LRA e 54,4±15,7 anos para os demais.

O grupo com LRA demonstrou maior prevalência para HAS (35,3%), seguido de DM (20,0%), Neoplasia (17,05), Hepatopatia (15,3%), DRC (15,3%), IC (7,7%), AVC (4,6%) e DPOC (3,0%), não tendo sido observada significância estatística nesta análise.

O tipo de internação mais observado em ambos os grupos foi o clínico. Em relação aos dias de internação, observou-se maior tempo de utilização de UTI entre os indivíduos com LRA (25,1±25,7 e 15,0±8,1 dias).

A presença do choque foi maior em indivíduos com LRA (81,5%). A droga vasoativa mais utilizada pelos pacientes com LRA foi a noradrenalina (80,0%). No

grupo sem LRA, apenas a noradrenalina foi utilizada, enquanto que no grupo com LRA foi usada a dobutamina e a vasopressina (7,7% e 1,5).

Com relação ao desfecho, detectou-se que a taxa de reinternação foi semelhante entre os dois grupos. Sobre o suporte ventilatório, observou-se que apenas os pacientes com LRA (6,1%) utilizaram a ventilação não invasiva. A necessidade de ventilação mecânica foi mais observada em pacientes com LRA (80,0%) do que naqueles sem LRA (77,8%), sem diferença estatisticamente significante. A terapia de substituição renal realizada em 38,4% do grupo de pacientes com LRA. A mortalidade foi discretamente maior no grupo sem LRA (55,5%) do que para os demais (50,8%), porém sem significância estatística.

A polimixina E foi a Pmx mais utilizada, sendo mais administrada em pacientes com LRA (78,5%). Em relação ao tempo de uso de polimixinas, observou-se que a Pmx E foi a mais usada em ambos os grupos.

O SAPS II foi maior para indivíduos com LRA (35,7±15,6 vs 28,5±10,0). O mesmo foi observado para o LODS dos pacientes com LRA (5,6±3,5) na comparação com aqueles sem IRA (5,0±2,9).

Tabela 9 - Distribuição dos pacientes segundo o uso de Polimixina e a presença de LRA. São Paulo, 2018.

	Total uso de Pmx				
	Sem LRA (n=9)		**Com LRA (n=65)**		
Características	**N**	**%**	**n**	**%**	**Valor de *p****
Sexo					
Masculino	6	66,7	45	69,2	0,683
Feminino	3	33,3	20	30,8	
Antecedentes					
HAS	2	22,2	23	35,3	0,808
DM	2	22,2	13	20,0	0,411
DRC	-	-	10	15,3	0,716
DPOC	-	-	2	3,0	0,495
IC	1	11,1	5	7,7	0,282
Hepatopatia	-	-	10	15,3	0,301
Neoplasia	1	11,1	11	17,0	0,379

AVC	-	-	3	4,6	0,999
Tipo internação					
Clínico	9	100,0	49	75,3	0,003
Cirúrgico	-	-	16	24,7	
Choque	6	66,7	53	81,5	0,177
DVA					
Noradrenalina	6	66,7	52	80,0	0,164
Dobutamina	-	-	5	7,7	0,718
Vasopressina	-	-	1	1,5	0,999
Dopamina	-	-	-	-	-
VNI	-	-	4	6,1	0,436
VM	7	77,8	52	80,0	0,198
TSR	-	-	25	38,4	0,096
Desfecho					
Reinternação	1	11,1	8	12,3	0,535
Transferência	-	-	-	-	-
Óbito	5	55,5	33	50,8	0,096
Tipo de Pmx					
Pmx B	3	33,3	14	21,5	0,415
Pmx E	6	66,7	51	78,5	
	Média	**D.P**	**Média**	**D.P**	
Idade	54,6	±21,0	54,4	±15,7	0,275
Dias de internação em UTI	15,0	±8,1	25,1	±25,7	0,592
Tempo de VM	0,2	±0,4	4,5	±16,4	0,061
Dias de uso					
Pmx B	2,1	±3,0	1,4	±5,6	0,983
Pmx E	3,0	±3,0	5,1	±5,7	
SAPS II	28,5	±10,0	35,7	±15,6	0,387
LODS	5,0	±2,9	5,6	±3,5	0,973

Sendo: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, DM: Diabetes Mellitus, IC: Insuficiência Cardíaca, DRC: Doença Renal Crônica, DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, AVC: Acidente Vascular Cerebral, DVA: Droga Vasoativa, VNI: Ventilação Não Invasiva, VM: Ventilação Mecânica, TSR: Terapia de Substituição Renal, Pmx: Polimixinas, UTI: Unidade de Terapia Intensiva, SAPS II: Simplifield Acute Physiology Score II, LODS: Logistic Organ Dysfunction System, *p*: comparação entre pacientes com e sem LRA que utilizaram Polimixinas

Na Tabela 10 são observados os diagnósticos de internação em UTI dos pacientes com LRA associada ao uso de polimixinas. O principal diagnóstico clínico de admissão nestes pacientes foi a sepse (23,0%), seguido de trauma (15,3%), neurológico (12,3%) e abdominal (12,3%). Em relação ao diagnóstico cirúrgico, os mais frequentes foram as cirurgias abdominais (12,3%), neurológicas (6,1%), e os transplantes (3,0%).

Tabela 10 - Distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico de admissão em UTI, uso de polimixinas e a presença de LRA. São Paulo, 2018.

Diagnósticos de Admissão em UTI e o uso da Polimixinas					
	Sem LRA (n=9)		**Com LRA (n=65)**		
Diagnósticos	**N**	**%**	**n**	**%**	**Valor de *p****
Clínico					
Neurológico	1	11,1	8	12,3	0,476
Cardiovascular	1	11,1	1	1,5	0,015
Pulmonar	2	22,2	5	6,1	0,069
Sepse	1	11,1	17	23,0	0,896
Abdominal	-	-	8	12,3	0,315
Renal	-	-	-	-	-
Trauma	2	22,2	10	15,3	0,885
Grande Queimado	1	11,1	1	1,5	0,042
Oncohematológico	1	11,1	1	1,5	0,208
Intoxicação	-	-	-	-	-
Cirúrgico					
Neurológico	-	-	4	6,1	0,127
Cardiovascular	-	-	1	1,5	0,743
Pulmonar	-	-	1	1,5	0,731
Abdominal	-	-	8	12,3	0,158
Geniturinário	-	-	-	-	-
Ortopedia	-	-	-	-	-
Transplantes	-	-	2	3,0	0,880

*p**: comparação entre pacientes com e sem LRA que utilizaram polimixinas

Não foi constatada diferença estatisticamente significante entre a classificação pelo KDIGO e a LRA por polimixinas (Tabela 11), no entanto, o estágio mais observado foi o 1 (53,8%, *p*=0,707), seguido do estágio 2 (26,1%, *p*=0,709) e por último o estágio 3 (20,1%, *p*=0,499).

Tabela 11 - Relação entre a classificação de LRA pelo KDIGO e o uso de polimixinas. São Paulo, 2018.

		Uso de polimixinas em paciente com LRA		
Característica		**n (65)**	**%**	**Valor de *p***
KDIGO	Estágio 1	35	53,8	0,707
	Estágio 2	17	26,1	0,709
	Estágio 3	13	20,1	0,499

A tabela 12 apresenta os principais fatores de risco para o desenvolvimento de LRA associado ao uso de polimixinas. O estado de choque destaca-se, pois apresentou razão de chances (Odds Ratios) e intervalo de confiança (IC 95%) de 4,91(1,60-14,80), com *p*=0,005, seguido de tempo de VM com 1,07 (1,01-1,12) e dias de internação em UTI com 1,09 (1,05-1,17) (*p*<0,001).

Tabela 12 - Análise Multivariada dos fatores de risco para o desenvolvimento de LRA associada ao uso de Pmxs. São Paulo, 2018.

Fatores de risco para LRA associado ao uso de polimixinas		
Variáveis	**OR (IC 95%)**	**Valor de *p***
Choque	4,91 (1,60-14,80)	0,005
Noradrenalina	0,65 (0,59-0,71)	0,356
VM	0,73 (0,69-1,34)	0,298
Tempo de VM	1,07 (1,01-1,12)	<0,001
Tipo de internação	0,68 (0,75-2,73)	0,337
Dias de internação em UTI	1,09 (1,05-1,17)	<0,001

Sendo: DVA: Droga Vasoativa, VM: Ventilação Mecânica, UTI: Unidade de Terapia Intensiva, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II

Discussão

5. DISCUSSÃO

A UTI é o setor que reúne as mais diferentes condições clínicas observadas dentro de uma instituição de saúde. Essa característica define a essência da unidade que se destina ao atendimento de indivíduos gravemente enfermos, e que necessitam de cuidados complexos, com o uso de recursos tecnológicos e profissionais capacitados para desempenharem uma assistência segura e de qualidade. A LRA é uma alteração presente na UTI, sendo a nefrotoxicidade uma complicação relevante nesse cenário. As Pmxs são antimicrobianos nefrotóxicos, cuja opção terapêutica merece atenção pela equipe assistencial, em decorrência da necessidade de adequada monitorização sobre sua forma de utilização e efeitos adversos.

Esse estudo mostrou que dentre os pacientes críticos incluídos analisados, prevaleceram o sexo masculino e antecedentes como a HAS, o DM e as neoplasias, em internações predominantemente clínicas. Entre os diagnósticos de admissão na UTI, destacaram-se a sepse, o trauma, causas neurológicas e pulmonares. O desfecho mais prevalente no período foi o óbito. Essas características demográficas e clínicas são similares ao perfil de paciente crítico de outros estudos,[46,47] no entanto, chama atenção a alta taxa de mortalidade, maior do que maioria dos estudos,[16,48] possivelmente por se tratar de instituições que recebem pacientes de maior gravidade como politraumatizados e em situação de pré transplante.

Quanto a análise da ocorrência de LRA, o estudo confirmou alta incidência dessa síndrome, porém semelhante àquela demonstrada em estudos nacionais,[49,50] menor do que na Ásia,[46,48] e maior que os estudos realizados com pacientes da Europa e América do Norte.[6,7] Esta diferença pode estar relacionada à pior condição de admissão do paciente, como mencionado anteriormente. Ressalte-se que a maioria dos pacientes acompanhados nesse estudo estavam em um dos serviços de saúde de maior complexidade do país.

Atualmente, observa-se uma prevalência de indivíduos do sexo masculino internados em UTI. Esta tendência também é observada em pacientes com LRA, como o que foi demonstrado nesse estudo, confirmando que os homens apresentam significativo risco de alteração da função renal em situações de agravo à saúde.[48] Além disso, a idade mais avançada foi uma característica significativa entre os

pacientes com LRA, confirmando dados publicados anteriormente de que a predisposição para disfunção renal aumenta com a idade.[51-53]

Nesse estudo, a comorbidade clínica mais observada entre os pacientes com LRA foram a HAS, o DM, a DRC, a IC e as hepatopatias. Esses achados [51,54] reforçam que, apesar de se tratar de síndrome aguda, a sua relação com as comorbidades crónicas é inegável.[55-57]

Outro antecedente clínico prevalente foi o DM, o que também corrobora com outros estudos recentes.[56,57] O DM é um fator que contribui para aparecimento de doença cardiovascular e renal. Foi demonstrado que pacientes diabéticos do tipo 2 que desenvolveram DRC apresentaram maior risco para mortalidade quando comparados idosos e jovens.[58]

De fato a DRC é uma condição frequentemente observada nas Instituições hospitalares, e durante a última década foi constatado aumento em sua incidência.[59] Essa elevação está relacionada ao crescimento do número de indivíduos com HAS e DM e, em decorrência das complicações associadas a estas condições, há uma maior necessidade de internações em UTI.[60]

Salienta-se que a IC é outra comorbidade presente nos pacientes de UTI, sendo em maior proporção para indivíduos com alterações renais que caracteriza a síndrome cardiorrenal.[61] A relação coração-rim é fundamental para o equilíbrio volêmico intravascular, todavia, é visto que a piora da função renal em pacientes com alterações cardíacas está relacionado com piora do prognóstico e aumento da mortalidade em até 30 dias.[62]

O mesmo ocorre com a hepatopatia que é causa de lesão aguda em função da alteração do volume de líquido intravascular e aumento das resistências vasculares, podendo evoluir para a síndrome hepatorrenal.[63] A presença de LRA e hepatopatia incorrem em maior risco de progressão da DRC, e nesta circunstância a indicação de TSR se relaciona com maior necessidade de internações, menor qualidade de vida, aumento do risco de complicações sistêmicas e elevação da mortalidade.[63]

Ademais, neste estudo o principal tipo de internação foi o clínico, coincidindo com estudos prévios.[6,46] Quanto à etiologia, o diagnóstico clínico observado para pacientes com LRA foi a sepse, que é uma das principais causas de admissão em UTI.[6,7,46] A sepse continua como causa de LRA pela existência do quadro de

hipotensão e hipoperfusão, concomitante à nefrotoxicidade de medicamentos usados nessa circunstância infecciosa grave.[64]

Quando analisada a mortalidade dos pacientes com LRA, esse estudo observou comportamento semelhante àquela demonstrada por países europeus e asiáticos,[6,56] menor em relação Brasil[14] e maior em relação a estudos multicêntricos internacionais.[61,65] Este panorama se deve as condições que os pacientes são recebidos nas instituições analisadas. Essa gravidade também contribui para o alto risco de óbito.

O cenário de maior gravidade entre os pacientes com LRA confirmou-se também pelo índice SAPS II superior aos dos pacientes sem LRA,[43] isto se justifica pela somatória das complicações clínicas deste grupo. O SAPS II leva em consideração parâmetros clínicos e laboratoriais de um período de tempo inicial, portanto, revela a condição da chegada do paciente na UTI, e isso contribui para aumento da permanência em UTI, necessidade de procedimentos invasivos e suportes tecnológicos.

Nessa lógica, maior gravidade, maiores complicações, constatou-se neste estudo que os pacientes com LRA necessitaram de quase o dobro de dias de internação em relação aos sem LRA. Esse achado está de acordo com estudos nacionais e internacionais[50,56] e guarda relação com a maior necessidade de suporte hemodinâmico, controle pressórico por infusão de volume e droga vasoativa, além do suporte ventilatório, início e ajuste da TSR, controle de foco infeccioso e distúrbios hidroeletrolíticos. A maior gravidade e maior tempo de internação resulta em sequelas que podem justificar também a maior taxa de reinternação na UTI, Além disso, a idade é considerada um fator de risco importante neste panorama, e dentre as principais complicações clínicas, as cardiovasculares e pulmonares são as mais prevalentes causas de reinternações.[66]

O estado de choque e o uso de drogas vasoativas também mostraram-se relacionados à LRA. Diante disso, a avaliação de parâmetros de perfusão e a adequação volêmica requerem constante atenção da equipe médica e de enfermagem dentro da UTI .[67,56] O estado de choque está relacionado com perdas volêmicas desencadeadas por politraumas, sepse, queimaduras, pós operatório de grande cirurgias, sendo todos estes fatores encontrados neste estudo, todos, associados ou não, relacionados com o desenvolvimento da LRA.

Além do ajuste hemodinâmico, o suporte respiratório dentro da UTI é essencial para viabilizar uma oferta de oxigênio adequada aos tecidos. Constatou-se neste estudo uma parcela maior de pacientes com LRA que utilizaram VNI. Contudo, na literatura são poucos os estudos que abordam a relação da LRA com a ventilação não invasiva. Todavia, a VM é um suporte comumente utilizado por pacientes críticos com falência respiratória. Já é sabido que indivíduos que desenvolveram LRA exigiram maior terapia respiratória, corroborando com os resultados gerados neste estudo.[56,64] O manejo deste cenário dentro da UTI reflete em maiores dias de internação e de uso da VM, impactando sobre morbimortalidade deste grupo de indivíduos.[56]

A TSR insere se neste contexto como alternativa terapêutica para controle de escórias nitrogenadas, controle hidroeletrolíticos e acidobásico. A incidência de TRS encontrada neste estudo foi maior quando comparada a estudos multicêntricos internacionais, e menor quando comparada a dados da Ásia.[50,56,64] A utilização da TRS está associada a desfechos desfavoráveis, principalmente por representar maior risco de mortalidade aos pacientes que utilizaram este recurso.[50]

De certo, o grupo de paciente com LRA se destaca pela necessidade de suporte intensivo, dessa forma, a piora da função renal pode refletir sobre o grau de cuidados requeridos. Quanto ao estadiamento da LRA, o estudo observou uma maior parcela de pacientes classificados no estágio 1 do KDIGO, seguidos em proporções menores do estágio 2 e 3. Quando comparado com outros estudos, esta proporção é equivalente. É evidente que de acordo com a progressão da LRA o impacto clínico será maior.[7,56,68]

A principal causa de LRA encontrada neste estudo foi a sepse, destacando-se o choque séptico e a sepse grave como os estágios mais prevalentes nestes indivíduos. A presença de LRA associada ao quadro de sepse está relacionada ao maior risco de mortalidade e complicações clínicas no paciente grave.[69]

A disfunção orgânica é uma problemática em pacientes com sepse, visto que as alterações afetam desde o sistema nervoso central até o imunológico, e a somatória destas resultam na falência de múltiplos órgãos.[70] A escala preditora de disfunção orgânica utilizada neste estudo foi o LODS, que evidenciou uma baixa disfunção orgânica para os pacientes da amostra.[71] Entretanto, quando comparados pacientes com LRA e sem LRA, o LODS é maior para os pacientes com LRA, o que

comprova maiores alterações orgânicas para os indivíduos com alteração da função renal. Na literatura é escasso estudos que utilizaram LODS para analisar disfunção orgânica em pacientes renais.

Em virtude das complicações clínicas oriundas da LRA, é necessário que os profissionais reconheçam os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA, na tentativa de direcionar e garantir a segurança da assistência prestadas aos pacientes críticos. A DRC está entre os principais fatores de risco para LRA, assim como IC, hepatopatia e o estado de choque. A idade e o sexo também foram evidenciados como fatores de risco para LRA. O tipo de internação, o tempo de estadia na UTI e o índice SAPS II foram considerados fatores de risco, estes dados corroboram com estudos prévios.[56,65] Portanto, faz se necessário que os profissionais avaliem diariamente estes pacientes, sinalizando os riscos observados entre as equipe atuantes na UTI, estruturando metas terapêuticas nas visitas multidisciplinares, em virtude da redução dos fatores que podem vir a alterarem a função renal no período de internação.

Neste estudo o uso de agente nefrotóxico foi mais observado no grupo com LRA, confirmando que a nefrotoxicidade está entre as principais causas de LRA. A nefrotoxicidade por drogas pode ser definida como um agente terapêutico que tem o potencial para causar efeitos adversos na função renal, como resultado da toxicidade ou comprometimento da perfusão renal, sendo esta toxicidade dependente do contexto clínico envolvido.[72]

Uma variedade de medicamentos considerados nefrotóxicos são utilizados na prática clínica, e aproximadamente 20% dos fármacos prescritos na UTI afetam a função renal.[73,74] Nas unidades críticas observa-se a administração conjunta de vários medicamentos, sendo esta condição denominada polifarmácia, resulta em maior risco para a nefrotoxicidade. O Brasil está entre os países que possuem umas das maiores polifarmácia em relação ao mundo.[75]

É importante ressaltar que dependendo do fármaco nefrotóxico utilizado as alterações renais são diferentes, e dentre os danos causados pela nefrotoxicidade pode se citar: a necrose tubular aguda, dano glomerular e tubulointersticial, alteração hemodinâmica e nefropatia obstrutiva.[72]

A incidência de LRA por nefrotoxicidade é encontrada na literatura entre 10-60% dos casos de LRA intrahospitalar, e em sua grande maioria está associada ao

uso de antimicrobianos.[76,77] Portanto, a sepse destaca-se neste cenário, visto que em quadro de infecções graves, ocorre a necessidade do uso de antimicrobianos potentes, que em sua grande maioria são nefrotóxicos. Os pacientes que evoluem com LRA por nefrotoxicidade geralmente possuem maior somatória de antecedentes clínicos, principalmente o DM. Além de que, a associação de uma ou mais drogas nefrotóxicas, culminam em piores desfechos, sendo observada maior mortalidade para estes indivíduos.[77]

Contudo, para o desenvolvimento de LRA nefrotóxica é necessário a associação entre determinados fatores de risco como a presença de mais antecedentes clínicos, quadros de desidratação, SCr basal, estado de choque, sepse, o tipo de agente nefrotóxico administrado, bem como sua dose, seu tempo de uso e interação com outros fármacos.[74]

Dentre os principais agentes responsáveis pela nefrotoxicidade neste estudo, destacam-se a vancomicina e as Pmxs. A vancomicina é um antimicrobiano amplamente utilizado nas UTIs, por ter indicação para infecções causadas por bactérias gram positivas, quadros de infecções resistentes a outros antimicrobianos, ou pacientes que tenham alergia a penicilinas e cefalosporinas.[78]

Em relação as Pmxs, são potentes antimicrobianos, sendo descobertas na década de 50, e utilizadas até meados dos anos 70, quando foram constatados seus efeitos neurotóxicos e nefrotóxicos, e acabaram sendo substituídas pelas cefalosporinas, amicacina e outros efetivos antimicrobianos disponíveis.

Contudo, nas últimas duas décadas observou-se um aumento dos microrganismo multiresistentes aos antimicrobianos amplamente utilizados, e as Pmxs retornam como opção de combate às infecções, principalmente causada por bactérias gram negativas como *Pseudomonas aeruginosas, Acineto baumanni, Escherichia coli e Klebsiela pneumoniae*.[79] Constata-se uma boa atividade das Pmxs contra *Pseudomonas aeruginosas* e *Acineto spp,* apresentando uma resistência de 1,3% e 2,1%, respectivamente.[30]

Dentre os principais tipo de infecção em que as Pmxs são utilizadas destaca-se o respiratório, urinário e abdominal.[5] O tipo respiratório é o mais frequente em pacientes com LRA, o que repercute sobre a utilização de suporte com ventilação invasiva, sobre seus dias de uso, e consequentemente nos dias de internação em UTI.[5]

As Pmxs são consideradas antimicrobianos bactericidas, e seu efeito nefrotóxico recai sobre os túbulos renais, com o efeito similar ao realizado na membrana bacteriana.[30] Portanto, ocorre um aumento da permeabilidade da membrana do tubular renal, o que gera uma movimentação de cátions, ânios e água, resultando no edema desta área culminando em lise celular.[30] Estudos experimentais demonstraram que conforme a exposição as Pmxs ocorre redução da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal, com o aparecimento de edema difuso dos túbulos renais.[30]

Ademais, alguns dos sinais clínicos característicos de LRA associada as Pmxs são a elevação dos níveis de escórias nitrogenadas, redução do *clearance* de creatinina sérica, hematúria, proteinúria, cilindrúria e oligúria.[30] Neste contexto, a enfermagem deve estar atenta com o intuito de sinalizar para o restante da equipe assistencial e elaborar em conjunto intervenções para evitar maiores complicações clínicas.

Salienta-se que a incidência de LRA associada ao uso de Pmxs encontrada neste estudo é relativamente maior quando comparada a outros na América do Norte e Europa.[80,81] A análise desta incidência revela o grande impacto que a utilização das Pmxs exercem sobre o sistema renal, visto que a somatória de fatores clínicos associados resulta em piores desfechos. Quando analisados somente pacientes graves, esta incidência de LRA nefrotóxica é maior em decorrência da complexidade clínica deste indivíduos. É importante ressaltar que a maioria dos estudos que abordam o uso das Pmxs, não restringem-se à pacientes graves, o que dificulta a inferência dos resultados com pacientes não críticos, visto que sua condição clínica é diferente e os riscos são menores.

Este impacto sobre a função renal em decorrência do uso de um antimicrobiano como as Pmxs deve ser analisada rigorosamente. Atualmente, além da dificuldade do manejo terapêutico árduo das infecções multiresistentes, o retorno do uso das Pmxs consiste em maiores complicações ao cotidiano da UTI. Sendo assim, a elevada incidência de LRA associada á Pmxs em pacientes graves, revela o peso que os antecedentes e as condições clínicas refletem perante aos agravos renais, assim como a ocorrência de infecções multiresistentes em um hospedeiro com limitações fisiológicas.

Sobre a análise epidemiológica dos pacientes que utilizam as Pmxs evidenciou se indivíduos mais idosos, independente da presença ou não de LRA. Em suma, indivíduos idosos se tornaram a parcela de usuários mais frequente nas UTIs, devido ao atual envelhecimento da população. De acordo com o censo brasileiro de 2010, houve um amento na proporção de indivíduos maiores que 60 anos, e uma projeção realizada pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) para 2017 demonstra que a população idosa será de aproximadamente de 25,9 milhões de idoso, e para 2060 será de 73,5 milhões de idosos.[82,83]

Uma vez que a nefrotoxicidade das Pmxs aumenta após os 60 anos, assim como o risco de infecção e a diminuição da atividade renal refletem no desenvolvimento de LRA.[80,84,85] O idoso desenvolve alterações celulares características do envelhecimento, os rins sofrem com a perda gradual dos glomérulos, resultando em menor taxa de filtração glomerular concomitante a uma queda do fluxo sanguíneo renal. Juntamente a estas alterações ocorre uma redução da habilidade de reter sódio e concentrar a urina, o que gera risco para situações de hipovolemia e hipoperfusão renal.[86]

Assim também a maioria dos indivíduos que utilizaram Pmxs eram do sexo masculino, tal que os evoluiram com LRA. Esta condição tem sido associada ao fato de que os homens estão mais suscetíveis as injúrias decorrente de comorbidades clínicas em virtude da menor procura a atenção básica de saúde.[87] Já é sabido que individuos do sexo masculino internados tem o maior risco de realização de procedimentos invasivos, além de comporem com uma parcela predominante nos quadros de sepse.[88]

Do mesmo modo, a maior quantidade de antecedentes clínicos nos pacientes que utilizam Pmxs é observada no grupo que evoluiu com LRA. Este dado corrobora com outros estudos, nos quais a HAS se destaca como principal antecedente comum nestes pacientes. [89-92] De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) o aumento da pressão arterial afeta em média 1,13 milhões de pessoas pelo mundo.[93]

Nesse sentido, a HAS afeta progressivamente a função renal em decorrência do desenvolvimento das alterações estruturais, como lesões vasculares da microcirculação renal, principalmente no glomérulo, com a formação da glomeruloesclerose. Ademais, os mecanismos bioquímicos também estão

envolvidos, como a ativação do sistema renina-angiotensina que tem efeito sobre a hemodinâmica renal resultando em redução do fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular.[55]

Do mesmo modo, o DM é o segundo maior antecedente clínico dos pacientes com LRA que utilizaram as Pmxs. De acordo com a OMS em 30 anos houve um aumento de quatro vezes do número de pessoas com DM, e atualmente conta com aproximadamente 422 milhões de adultos.[94] Este aumento de indivíduos com DM, principalmente do tipo 2, está relacionado à hábitos de vida sedentária e má alimentação resultando em sobrepeso e obesidade.[94] A exposição das estruturas renais a longo prazo á hiperglicemia reflete no desenvolvimento da DRC, pois associado ao uso das Pmxs podem resultar em aumento da necessidade da TSR e da mortalidade.[85,95]

Os indivíduos em uso de Pmxs que desenvolveram LRA estão entre os indivíduos mais observados em unidades críticas, em decorrência da necessidade de maior monitorização, da complexidade clínica e exigência de avaliação contínua pela equipe intensivista.[84,96] Neste estudo, foi observado maior necessidade de dias de internação em UTI para pacientes com uso de Pmxs independentes da presença da LRA. Nesse sentido, a internação em UTI é considerada como fator de alerta para possível desenvolvimento de LRA, além de que é visto mais de 70,0% de infecções novas adquiridas nesta unidade, sendo associada a maior morbimortalidade para estes individuos.[96-98]

O tempo de internação em UTI foi evidenciado neste estudo como um fator de risco para o desenvolvimento de LRA associado ao uso de Pmxs. Em vista disso, a presença de LRA resulta em um tempo de internação de até 250% maior, o que reflete na carga de trabalho da enfermagem pelo aumento da demanda de atividades e cuidados prestados. Sendo assim, é observado que a nefrotoxicidade das Pmxs, principalmente a Pmx E, podem ocorrer em até sete dias de uso, o que associado a outros fatores clínicos e terapêuticos, elevam o risco de LRA. Portanto, quanto maior o tempo de dias de internação concomitante ao uso de Pmxs será maior o risco de desenvolvimento de LRA e mortalidade.[99,100]

A mortalidade dos pacientes que utilizaram as Pmxs é considerada elevada, e quando comparada entre os individuos com e sem LRA são próximas, porém apresentam-se maiores para os sem LRA. Há estudos que corrobram com este

resultado e também com o inverso, ou seja, a mortalidade maior para o grupo com LRA.[91,100] Esta ambiguidade pode ser avaliada pelo fato de que os pacientes fazendo uso de Pmxs são considerados graves do ponto de visto clínico, como obervado pelo SAPS II, e o risco de mortalidade é elevada, mesmo com a presença ou não de LRA. Indivíduos que utilizam as Pmxs geralmente estão em suporte ventilatório invasivo, possuem a presença da polifarmácia concomitante a drogas vasopressoras e em TSR, isto favore as chances de eventos adversos e complicações clínicas, gerando maior risco de óbito.

Ao comparar a mortalidade ocorrida na UTI e a mortalidade hospitalar dos pacientes com LRA associada as Pmxs é visto um maior número de óbitos para os indivíduos na UTI.[39,100] Isto se correlaciona com o fato de que o momento de internação na UTI é a situação onde a condição clínica se encontra mais vulnerável aos agravos decorrentes das complicações da LRA nefrotóxica. Em contra partida, a mortalidade hospitalar é influênciada pelas complicações tardias durante a internação.

Para estratificar o risco de óbito na UTI o SAPS II é um indicador importante neste contexto. Os indivíduos com LRA apresentaram maior SAPS II, e quando comparado com outros estudo este é relativamente menor. Isto comprova novamente que as complicações clínicas deste grupo em específico intensificam a somatória final deste índice. Nesse sentido, inicialmente os indivíduos com LRA são mais graves, e pela influência de diversos fatores aos longo da internação, podem culminar em piora clínica, ou sofrem impacto positivo pela medidas terapêutica empregadas.[91,92]

O tipo de internação mais comum para pacientes que utilizaram Pmxs foi o clínico. A sespe é o diagnóstico clínico mais comum para os pacientes que utilizaram Pmxs e desenvolveram LRA, sendo esta relação também verificada em outros estudos.[77,91,101-103] As principais infecções encontradas em pacientes com uso de Pmxs são causadas por *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*.[32] No caso de choque séptico por infecções causadas por *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, é visto que o uso de Pmx aumenta em 60% os casos de LRA, seguido também de maior mortalidade.[104]

A hipoperfusão renal observada na sepse está atrelada ao deslocamento de líquidos para o espaço intersticial e na diminuição da resistência vascular sistêmica, sendo que ambos contribuem para a queda da pressão nos capilares renais, gerando a redução da filtração glomerular. Este processo leva a um quadro de isquemia culminando em hipóxia tecidual, sendo esta persistente, resulta em necrose tubular e apoptose celular. A inflamação decorrente da exacerbação dos mediadores inflamatórios também reflete sobre a diferenciação celular. O prolongamento do metabolismo anaeróbio está relacionado com a liberação de radicais livres, principalmente espécies reativas de oxigênio, o que leva a maior destruição celular.[70,105]

Neste sentido, relacionando com o mecanismo nefrotóxico das Pmxs, o acometimento dos túbulos renais se intensifica, assim como o agravamento do risco de apoptose celular. É visto na literatura uma mortalidade de 33,0% para pacientes com choque séptico com uso de Pmxs, visto que a LRA foi observada após cinco dias após o início do tratamento com as Pmxs.[106] Sobre a análise de culturas laboratoriais após a introdução das Pmxs em pacientes sépticos é encontrado uma diminuição pela metade dos organismo multiresistentes, com a modificação da sensibilidade dos patógenos á outros antibiótico menos agressivo a função renal.[106]

A disfução orgânica verificada pelo LODS nos pacientes com uso de Pmxs foi relativamente baixa, entretando, ainda é maior para os pacientes com LRA. Isto confirma novamente que a sepse, e neste caso associada ao medicamento nefrotóxico, impacta na disfunção orgânica dos indivíduos. Particularmente, este grupo de pacientes requer maior atenção pela equipe assitencial, visto que as medidas terapêuticas empregadas devem visar o efetivo controle das disfunções identificadas, afim de evitar prognósticos desfavoráveis nestes indivíduos. Destaca-se que os estudos que utilizaram o LODS para caracterizar a disfunção orgânica em pacientes com uso de Pmxs é escasso na literatura, sendo este um pioneiro em âmbito nacional e internacional.

O choque como já relatado é uma condição que afeta o estado hemodinâmico dos pacientes, é um risco para a alteração da função renal. Uma boa parcela dos pacientes que utilizaram Pmxs e desenvolveram LRA apresentaram o estado de choque, comprovando a influência que o sistema cardiovascular exerce sobre a atividade renal, além da somatória com uso de um agente nefrotóxico. É relatado

que pacientes em choque séptico com LRA nefrotóxica por Pmxs representam o dobro de casos em relação aos individuos sem LRA, além de contar com maior mortalidade em até 30 dias.[99]

O choque foi considerado como fator de risco para LRA associada ao uso de Pmxs no vigente estudo. Nesse sentido, o impacto do choque na perfusão renal gera modificação da contratura das artérias aferente e eferente dos néfrons, o que resulta em uma diminuição da taxa de filtração glomerular com consequente queda do débito urinário.[107] Por outro lado, ocorre uma diminuição da oferta de oxigênio por queda do débito cardíaco, repercutindo sobre a função dos túbulos renais, originando alterações estruturais e bioquímicas no parênquima renal.[107] Portanto, se faz necessário um manejo adequado do estado de choque, visando o controle de líquidos intravascular para garantir melhor perfusão tecidual aos órgãos.

Nesse contexto, para um melhor controle de balanço de fluídos no paciente com alteração renal, acometido por sepse e em uso de Pmxs tende a ser acumulativo, em virtude da tentativa de restabelecer a volemia adequada visando à adequação da perfusão renal. Contudo, o acúmulo de líquido é um fator de risco para piora da LRA e maior mortalidade, portanto, deve ser utilizadas estratégias de reposição volêmica guiada por metas e individualizadas para cada tipo de caso.[108]

Por esse motivo é observado que a utilização de DVA, é maior para os pacientes que evoluíram com LRA e utilizaram Pmxs, condição já descrita na literatura.[97] A noradrenalina foi a DVA mais utilizada, e está relacionada com a tentativa de melhora do tônus vascular em decorrência da vasodilatação do estado de choque, principalmente o de origem séptico. Entretanto, o uso de noradrenalina concomitante a outros fármacos nefrotóxicos eleva o risco de LRA, sendo que quanto maior o número de fármacos nefrotóxicos associados, maior é a existência de LRA nefrotóxica aos pacientes submetidos a este tipo de terapêutica.[80]

A VM foi amplamente utilizada pelos pacientes em uso de Pmxs, sendo maior para os pacientes com LRA, além de contar com maiores dias de uso também. Este cenário também é encontrado em outros estudos, e pode estar associado ao fato de que as principais infecções que haviam indicação de Pmxs foram as pulmonares.[84,88,89,97,101]

A grande necessidade da VM reflete o quão limite se encontra o balanço entre oferta e demanda de oxigênio nos pacientes em questão. A hipóxia é um fator

determinante para o desequilibro bioquímico, culminando em alterações do pH sanguíneo e risco para mortalidade. No que se refere as infecções multiresistentes, com quadros de sepse e choque séptico, ocorre uma desproporção nas vias de consumo de oxigênio, refletindo sobre o funcionamento adequado dos órgãos. A VM se insere neste contexto como tentativa de restabelecer o equilíbrio sobre a oferta de oxigênio para garantir o consumo adequado do mesmo.

Contudo, quanto maior o número de dias de VM, eleva-se as chances de complicações associadas a VM, como a piora do quadro infeccioso e da repercussão dos fatores hemodinâmicos da VM. É importante ressaltar que a própria VM resulta à complicações pulmonares, sendo que a entrada e saída de ar pela ação do ventilador gera agressão no tecido pulmonar, e a utilização em mais dias desta terapia pode gerar aumento da inflamação pulmonar.[109]

O tempo de VM foi considerado como fator de risco para LRA neste estudo, portanto, faz se primodial um controle sobre parâmetros da VM que interferiam na atividade renal, principalmente a pressão final expiratória positiva (PEEP) que impacta diretamente sobre o estado hemodinâmico do indivíduo diminuindo retorno venoso e, consequentemente o débito cardíaco, resultando em hipoperfusão renal. Outro fator importante é o aparecimento da pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV), que reflete sobre a necessidade de dias de VM, além de repercutir como foco infeccioso e piorar a condição clínica do paciente. A PAV é observada em mais de 50,0% dos pacientes que evoluíram com LRA associada as Pmxs, reforçando o peso das complicações relacionadas a VM.[102] Em relação a necessidade de VM de acordo com o tipo de Pmxs é relativamente igual.[97,102]

A TSR utilizada por pacientes com LRA associada ao uso de Pmxs é maior quando relacionadas a outros estudos.[90,91] Quando analisada a necessidade de TSR de pacientes com LRA geral e LRA associada ao uso de Pmxs é maior. Esta relação se deve ao fato de que os pacientes com LRA nefrotóxica apresentam um conjunto de complicações clínicas que justificam a maior necessidade dialítica. Ainda é evidênciado que pacientes em TSR devem ter o valor da dose das Pmxs ajustado em decorrência das reações intrísica ao capilar do procedimento dialitico.[110]

A Pmx mais administrada foi a colistina, tanto para os pacientes com LRA quanto para os sem LRA. A escolha para o uso do tipo de Pmx ainda é controversa, e em estudo envolvendo vários países de diferentes continentes, foi relatado a

indisponibilidade de Colistina em países da Europa, Ásia e América do Sul.[23] Ainda no estudo descrito, foi observado que o uso da Pmx B foi mais evidenciado na América do Sul e Ásia.[23] É importante ressaltar que em âmbito nacional há a disponibilidade dos dois tipo de Pmxs, e ambas são comumente utilizadas.

O tempo de uso de Pmxs no presente estudo é relativamente menor ao encontrado na literatura, tanto para pacientes com quanto aqueles sem LRA. O tempo de admisintração de Pmxs está relacionado com a maior ocorrência de LRA, e mesmo sendo observado a utilização em menor tempo com outros estudos, a presença de LRA manteve-se elevada.[31] A dose e o tempo de duração dessa terapia são considerados como fatores de risco para mortalidade e a presença do choque séptico aumenta em até 4 vezes essa mortalidade.[98] Quando comparados os grupos com uso de Pmx B e Pmx E, a colistina demonstra doses diárias mais elevadas, levando ao maior comprometimento da função renal.[39] Por outro lado, esse estudo mostrou que a Pmx B também demostra efeito nefrotóxico, visto que o grupo que desenvolvou LRA esteve mais exposto a sua administração e doses maiores.[84] Isto corrobora com estudo in-vitro que demostrou sobre o efeito dose e tempo dependente da nefrotoxicidade da Pmx B.[38] Na clínica, o que se observa é que mesmo com o quadro de alteração da função da renal, a suspensão da terapia é rara.[85] Esses achados confirmam a necessidade de ajuste de dose, principalmente na coexistência de lesão renal.[106]

O SAPS II inicial também é relatado como fator de risco pela literatura. Deste modo, a avaliação deste índice é importante para alertar a equipe multiprofissional dos cuidados a serem tomados e do plano terapêutico a ser elaborado para estes pacientes. A presença de quadros de sepse é evidênciada como fator de risco e está intimamente relacionada a alterações renais. A associação desta com o uso das Pmxs representa risco adicional.[39,90,91]

Em sintese a LRA é uma condição presente nas UTIs, e o seu respectivo impacto na condição clínica e no desfecho dos pacientes é um fato. A nefrotoxicidade é uma complicação inerente ao uso de antimicrobianos potentes, sendo que as Pmxs se enquadram neste contexto. A alta incidência de LRA associada ao uso das Pmxs revela uma intensa preocupação no que se diz respeito em sua rápida identificação, acertividade no seu manejo e, principalmente, avaliar diariamente os fatores de risco que contribuem para o seu desenvolvimento.

A enfermagem neste contexto deve atentar-se para achados clínicos e laboratoriais sugestivos de LRA , além de se apropriar em reconhecer fatores de risco e sinalizar a sua presença. Diariamente, em conjunto com a equipe multiprofissional, o enfermeiro deve elaborar intervenções que visem o controle das possíveis complicações decorrente da LRA e estratificar o risco verificado em sua avaliação a beira leito.

A limitação do presente estudo foi obter dados após a saída dos pacientes da UTI, visto que o BDU continha apenas informação da internação dos indivíduos dentro UTI, o que dificultou a análise da taxa de mortalidade hospitalar e o tempo de internação hospitalar. Além das dificuldades para obtenção de informações e acompanhamento em tempo real, por se tratar de estudo retrospectivo.

Todavia, ainda se faz necessário estudos multicêntricos maiores com pacientes críticos sobre a utilização de Pmxs e a ocorrência de LRA, para melhores inferências dos achados em âbito nacional e internacional. Visto que estudos que analisam a utilização de Pmxs não diferenciam pacientes críticos de não críticos, o que pode gerar viesem nas análises, em decorrência da alta especificidade do paciente grave.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

- A incidência de LRA associada ao uso de Pmxs foi de 87,0%, visto que este grupo de pacientes tiveram predominância de internação clínica, com maior suporte respiratório invasivo e controle hemodinâmico com DVA, o que impactou em maiores dias de utilizção de UTI e VM, além de influenciar sobre os indices SAPS II e LODS.
- Os pacientes analisados neste estudo tiveram predominância do sexo masculino, média de 50 anos, com os principais antecedentes clínicos; HAS, DM e neoplasia. Prevaleceu o motivo de internação clínico, com destaque para sepse, trauma e afecções neurológicas, sendo o desfecho mais evidenciado o óbito. A DVA mais utilizada foi a noradrenalina, visto que o choque foi uma condição clínica importante observada nesta amostra. A incidencia de LRA geral foi de 43,1%, com principal motivo decorrente de choque septico, a classificação predominante foi o estágio 1 da KDIGO. O agente nefrotóxico mais utilizado foi a vancomicina, e dentre as Pmxs, a Pmx E foi a mais utilizada.
- O desfecho mais observado para pacientes com LRA associado ao uso de Pmxs foi o óbito seguido de reinternação.
- Os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA foram: sexo, idade, tipo de internação, DRC, Hepatopatia, IC, choque, uso de Pmxs, dias de internação em UTI e o SAPS II.
- Os fatores de risco para LRA associada ao uso de Pmxs foram: choque, tempo de VM e dias de internação em UTI.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Kerr M, Bedford M, Matthews B, O'Donoghue D. The economic impact of acute kidney injury in england. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29:1362–1368.

2. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of aki in hospitalized individuals. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9:12–20.

3. Panunto MR, Guirardello EB. Carga de trabalho de enfermagem em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. Acta Paul Enferm. 2012; 25(1):96-101.

4. Tanita MT, Carrilho CMDM, Garcia JP, Festti J, Cardoso LTQ, Grion CMC. Colistina parenteral no tratamento de infecções graves: experiência em centro único. Rev Bras Ter Intensiva. 2013;25(4):297-305.

5. Bahlis LF, Diogo LP, Lemons D, Klaus D. Fatores de risco associados à lesão renal aguda em pacientes tratados com polimixina B em um hospital terciário. J Bras Nefrol. 2015;37(4):446-450.

6. Shields RK, Anand R, Clarke LG, Paronish JA, Weirich M, et al. Defining the incidence and risk factors of colistin-induced acute kidney injury by KDIGO criteria. PLoS One. 2017 Mar;12(3):e0173286.

7. Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV, Levin AS, Carrilho CM, et al. Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Mar;60(4):2443-9.

8. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005; 294(7):813-8.

9. Aitken E, Carruthers C, Gall L, Kerr L, Geddes C, Kingsmore D. Acute kidney injury: outcomes and quality of care. Q J Med. 2013; 106:323–332.

10. Odutayo A, Adhikari NKJ, Barton J, Burns KE, Friedrich JO, Klein D, et al. Epidemiology of acute kidney injury in canadian critical care units: a prospective cohort study. Can J Anesth/J Can Anesth. 2012; 59:934–942.

11. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 1203–1210.

12. Medve L, Antek C, Paloczi B, Kocsi S, Gartner B, Marjanek Z, et al. Epidemiology of acute kidney injury in hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. BMC Nephrology. 2011; 12:43.

13. Chang CH, Fan PC, Chang MY, Tian YC, Hung CC, Fang JT, et al. Acute kidney injury enhances outcome prediction ability of sequential organ failure assessment score in critically ill Patients. PLoS ONE. 2014; 9(10).

14. Kolhe NV, Eldehni M, Selby NM, McIntyre CW. The reimbursement and cost of acute kidney injury: a uk hospital perspective. Nephron Clin Pract. 2014;126:51–56

15. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and mortality associated with postoperative acute kidney injury. Ann Surg. 2015:261(6):107-14.

16. Bernardina LD, Diccini S, Belasco AGS, Bittencourt ARC, Barbosa DA. Evolução clínica de pacientes com insuficiência renal aguda em unidade de terapia intensiva. Acta Paul Enferm. 2008;21:174-8.

17. Joo EJ, Peck KR, Ha YE, Kim YS, Song YG, Lee SS, et al. Impact of acute kidney injury on mortality and medical costs in patients with meticillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia: a retrospective, multicentre observational study. J Hosp Infect. 2013 Apr;83(4):300-6.

18. de Andrade D, Leopoldo VC, Haas VJ. Ocorrência de Bactérias Multiresistentes em um Centro de Terapia Intensiva de Hospital Brasileiro de Emergências. Rev Bras Ter Intensiva. 2006 jan-mar; 18(1):27-33.

19. Lima ME, de Andrade D, Haas VJ. Avaliação Prospectiva da Ocorrência de Infecção em Pacientes Críticos de Unidade de Terapia Intensiva. Rev Bras Ter Intensiva. 2007;19(3):342-347.

20. Peres LAB, Junior ADC, Schafer AJ, Silva AL, Gaspar AD, Scarpari DF, et al. Biomarcadores da injúria renal aguda. J Bras Nefrol. 2013;35(3):229-236.

21. Bellomo R, Ronco C, Kellum JÁ, Mehta RL, Palevsky P, the ADQI work group. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology need: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. Crit Care. 2004; 8:R204-R212.

22. Metha RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney inury. Crit Care. 2007; 11: R31.

23. The Kidney Disease: improving global outcomes. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012; 2: 8-12.

24. do Nascimento RAM, Assunção MSC, Junior JMS, Amendola CP, de Carvalho TM, Lima EQ, et al. Conhecimento do enfermeiro para identificação precoce da injúria renal aguda. Rev Esc Enferm USP. 2016;50(3):399-404.

25. Magira EE, Islan S, Niederman MS. Multidrug resistant organism infections in a medical ICU: Association to clinical features and impact upon outcome. Med Intensiva. 2018 May;42(4):225-234.

26. Pinto OS, Carminatti M, Lacet T, Rodrigues DF, Nogueira LO, Bastos MG, et al. Insuficiência renal aguda nefrotóxica: prevalência, evolução clínica e desfecho. J Bras Nefrol. 2009;31(3):183-189.

27. Perazella MA. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(7):1275–1283.

28. Neiva LBM, Borges FT, Watanabe M, Pessoa EA, Barbosa DA, Vattimo MFF. Nefrotoxicidade da polimixina B: estudo experimental em células e implicações para a prática de enfermagem. Rev Esc Enferm USP. 2014; 48(2):272-7.

29. Gupta S, Govil D, Kakar PN, Prakash O, Arora D, Das S, et al. Colistin and polymyxin B: A re-emergence. Indian J Crit Care Med. 2009 Apr-Jun;13(2):49-53.

30. Mendes CAC, Burdmann EA. Polimixinas - revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. Rev Assoc Med Bras. 2009; 55(6): 752-9.

31. Neiva LBM, Fonseca CD, Watanabe M, Vattimo MFF. Polimixina B: efeito dose e tempo dependente na nefrotoxicidade in vitro. Acta Paul enferm. 2013;26(1):57-62.

32.Hermsen ED, Sullivan CJ, Rotschafer JC. Polymyxins: pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical applications. Infect Dis Clin North Am. 2003 Sep;17(3):545-62.

33.Wertheim H, Van Nguyen K, Hara GL, Gelband H, Laxminarayan R, Mouton J, et al. Global survey of polymyxin use: A call for international guidelines. J Glob Antimicrob Resist. 2013 Sep;1(3):131-134.

34.Arnold TM, Forrest GN, Messmer KJ. Polymyxin antibiotics for gram-negative infections. Am J Health Syst Pharm. 2007 Apr;64(8):819-26.

35. (30) Mostardeiro MM, Pereira CA, Marra AR, Pestana JO, Camargo LF. Nephrotoxicity and efficacy assessment of polymyxin use in 92 transplant patients. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Mar;57(3):1442-6.

36. Temocin F, Erdinc S, Tulek N, Demirelli M, Bulut C, Ertem G. Incidence and Risk Factors for colistin-associated nephrotoxicity. Jpn J Infect Dis. 2015;68(4):318-20.

37. Nandha R, Sekhri K, Mandal AK. To study the clinical efficacy and nephrotoxicity along with the risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B. Indian J Crit Care Med. 2013 Sep-Oct; 17(5): 283–287.

38. Elias LS, Konzen D, Krebs JM, Zavascki AP. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. J Antimicrob Chemother. 2010 Oct;65(10):2231-7.

39. Phe K, Lee Y, McDaneld PM, Prasad N, Yin T, Figueroa DA, et al. In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2014 May;58(5):2740-6.

40. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Instituição. [citado 2018 mai 01]. Disponível em: http://www.hc.fm.usp.br/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=27&Itemid=226.

41. Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Instituição. [citado 2018 mai 01]. Disponível em: http://www.hu.usp.br/historico/.

42. Kirsztajn GM, Filho NS, Draibe SA, Netto MVP, Thomé FS, Edison Souza, et al. Leitura rápida do KDIGO 2012: Diretrizes para avaliação e manuseio da doença renal crônica na prática clínica. J Bras Nefrol. 2014;36(1):63-73.

43. Le Gall JR, lemeshow S, Saulnier F. A new simplifield acute physiology score (SAPS II) based on a E8-49uropean/north american multicenter study. JAMA. 1993;270(24):2957-63.

44. Le gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The logistic organ dysfunction system – a new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. Jama-Journal of the American Medical Association. 1996 Sep 11;276(10):802-10.

45. Padilha KG, Souza RMC, Silva MCM, Rodrigues AS. Disfunções orgânicas de pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo o logistic organ dysfunction system. Rev Esc Enferm USP. 2009; 43(Esp 2):1250-5.

46. Mendsaikhan N, Begzjav T, Lundeg G, Dunser MW. The epidemiology and outcome of critical illness in mongolia: a multicenter, prospective, observational cohort study. Int J Crit Illn Inj Sci. 2016;6:103-8.

47. El-Fakhouri S, Carrasco HVCG, Araujo GC, Frini ICM. Epideiological profile of ICU patientes at faculdade de medicina de marília. Rev Assoc Med Bras. 2016, 62(3): 248-254.

48. Yang L, Xing G, Wan L, Wu Y, Li S, Xu G, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey. Lancet. 2015; 386: 1465–71.

49. Santos NY, Zorzenon CPF, Araújo MF, Balbi AL, Ponce D. Estudo prospectivo observacional sobre a incidência de injúria renal aguda em unidade de Terapia intensiva de um hospital universitário. J Bras Nefrol. 2009;31(3):206-211.

50. Peres LAB, Péricles Duarte AD, Venazzi A, Brito AA, Nascimento GH, Matsuo T. Preditores de lesão renal aguda e de mortalidade em unidade de terapia intensiva. Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2012 mar-abr;10(2):106-11.

51. Du B, An Y, Kang Y, Yu X, Zhao M, Ma Y, et al. Characteristics of critically ill patientes in ICUs in Mainland China. Crit Care Med. 2013 Jan;41(1):84-92

52. Freitas ERFS. Perfil e gravidade dos pacientes das unidades de terapia intensiva: aplicação prospectiva do escore APACHE II. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2010 mai-jun;18(3):07 telas.

53. Gong Y, Zhang F, Ding F, Gu Y. Elderly patients with acute kidney injury (AKI): Clinical features and risk factors for mortality. Arch Gerontol Geriactr. 2012 Mar-Apr;54(2):47-51.

54. Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, Tonnesen E, Jespersen B, Sorensen HT. Three-year risk of cardiovascular disease among intesive care patients with acute kidney injury: a population-based cohort study. Crit Care. 2014;18:492.

55. S Mennuni, S Rubattu, G Pierelli, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. J Hum Hypertens. 2014 Feb;28(2):74-9.

56. Ralib AM, Nor MBM. Acute kidney injury in a Malaysian intensive care unit: asessment of incidence, risk factors, and outcome. J Crit Care. 2015 Jun;30(3):636-42.

57. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Aug 7;10(8):1324-31.

58. Penno G, Solini A, Bonora E, Orsi E, Fondelli C, Zerbini G. Defining the contribution of chronic kidney disease to all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. Acta Diabetol. 2018 Jun;55(6):603-612.

59. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Banerjee T, Bragg-Gresham JL, Eberhardt MS, et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. Ann Intern Med. 2016;165:473–481.

60. Ngu K, Reid D, Tobin A. Trends and outcomes of chronic kidney disease in intensive care: a 5-year study. Intern Med J. 2017 Jan;47(1):62-67.

61. Cruz DN. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes. Adv Chronic Kidney Dis. 2013 Jan;20(1):56-66.

62. Pimenta E, Ramos RF, Gun C, Santos ES, Timerman A, Piegas LS. Evolução da função renal na fase aguda do infarto do miocardio como fator prognóstico de eventos na fase intra-hospitalar e em um ano de seguimento. Arq Bras Cardiol. 2006;86(3):170-174.

63. Karvellas CJ, Durand F, Nadim MK. Acute kidney in Cirrhosis. Crit Care Clin. 2015; 31:737-750.

64. Hoste EAJ, Bagshaw Sm, Bellomo R, Cely Cm, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med.2015 Aug; 41:1411–1423.

65. Ponce D, Zorzenon CPF, Santos NY, Texeira 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):321-326.

66. Koulouridis I, Price LL, Madias NE, Jaber Bl. Hospital-Acquired Acute kidney Injury and hospital readmission: A Cohort Study. Am J Kidney Dis. 2015 Feb;65(2):275-82.

67. Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, Pettilä V, Kaukonen KM, Korhonen AM, et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. Critical Care. 2013; 17:R295.

68. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicenter evaluation. Critical Care. 2008;12R47.
69. Izawa J, Uchino S, Takinami M. A detailed evaluation of the new acute kidney injury criteria by KDIGO in critically ill patients. J Anesth. 2016 Apr;30(2):215-22.
70. Doi K. Role of kidney injury in sepsis. J Intensive Care. 2016;4:17.
71. Silva LC, Nogueira LS, Settervall CHC, Sousa RMC, Padilha KG. Desempenho de índices de gravidade para estimar risco de morte em unidades de terapia intensiva. Rev Esc Enferm USP. 2012; 46(4):846-850.
72. Bicalho MD, Soares DB, Botoni FA, Reis AMM, Martins MAP. Drug-Induced Nephrotoxicity and Dose Adjustment Recommendations: Agreement Among Four Drug Information Sources. Int J Environ Res Public Health. 2015 Sep; 12(9): 11227–11240.
73. Taber SS, Mueller BA. Drug-associated renal dysfunction. Crit Care Clin. 2006;357-374.
74. Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-induced acute kidney injury a focus on risk assessment for prevent. Crit Care Clin. 2015;31:675-684.
75. Sgnaolin V, Sgnaolin V, Engroff P, DeCarli GA, Figueiredo AEPL. Avaliação dos medicamentos utilizados e possíveis interações medicamentosas em doentes renais crônicos. Scientia Medica. 2014;24(4):329-335.
76. Taber SS, Mueller BA. Drug-associated Renal Dysfunciton. Crit Care Clin. 2006 Feb;2(2):80-91.
77. Khalili H, Bairami S, Mona K. Antibiotics induced acute kidney injury: incidence, risk factors, onset time and outcomes. Acta Med Iran. 2013;51(12):871-8.
78. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LRM, Bacci MR, Feder D, da Luz GPM, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Feb;19(4):694-700.
79. Boisson M, Gregoire N, Couet W, Mimoz O. Colistin in critically ill patients. Minerva Anestesiol. 2013;79:200-208.
80. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, Charurat ME, Gilliam BL. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. Clin Infect Dis. 2013 Nov;57(9):1300-3.

81. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJM, Mosca A, Monno R, Coppolecchia S, et al. Colistin-associated acute kidney injury in severely ill patients: a step toward a better renal care? A Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2015 Dec 15;61(12):1771-7.

82. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade: 2010. Rio de Janeiro; 2011. Acessado em: 01/05/2018. Disponível em: http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=12

83. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade: 2010. Rio de Janeiro; 2011. Acessado em: 01/05/2018. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tab.shtm

84. Kubin CJ, Ellman TM, Phadke V. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. Journal of Infection. 2012;65:80-87.

85. Balkan II, Dogan M, Durdu B. Colistin nephrotoxicity increase with age. Scand J Infect Dis. 2014 Oct;46(10):678-85.

86. Boling B. Renal issues in older adults in critical care. Crit Care Nurs N Am. 2014;26:99-104.

88. Junior JALS, et al. Sepse brasil: estudo epidemiológico da sepse em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. Rev Bras Ter Intensiva. 2006;18(1):9-17.

89. Lee YJ, Wi YM, Kwon YJ, Kim SR, Chang SH, Cho S. Association between colistin dose and development of nephrotoxicity*. Crit Care Med. 2015 Jun;43(6):1187-93.

90. Kwon JA, Lee JE, Huh W, Peck KR, Kim YG, Kim DJ, et al. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. Int J Antimicrob Agents. 2010 May;35(5):473-7.

91. Rocco M, Montini L, Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, De Pascale G, et al. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. Crit Care. 2013 Aug 14;17(4):R174.

92. Durante-Mangoni E, Andini R, Signoriello S, Cavezza G, Murino P, Buono S, et al. Acute kidney injury during colistin therapy: a prospective study in patients with

extensively-drug resistant Acinetobacter baumannii infections. Clin Microbiol Infect. 2016 Dec;22(12):984-989.

93. WHO. World Health Organization. Acessado em: 01/05/2018. Disponível: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence/en/

94. WHO. World Health Organization.Acessado em: 01/05/2018. Disponível: http://www.who.int/diabetes/global-report/en/

95. Kowalski A, Krikorian A, Lerma E. Diabetes and chronic kidney disease. Dis Mon. 2015 Sep;61(9):378-86.

94. 96. Gul S, Kuscu F, Aydemir H. Risk factors for colistin-associated acute kidney injury: a multicenter study from turkey. Jpn J Infect Dis. 2016;69(2):109-12.

97. Rigatto MH, Behle TF, Falci DR. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of aki on mortality: a multicentre prospective cohort study. J Antimicrob Chemother. 2015 May;70(5):1552-7.

98. Kwon KH, Oh JY, Yoon YS, Jeong YJ, Kim KS, Shin SJ, et al. Colistin treatment in cabapenen-resistant Acinetobacter baumannii pneumonia patients: incidence of nephrotoxicity and outcomes. Int J Antimicrob Agents. 2015 Jun;45(6):605-9.

99. Omrani AS, Alfahad WA, Shoukri MM, Baadani AM, Aldalbahi S, Almitwazi AA, et al.
High dose intravenous colistin methanesulfonate therapy is associated with high rate s of nephrotoxicity; a prospective cohort study from Saudi Arabia. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2015 Jan;14:3.

100. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, et al. Incidence of and risk factors for colistin associated nephrotoxicity in a large academic health system. Clin Infect Dis. 2011;53(9):879–884.

101. Rocco M, Montini L, Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, De Pascale G, et al. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. Crit Care. 2013 Aug 14;17(4):R174.

102. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJM, Mosca A, Monno R, Coppolecchia S, et al. Colistin-associated acute kidney injury in severely ill patients: a step toward a better renal care? A Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2015 Dec 15;61(12):1771-7.

103. Binh NG, Hayakawa K, Co DX, Tuan ND, Anh NH, Thuy NT, et al. The efficacy and nephrotoxicity associated with colistin use in an intensive care unit in Vietnam: Use of colistin in a population of lower body weight. Int J Infect Dis. 2015 Jun;35:18-23.

104. Reina R, Estenssoro E, Sáenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G, et al. Safety and efficacy of colistin in Acinetobacter and Pseudomonas infections: a prospective cohort study. Intensive Care Med. 2005;31:1058–1065.

105. Bilgili B, Haliloglu M, Cinel I. Sepsis and acute kidney Injury. Turk J Anaesth Reanim. 2014;42:294-301.

106. Ramasubban S, Majumdar A, Das PS. Safety and efficacy of polymyxin B in multidrug resistant gran-neative severe sepsis and septic shock. Indian J Crit Care Med. 2008 Oct-Dec; 12(4):153-157.

107. Post EHP, Kellum JA, Bellomo R, Vicent JL. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microciruculation. Kidney Int. 2017 jan;91(1):45-60.

108. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. Crit Care. 2015 Oct 23;19:371.

109. Hepokoski M, Englert JA, Baron RM, Crotty-Alexander LE, Fuster MM, Beitler JR, et al. Ventilator-induced lung injury increases expression of endothelial inflammatory mediators in the kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2017 Apr 1;312(4):F654-F660.

110. Markou N, Fousteri M, Markantonis SL, Zidianakis B, Hroni D, Boutzouka E, et al. Colistin pharmacokinetics in intensive care unit patients on continuous venovenous haemodiafiltration: an observational study. J Antimicrob Chemother. 2012 Oct;67(10):2459-62.

Apêndice

APÊNDICE

Apêndice A

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS DO BANCO UNIVERSAL

I) DADOS SÓCIODEMOGRAFICOS

- N° IDENTIFICAÇÃO:_____
- IDADE:_____ anos SEXO:M( ) F( )
- DATA DE NASC ____/____/____
- PROVENIENCIA: PS( ) ENFERMARIA ( ) CC( ) OUTROS:_____
- TEMPO DE INTERNAÇÃO NA UTI:_____
- CONDIÇÃO DE SAÍDA DA UTI
  a) ALTA ( )
  b) ÓBITO ( )
  c) TRANSFERENCIA ( )

II) DADOS DE ADMISSÃO

DIAGNÓSTICO DE INTERNAÇÃO NA UTI

Antecedentes Clínicos

- SAPS II:___
- LODS:___
- CREATININA DE ENTRADA:____
- TEVE AUMENTO NA ESTADIA NA UTI: SIM ( ) NÃO ( )
- VALOR DE AUMENTO DE CREATININA:___EM QUANTO TEMPO:_____
- ESTÁGIO DA IRA: 1 ( ) 2 ( ) 3 ( )
- QUAL A POSSÍVEL CAUSA DA IRA?:_____
- APRESENTAVA AGENTES NEFROTÓXICOS NA PRESCRIÇÃO MÉDICA? SIM ( ) NÃO ( )
- QUAIS:_____
- FEZ USO DE POLIMIXINAS? SIM ( ) NÃO ( )
- QUAL? POLIMIXINA ( ) COLISTINA ( )
- DIAS DE USO:_____

III) FATORES CLÍNICOS ASSOCIADOS

- ESTADO DE CHOQUE: SIM ( ) NÃO ( )
- USO DE DVA: SIM ( ) NÃO ( )
- QUAIS:_____
- NECESSIDADE DE APORTE DE O2? SIM ( ) NÃO ( )
- DISPOSITIVO: ( ) VNI ( ) VM ( )
- SE VM, QUANTO DIAS DE USO:_____
- HEMODIÁLISE: SIM ( ) NÃO ( )

Anexo

Anexo 1

SIMPLIFIELD ACUTE PHYSIOLOGY SCORE II (SAPS II)[43]

SAPS II Score

Parameter	Value (score)						
HR			<40 (11)	40-69 (2)	70-119 (0)	120-159 (4)	>160 (7)
SBP			<70 (13)	70-99 (5)	100-199 (0)	>200 (2)	
Temp					<39°C (0)	>39°C (3)	
PaO_2/FIO_2	<100 (11)	100-199 (9)	>200 (6)				
UO (ml)		<500 (11)	>500 (4)		>1000 (0)		
S. Urea					<28 (0)	28-83 (6)	>84 (10)
TLC (10^3/cc)				<1 (12)	1-20 (0)	>20 (3)	
K				<3 (3)	3-4.9 (0)	>5 (3)	
Na				<125 (5)	125-144 (0)	>145 (1)	
Bicarb			<15 (6)	15-19 (3)	>20 (0)		
Bil					<4 (0)	4-5.9 (4)	>6 (9)
GCS	<6 (26)	6-8 (13)	9-10 (7)	11-13 (5)	14-15 (0)		

Age -score
<40 → 0
40-59 → 7
60-69 → 12
70-74 → 15
75-79 → 16
≥80 → 18

Chronic disease:
Metastatic cancer → 9
Hemat.malig → 10
AIDS → 17

Type of admission:
Sched. Surgical → 0
Medical → 6
Emer.surgical → 8

JAMA 1993;270(24):2957-2963

Anexo 2

LOGISTIC ORGAN DYSFUNCTION SYSTEM (LODS)[44]

	LOD Points						
	Increasing Severity/ Decreasing Values			Organ Dysfunction Free	Increasing Severity/ Increasing Values		
Organ System Measures	**5**	**3**	**1**	**0**	**1**	**3**	**5**
Neurologic							
Glasgow Coma Score	3-5	6-8	9-13	14-15	...	...	...
Cardiovascular							
Heart rate, beats/min	<30	...	...	30-139	≥140	...	...
	or			and	or		
Systolic blood pressure, mm Hg	<40	40-69	70-89	90-239	240-269	≥270	...
Renal							
Serum urea, mmol/L (g/L)	...	...	...	<6 (<0.36)	6-9.9 (0.36-0.59)	10-19.9 (0.60-1.19)	≥20 (≥1.20)
or							
Serum urea nitrogen, mmol/L (mg/dL)	...	...	...	<6 (<17)	6-9.9 (17-<28)	10-19.9 (28-<56)	≥20 (≥56)
				and	or	or	
Creatinine, μmol/L (mg/dL)	...	...	...	<106 (<1.20)	106-140 (1.20-1.59)	≥141 (≥1.60)	...
				and		or	
Urine output, L/d	<0.5	0.5-0.74	...	0.75-9.99	...	≥10	...
Pulmonary							
PaO_2 (mm Hg)/FIO_2 on MV or CPAP		<150	≥150	No ventilation; no CPAP	...	...	...
(PaO_2 [kPa]/FIO_2)		(<19.9)	(≥19.9)	no IPAP	...	...	...
Hematologic							
White blood cell count, $\times 10^9$/L	...	<1.0	1.0-2.4	2.5-49.9	≥50.0	...	...
			or	and			
Platelets, $\times 10^9$/L	...	...	<50	≥50	...	...	...
Hepatic							
Bilirubin, μmol/L (mg/dL)	...	...	...	<34.2 (<2.0)	≥34.2 (≥2.0)	...	...
				and	or		
Prothrombin time, s above standard (% of standard)	...	...	(<25%)	≤3 (≥25%)	>3	...	...

Anexo 3

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - EEUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA AO USO DE POLIMIXINAS EM PACIENTES CRÍTICOS

Pesquisador: FILIPE UTUARI DE ANDRADE COELHO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53101616.9.0000.5392

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.433.715

Apresentação do Projeto:

A injúria renal aguda (IRA) tem se destacado pelo significativo impacto na mortalidade dos pacientes graves, aumento dos custos hospitalares e piora do prognóstico clínico em longo prazo. A gravidade do paciente com IRA nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) está associada a quadros de choque e uso de medicamentos nefrotóxicos em larga escala, resultando no aumento das complicações clínicas e maior carga de trabalho de enfermagem. O uso de agentes antimicrobianos vem aumentando na tentativa de controlar estes tipos de infecções. Medicamentos como anfotericina B, vancomicina, aminoglicosídeos e as polimixinas (Pmxs) são possíveis escolhas neste contexto, entretanto, apresentam como efeito adverso a nefrotoxicidade.

Tem-se como hipótese que os pacientes que evoluem com IRA associada ao uso de polimixinas apresentam maior gravidade, maiores taxas de mortalidade, maior número de complicações clínicas e maior carga de trabalho de enfermagem do que aqueles que não evoluíram com IRA, com ou sem o uso desses antimicrobianos.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar a prevalência, os fatores epidemiológicos e clínicos relacionados à IRA associada ao uso de Pmx, bem como a carga de trabalho de enfermagem em pacientes de UTI que fizeram uso

Endereço: Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 419
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-000
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)3061-8858 **E-mail:** cepee@usp.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - EEUSP

Continuação do Parecer: 1.433.715

desse fármaco.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O benefício estará sobre um levantamento epidemiológico sobre IRA associado ao uso de polimixinas em âmbito nacional, e isto gerará informações relevantes para a prática clínica e para a assistência de enfermagem perante ao paciente crítico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, descritivo, com abordagem quantitativa, que será realizado no Hospital das Clínicas e no Hospital Universitário da FMUSP.

A amostra deste estudo constitui-se de pacientes admitidos nas UTIs mencionadas, no período de abril a dezembro de 2012, totalizando 1198 pacientes. O instrumento desenvolvido para coleta de dados foi divido em três partes: dados demográficos, dados de admissão e fatores clínicos associados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto já foi aprovado pela CAPPESQ.

Recomendações:

não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O trabalho já foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da USP (CAPPESq) e apresenta termo de responsabilidade.

Considerações Finais a critério do CEP:

- Este CEP informa a necessidade de registro dos resultados parciais e finais na Plataforma Brasil;
- Esta aprovação não substitui a autorização da instituição coparticipante, antes do início da coleta de dados

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_690023.pdf	06/02/2016 01:26:26		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_cep.docx	06/02/2016 01:25:07	FILIPE UTUARI DE ANDRADE COELHO	Aceito
Projeto Detalhado	projeto_Filipe_corrigido.docx	04/02/2016	FILIPE UTUARI DE	Aceito

Endereço: Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 419
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05403-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-8858 **E-mail:** cepee@usp.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - EEUSP

Continuação do Parecer: 1.493.715

/ Brochura Investigador	projeto_Filipe_corrigido.docx	16:28:41	ANDRADE COELHO	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SÃO PAULO, 02 de Março de 2016

Assinado por:
Lisabelle Mariano Rossato
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 419
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05403-000
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)3061-8858 **E-mail:** cepsm@usp.br

Anexo 4

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 - CEP 05403-000 – SP - SP
Tel. (11) 3061-7533 - Tel./Fax: (11) 3061-7541
E-mail: spgee@usp br

DECLARAÇÃO

Autorizo a Filipe Utuari de Andrade Coelho, aluno do curso de Mestrado, orientado pela Profa. Dra. Maria de Fátima Fernandes Vattimo da Escola de Enfermagem da USP, a utilizar as informações do Banco de dados primário do projeto "Segurança do paciente em unidades de terapia intensiva: influência dos fatores humanos de enfermagem na ocorrência de eventos adversos", sob a minha coordenação, para o desenvolvimento do sub-projeto de pesquisa "Injúria Renal Aguda em pacientes de Terapia Intensiva associada ao uso de Polimixina".

O pesquisador interessado compromete-se a apresentar os resultados da investigação em formato de artigo científico, com créditos ao projeto original, fonte dos dados, e coautoria do seu coordenador e, no mínimo, mais um pesquisador envolvido no mesmo.

São Paulo, 17 de novembro de 2015.

Profa. Dra. Katia Grillo Padilha
Coordenadora

Ciente e de acordo: Filipe U. A. Coelho. 17/11/15.

Anexo 5

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 22/06/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0196/11**, intitulado: "**SEGURANÇA DO PACIENTE EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA:INFLUÊNCIA DOS FATORES HUMANOS DE ENFERMAGEM NA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS**" apresentado pelo Departamento de **DIVISÃO DE ENFERMAGEM**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Floracy Gomes Ribeiro**
Pesquisador (a) Executante: **Kátia Grillo Padilha**

CAPPesq, 27 de Junho de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492
e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Anexo 6

São Paulo, 05 de março de 2011.

Ilmo(a). Sr(a).
Karina Sichieri
Departamento de Enfermagem do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** "Segurança do paciente em unidades de terapia intensiva e semi-intensiva: influência dos fatores humanos de enfermagem na ocorrência de eventos adversos" – **Pesquisador(a) responsável:** Karina Sichieri - **Co-Investigador(es):** Katia Grillo Padilha, Silvia Regina Secoli, Flavia de Oliveira Motta Maia - **Registro CEP-HU/USP**: 1086/10 – **SISNEP CAAE:** 0002.0.198.000-11.

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 04 de março de 2011, analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO,** bem como o seu **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, inciso IX.2, letra "c".

O primeiro relatório está previsto para 04 de março de 2012.

Atenciosamente,

Dra. Simone dos Reis Brandão da Silveira
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA USP
Avenida Professor Lineu Prestes, 2565 – Cidade Universitária – 05508-000 São Paulo – SP
Tel.: (11) 3091-9457 – Fax: (11) 3091-9479 – E-mail: cep@hu.usp.br

Anexo 7

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 - CEP 05403-000 – SP - SP
Tel. (11) 3061-7522 - Tel/Fax: (11) 3061-7541
E-mail: eppen@usp.br

DECLARAÇÃO DE ANONIMATO E CONFIDENCIALIDADE

Eu, Filipe Utuari de Andrade Coelho, aluno do curso de Mestrado, orientado pela Profa. Dra. Maria de Fátima Fernandes Vattimo da Escola de Enfermagem da USP, comprometo me em manter o total anonimato e confidencialidade das informações obtidas nesta pesquisa.

São Paulo, 24 de setembro de 2015.

Filipe Utuari de Andrade Coelho
Pesquisador