

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



centro hospitalar
do Porto

Nefrologia de Prevenção

Iatrogenia farmacológica na Lesão Renal Aguda

Dissertação de Candidatura ao Grau de Mestre em Ciências Médicas
pelo Instituto de Ciências Médicas Abel Salazar/Universidade do Porto

Aluna

Bárbara Ribeiro Costa

Orientadora

Professora Doutora Anabela Rodrigues, HSA/CHP e ICBAS/UP

Ano Letivo 2016/2017

Agradecimentos

À Professora Doutora Anabela Rodrigues pela sua orientação, disponibilidade e simpatia.

Obrigada por ser uma referência profissional de relevo na minha formação.

À minha família por todo o apoio e carinho prestados neste percurso académico.

Ao meu namorado pela dedicação e, acima de tudo, pela paciência.

Aos meus caros colegas pelo companheirismo, partilha e amizade.

Índice

Lista de acrónimos	4
Resumo	5
Palavras chave	5
Abstract	6
Keywords	6
I.Enquadramento Teórico.....	7
II.Lesão renal aguda induzida por fármacos.....	9
A. Mecanismos de lesão renal mediada por fármacos.....	9
1. Nefrotoxicidade mediada hemodinamicamente	11
a) Anti-inflamatórios não esteróides	11
b) Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina/Antagonistas Receptores da Aldosterona.....	13
c) Outros fármacos que alteram a hemodinâmica renal	14
2. Necrose tubular aguda	15
3. Nefrite intersticial aguda	16
4. Síndrome Nefrótico.....	16
5. Deposição de cristais.....	16
6. Microangiopatia trombótica induzida por fármacos	18
B. Fatores de risco do desenvolvimento de LRA iatrogénica	19
1. Fatores de risco relacionados com o doente.....	19
2. Fatores de risco relacionados com o fármaco.....	21
C. Prevenção da lesão renal aguda iatrogénica.....	22
1. Cálculo da função renal para ajuste farmacológico.....	23
a) Prevenção de iatrogenia farmacológica e importância dos sistemas eletrónicos de cálculo da função renal.....	27
2. Prevenção de iatrogenia farmacológica na DRC e selecção de fármacos	29
a) Tratamento da <i>diabetes mellitus</i> na doença renal crónica.....	30
b) Tratamento da dor na doença renal crónica.....	31
c) Antibioterapia na doença renal crónica	33
3. Dosagem adequada de fármacos com potencial nefrotóxico	36
a) Clearance de substâncias	36
b) Volume de distribuição	37
c) Ligação proteica.....	38
d) Tempo de semi-vida.....	38
e) Intervalos de administração de doses	39
f) Monitorização terapêutica de doses	39
4. Medidas preventivas gerais/não farmacológicas de nefrotoxicidade	39
5. Medidas preventivas farmacológicas de nefrotoxicidade	40

a) Diuréticos de ansa	41
b) Manitol	42
c) Agentes natriuréticos (ANP, BNP, urodilatina).....	42
d) Vasodilatadores	42
e) Anti-oxidantes	44
f) Outros	44
III.Conclusão	47
IV.Referências Bibliográficas.....	48

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Mecanismos de nefrotoxicidade e achados clínicos de diversos fármacos.....	9
Tabela 2 - Monitorização da pressão arterial, taxa de filtração glomerular e níveis de potássio na utilização de ARAs eECAs.....	13
Tabela 3 - Contraindicações absolutas e relativas na utilização de IECAs e ARAs.....	14
Tabela 4 - Principais fármacos associados à deposição de cristais, seus fatores de risco e incidência.....	17
Tabela 5 - Características da Microangiopatia trombótica associada ao clopidogrel e ticlopidina.....	18
Tabela 6 - Fatores influenciadores da creatinina sérica.....	24
Tabela 7 - Segurança relativa dos antidiabéticos orais na doença renal crónica.....	30
Tabela 8 - Escalada terapêutica da dor nos doentes com doença renal crónica.....	32
Tabela 9 - Ajustes de dose à função renal de antibióticos de comum utilização.....	35
Tabela 10 - Agentes farmacológicos estudados na prevenção primária da lesão renal aguda.....	41
Tabela 11 - Potencial de uso da furosemida no contexto de LRA.....	41
Tabela 12 - Grau de Recomendação e Nível de Evidência das medidas farmacológicas abordadas.....	45

Lista de acrónimos

AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*

ADQI: *Acute Dialysis Quality Initiative*

AINE: Anti-inflamatório não esteróide

ANP: *Péptido natriurético auricular*

ARA: Antagonista do receptor da aldosterona

BNP: Péptido natriurético cerebral/do tipo B

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

COX: Cicloxigenase, prostaglandina H2 sintetase

DRC: Doença renal crónica

FeNa: Fração extracionada de sódio

GH: Hormona de crescimento

IBP: Inibidor da bomba de protões

IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo1

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

KDOQUI: *The National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

LRA: Lesão renal aguda

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

NAC: N-acetilcisteína

NIA: Nefrite intersticial aguda

NTA: Necrose tubular aguda

PA: Pressão arterial

PAM: Pressão arterial média

SGLT1: Transportador de glicose dependente de sódio tipo 1

TFG: Taxa de filtração glomerular

TSR: Terapêutica de substituição renal

UNOS: *United Network for Organ Sharing*

U_{osm} : Osmolaridade urinária

V_d : Volume de distribuição

Resumo

A lesão renal aguda consiste na alteração repentina da função renal, levando à acumulação de produtos nitrogenados e outros normalmente eliminados pelos rins. Estima-se que a lesão renal aguda complique 5 a 7% das admissões hospitalares e até 30% dos internamentos no âmbito dos cuidados intensivos.

Existem várias etiologias desta síndrome sendo de particular relevância a medicamentosa uma vez que os agentes nefrotóxicos têm sido implicados como etiologia em 17 a 26% dos casos, reconhecendo-se que a ocorrência de um episódio de lesão renal aguda aumenta a morbimortalidade do doente a curto, médio e longo prazo.

A lista de fármacos nefrotóxicos é particularmente vasta. Esta inclui fármacos de uso comum em ambulatório como os anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e antibióticos. A ampla utilização destas classes terapêuticas aliada ao potencial de nefrotoxicidade quando a sua utilização não é adequada ao doente individual, torna a lesão renal aguda iatrogénica um problema *major* de saúde.

Dados da *National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death* revelam que em 60% dos casos de morte no contexto de lesão renal aguda intra-hospital o risco previsível de lesão renal aguda foi mal calculado. Um dos principais contribuintes para a elevada incidência de lesão renal aguda medicamentosa é a incapacidade de os clínicos reconhecerem estes episódios que muitas vezes se manifestam apenas por pequenas variações da creatinina sérica. Para além disso, o desconhecimento dos mecanismos de ação dos fármacos, dos quadros nefrológicos típicos e de princípios de farmacocinética impedem a correta utilização e dosagem de um número substancial de fármacos.

O objetivo desta revisão é fazer uma síntese do conhecimento atual da lesão renal aguda medicamentosa e prevenção da iatrogenia farmacológica. A pesquisa foi realizada na base de dados da PubMed e da Cochrane. Dos artigos encontrados, foi dada prioridade a ensaios clínicos randomizados, estudos multicêntricos e meta-análises, não tendo sido excluídos estudos de revisão sistemática devido à abrangência do tema. Utilizando maioritariamente estudos posteriores ao ano de 2000, foram ainda assim incluídos estudos anteriores devido à sua relevância. Foram excluídos estudos de língua não inglesa.

Palavras chave

Lesão renal aguda; iatrogenia farmacológica; dosagem medicamentosa; prevenção.

Abstract

Acute renal injury consists of a sudden alteration of renal function, leading to the accumulation of nitrogenous products and other products normally eliminated by the kidneys. It is estimated to complicate 5 to 7% of hospital admissions and up to 30% of intensive care hospital admissions.

There are several etiologies for this syndrome. Nephrotoxic agents have been implicated as an etiologic factor in 17 to 26% of all cases and the occurrence of an episode of acute renal injury leads to an increase in the individual morbimortality in the short, medium and long term.

The list of nephrotoxic drugs is particularly wide. This includes commonly used drugs in the outpatient setting such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors and antibiotics. The wide use of these drugs combined with the potential for nephrotoxicity when their use is not tailored to the patient, makes acute iatrogenic renal injury a major health problem.

Data from the National Confidential Inquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD) shows that in 60% of death cases related to acute in-hospital kidney injury, the predicted risk of acute kidney injury was poorly calculated. It is now recognized that one of the major contributors to the high incidence of acute renal failure is the inability of clinicians to recognize these episodes that often only cause small variations in serum creatinine. Furthermore, ignorance of the mechanisms of action of the drugs, typical nephrological conditions and pharmacokinetic principles precludes the correct use and dosage of a substantial number of drugs.

The goal of this review is to summarize the current knowledge about acute renal injury and the prevention of pharmacological iatrogeny. The search was performed in the PubMed and Cochrane databases. Of the articles found, priority was given to randomized clinical trials, multicenter studies and meta-analyzes, although systematic reviews were not excluded due to the magnitude of the topic. Using mostly studies from 2000 to the present, previous studies were still included due to their relevance. Non-english language studies were excluded.

Keywords

Acute renal injury; pharmacological iatrogenic; drug dosage; prevention.

I. Enquadramento Teórico

A lesão renal aguda consiste na alteração repentina da função renal, levando à acumulação de produtos nitrogenados e outros normalmente eliminados pelos rins [1].

É definida, segundo a última norma da KDIGO, por um aumento superior a 0,3mg/dl da creatinina basal nas 48 horas prévias ou um aumento superior a 50% da creatinina basal que se prevê ter ocorrido nos últimos 7 dias. Um débito urinário inferior a 0,5ml/kg/h em 6 horas também é critério diagnóstico de lesão renal aguda.[2] Apesar da definição de lesão renal aguda se basear inteiramente nestes marcadores existem atualmente evidências de que são imprecisos e esforços têm sido feitos no sentido de encontrar outros métodos mais fiáveis e oportunos de diagnóstico do compromisso funcional renal agudo, melhorando a prática clínica.[3]

Quanto à etiologia dividimos classicamente a LRA em três convenientes categorias: pre-renal, renal (também designada de intrínseca) e pós-renal.[1], [2], [4]

Esta classificação tem sido útil para algoritmos de avaliação clínica mas deve ser salvaguardada a sua limitada integração de mecanismos complexos e específicos de síndromas cardio-renais, hepato-renais, sépsis ou de hipertensão abdominal. [5]–[7]

A azotemia pre-renal é a forma mais comum de LRA. Por definição, esta forma de lesão renal não envolve qualquer tipo de dano intrínseco ao rim pelo que deve reverter após restaurados os desequilíbrios hemodinâmicos que estiveram na sua origem. As condições clínicas mais frequentemente associadas são a hipovolemia, a redução do débito cardíaco; redução da resistência vascular periférica e a utilização de fármacos que interferem com os processos de auto-regulação renal (como anti-inflamatórios não esteróides e inibidores da conversão da angiotensina).[1] A hipercalcemia resultante de condições como o hiperparatiroidismo primário ou neoplasias malignas pode também cursar com lesão renal aguda pré-renal por causar vasoconstrição intra-renal importante. [8]

A LRA pós-renal é caracterizada por obstrução aguda ao fluxo urinário. Uma das causas mais comuns deste tipo de lesão renal é a hiperplasia benigna da próstata na medida em que leva a obstrução do fluxo urinário ao nível do colo vesical. Bexiga neurogénica também é uma das etiologias possíveis, assim como a obstrução ureteral por cálculos. Apesar de relativamente incomum, é importante descartar a obstrução nos casos de LRA uma vez que a presença de alteração da função renal em combinação com obstrução trata-se de uma urgência urológica e a desobstrução é imperativa. [1]

A lesão renal aguda intrínseca pode ser de difícil abordagem diagnóstica uma vez que existe uma enorme variedade de causas que, comprometendo os glomerúlos, os túbulos/interstício ou vasos sanguíneos, levam a alteração da função renal. Ainda assim, convém lembrar que as causas mais comuns de LRA intrínseca são a sépsis, a isquemia e as nefrotoxinas, quer endógenas quer exógenas.

Estima-se que a lesão renal aguda complique 5 a 7% das admissões hospitalares e até 30% dos internamentos no âmbito dos cuidados intensivos. [1] Outros autores sugerem que a percentagem de lesão renal aguda na UCI pode rondar os 64%. [9] Em ambiente hospitalar existem vários factores que poderão contribuir para a elevada prevalência de lesão renal aguda: população idosa; patologia multisistémica; cirurgias; polimedicação. Dentre as várias etiologias da lesão renal aguda desenvolvida neste contexto, a medicamentosa reveste-se de particular relevância uma vez que os agentes nefrotóxicos têm sido implicados como etiologia em 17 a 26% dos casos de lesão renal aguda hospitalar. [10] Ainda que o meio hospitalar seja mais propício ao desenvolvimento desta síndrome, os fármacos passíveis de a causar vão desde substâncias de uso hospitalar restrito (ex: quimioterápicos) a agentes não sujeitos a receita médica, banalmente utilizados sem precaução pela maioria da população (ex: anti-inflamatórios não esteróides).

A ocorrência de um episódio de lesão renal aguda aumenta a morbimortalidade do doente a curto, médio e longo prazo. Aliás, pensa-se que até pequenas subidas da creatinina sérica em relação à creatinina basal possam estar associadas com um aumento da mortalidade intra-hospitalar em até quatro vezes. [5], [11] Existem vários estudos que identificam episódios de lesão renal aguda como fator de risco para doença renal terminal e mortalidade a longo prazo, no entanto, existe importante heterogeneidade entre os grupos de doentes que desenvolveram lesão renal aguda e os que não desenvolveram, indicando que poderão existir outros factores que poderão ter contribuído para a maior mortalidade dos primeiros que não foram adequadamente explorados. [11] Aliás, a própria KDIGO reconhece que os factores prognósticos para pior resultado a longo prazo após um episódio de lesão renal aguda ainda são mal conhecidos e mais evidências são necessárias para conseguir delinear com maior precisão o plano de seguimento adequado destes doentes. [2]

Sabe-se ainda que a doença renal crónica é fator de risco para lesão renal aguda e que a sua ocorrência neste subgrupo de doentes é particularmente prejudicial uma vez que os episódios agudos de lesão renal têm o potencial de acelerar a perda da função renal, aumentando o risco de doença renal terminal. [5]

II. Lesão renal aguda induzida por fármacos

A. Mecanismos de lesão renal mediada por fármacos

Os mecanismos de lesão induzida por fármacos são diversificados e a lista de potenciais nefrotóxicos é vasta. São indicados os principais mecanismos implicados e salvaguarda-se que as listagens não são, nem poderiam ser, exaustivas mas sim ditadas pela sua relevância na prática clínica.

É oportuna e útil a classificação dos diversos mecanismos pelos quais os diferentes fármacos levam a nefrotoxicidade como se pode constatar na seguinte tabela:

Mecanismo	Fármaco	Achados clínicos
Hemodinâmico	Agentes de radiocontraste	Sedimento urinário benigno* FeNa<1% UOsm>500
	Inibidores da calcineurina	
	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	
	Antagonistas dos receptores da angiotensina	
	Anti-inflamatórios não esteróides	
	Interleucina 2	
Necrose tubular aguda (toxinas exógenas)	Aminoglicosídeos	FeNa>2% Uosm<350 Cilindros granulares, células epiteliais renais
	Anfotericina	
	Cisplatina	
	Agentes de radiocontraste	
	Metoxiflurano	
	Tetraciclina	
	Cefalosporinas	
	Mitramicina	
	Inibidores da calcineurina	
	Pentamidina	
	Imunoglobulina IV	
	Ifosfamida	
	Zoledronato	
Cidofovir		
Adefovir		
Tenofovir		
Necrose tubular renal (toxinas endógenas – rabdomiólise)	Lovastatina	Aumento CPK Cilindros granulares
	Etanol	
	Barbitúricos	

	Diazepam	
Necrose tubular aguda (hemoglobina)	Quinina	
	Quinidina	
	Sulfonamidas	Aumento LDH
	Hidralazina	Diminuição da haptoglobina
	Triamtereno	
	Nitrofurantoína	
Nefrite intersticial alérgica	Penicilinas	
	Rifampicina	
	Sulfonamidas	
	Tiazidas	
	Cimetidina	
	Fenitoína	
	Alopurinol	
	Furosemida	
	AINEs	
	Ciprofloxacina	
	Pantoprazol	
	Omeprazol	
	Azatanavir	
Bevacizumab		
Ergotamina[12]		
Nefrose osmótica	Manitol	
	Imunoglobulinas	Sedimento com células com grandes vacúolos
	Dextranos	
Necrose papilar	AINEs	Hematúria
Obstrução (com precipitação intratubular)	Aciclovir	
	Metotrexato	
	Sulfonamidas	
	Triamtereno	Sedimento pode ser benigno
	Indinavir	
	Foscarnet	
Ganciclovir		
Microangiopatia trombótica	Mitomicina	Anemia
	Ciclosporina	Diminuição da haptoglobina
	Bevacizumab	Aumento LDH
	Gemcitabina	Esquizócitos
Glomerulonefrite pauci-imune	Hidralazina[13]	Sintomatologia constitucional
		Hemato-proteinúria
		Diminuição da função renal

rapidamente progressiva Multi-antigenicidade Altos níveis de anti- mieloperoxidase

Tabela 1: Mecanismos de nefrotoxicidade e achados clínicos de diversos fármacos.[10]

* Sem hematoproteinúria ou cilindros eritrocitários ou leucocitários. Poderá ter cilindros hialinos.

1. Nefrotoxicidade mediada hemodinamicamente

Complexos factores mantêm a pressão capilar intraglomerular apesar de grandes variações de pressão arterial. Ao conjunto destes factores designamos mecanismos de auto-regulação renal. Incluem o sistema nervoso autónomo renal, prostaglandinas, angiotensina II, adenosina, feedback tubuloglomerular assim como outros factores que possam participar na regulação da filtração glomerular. Regra geral, fármacos que alteram a hemodinâmica renal raramente desencadeiam LRA estrutural a não ser que existam factores predisponentes concomitantemente.[10] A filtração glomerular é mantida em grande parte pelas resistências relativas das arteríolas aferentes e eferentes. Na presença de baixa perfusão renal, a arteríola aferente vasodilata via reflexos miogénicos locais, aumentando a pressão de perfusão glomerular. Nestas circunstâncias, a biosíntese renal de prostaglandinas vasodilatadoras, calicraína e óxido nítrico também se encontra aumentada, participando na dilatação arteriolar aferente. A entrega reduzida de solutos à macula densa em situações de hipotensão, aumenta a produção de renina por parte do aparelho justaglomerular. O aumento da renina leva, conseqüentemente, a um aumento da produção de angiotensina II, responsável pela vasoconstrição da arteríola eferente, e de aldosterona, aumentando a reabsorção tubular de sódio e água. [1]

a) Anti-inflamatórios não esteroides

Os AINEs são uma das classes de fármacos mais utilizada pela população em geral. A maioria das utilizações consistem em auto-medicações, sendo também comum a utilização destes, sem prescrição, para tratamento de dor ou febre em crianças e idosos. Devido ao seu uso frequente e mundialmente aceite, os AINEs são popularmente considerados fármacos seguros, no entanto, na realidade, mesmo em doses terapêuticas acarretam o risco de diminuição da função renal.[14] Aproximadamente 30% de todas as hospitalizações por efeitos adversos a fármacos são causados por esta classe terapêutica. Estes efeitos adversos vão desde hemorragia gastrointestinal e eventos cardiovasculares a episódios de lesão renal aguda.[15]

Os anti-inflamatórios não esteróides podem levar a alteração da filtração glomerular por dois mecanismos. O primeiro deles, o mais reconhecido e mais comumente implicado, tem a ver com a inibição da produção de prostaglandinas.[16] Na presença de factores que predisponham à diminuição da perfusão renal, a inexistência deste mecanismo de compensação das hormonas de vasoconstrição libertadas, poderá desencadear uma diminuição substancial da pressão capilar intraglomerular, levando a LRA. Para além disso, o uso concomitante de fármacos que aumentem a produção de renina como diuréticos, IECAs ou ARAs, aumentam o risco de LRA uma vez que levam a vasoconstrição intra-renal desmedida.[17] A angiotensina II é um inibidor da expressão de COX-2 na macula densa, assim, a utilização de IECAs ou ARAs pode levar a uma sobrerregulação da COX-2 exacerbando a nefrotoxicidade associada aos AINES.[18] A utilização de agentes de radiocontraste ou de vasopressores aumentam o risco de LRA quando existe utilização simultânea de AINES, uma vez que desencadeiam vasoconstrição renal.[19] A LRA associada aos AINES por este mecanismo é dose, fármaco e duração-dependente. Relativamente à seletividade do anti-inflamatório, esperanças foram depositadas nos inibidores seletivos da COX-2 como fármacos mais seguros a nível renal. No entanto, os inibidores seletivos da COX-2 aparentam ter efeitos renais semelhantes aos não seletivos, não oferecendo qualquer benefício de segurança renal em relação a estes.[20] Conclui-se assim que a seletividade do fármaco não é bom preditor de lesão renal aguda, pelo que quer AINES não seletivos quer seletivos devem ser evitados em doentes com insuficiência cardíaca ou cirrose hepática, bem como em doentes idosos, particular e vasta população de risco. [17] Embora não exista ainda nenhum estudo populacional de grandes dimensões que avalie a segurança dos AINES em termos de dosagem, admite-se que deverá ser utilizada a dose mínima eficaz e que, na maioria das vezes, a utilização de AINES em baixa dose por curto período de tempo é bem tolerado.[21] Ainda assim, sempre que possível deve ser preferida a sua evicção.

Um segundo mecanismo pelo qual os anti-inflamatórios não esteróides podem desencadear lesão renal aguda é através do desenvolvimento de nefrite intersticial aguda. Além disso, a utilização desta classe terapêutica por longos períodos de tempos pode levar a nefrite intersticial crónica com fibrose progressiva. Os AINES são também umas das reconhecidas causas de necrose papilar.[19]

Outro efeito adverso associado ao uso de AINES é um quadro de hipoadosteronismo hiporeninémico, com hipercaliemia e acidose metabólica. Este efeito deve-se ao facto de as prostaglandinas terem um papel, embora mínimo, como estimuladoras da libertação de renina.[10]

Hiponatremia associada ao uso desta classe de anti-inflamatórios pode dever-se à perda da função inibitória da libertação da vasopressina pelas prostaglandinas. Apesar de tudo ocorre retenção concomitante de sódio, podendo resultar em hiponatremia hipervolémica.[10]

b) Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina/Antagonistas Receptores da Aldosterona

Os IECAs e ARAs são fármacos comumente prescritos para tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e doença renal crónica, sendo conhecidas pelos seus efeitos reno-protetores em situações clínicas que cursam com hiperfiltração e proteinúria. Esta classe de fármacos altera a hemodinâmica renal através da diminuição da tonicidade da arteríola eferente, diminuindo a pressão intraglomerular. Tal como os AINEs, quando usados isoladamente na população saudável o perigo de LRA é diminuta, no entanto, quando utilizados em doentes em estado de azotemia pré-renal, doentes com estenose da artéria renal ou quando usados concomitantemente com outros fármacos que alteram os mecanismos de auto-regulação renal o risco de episódio de LRA é real.[19] Há evidências que suportam que estes fármacos podem ser usados com segurança na maioria dos doentes com doença renal crónica, no entanto, a função renal e os valores séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente.[22]

Intervalos recomendados para monitorizar a PA, TFG e níveis séricos de potássio para identificar efeitos laterais dos IECAs ou ARAs em doentes com DRC			
Valores basais	PAM (mmHg)	≥120	<120
	TFG (mL/min/1.73m ²)	≥60	<60
	Declínio precoce da TFG (%)	<15	≥15
	Valor sérico de potássio (mEq/L)	≤4.5	>4.5
Intervalo monitorização	de	Após início ou aumento de dose	4 a 12 semanas
		Após PA estar estabilizada e a dose estabelecida	6-12 meses
			≤4 semanas
			1-6meses

Tabela 2: Monitorização da pressão arterial, taxa de filtração glomerular e níveis de potássio na utilização de ARAs e IECAs.[22]

Atentando a tabela, poder-se-á continuar a medicação com IECAs ou ARAs desde que o declínio da taxa de filtração glomerular nos primeiros 4 meses seja inferior a 30% em relação ao valor basal e o potássio sérico inferior a 5.5mEq/L e não existam contra-indicações.[22]

	Não usar	Usar com cautela
IECAs	Gravidez	Mulher que não esteja a utilizar contracepção
	História de angioedema	Estenose bilateral da artéria renal
	Tosse associada aos IECAs	Utilização concomitante com drogas poupadoras de potássio
	Alergia	
ARAs	Alergia	Estenose bilateral da artéria renal
	Gravidez	Drogas associadas a hipercaliemia
	Tosse associada aos ARAs	Mulheres que não estejam a usar contracepção
		Angioedema associado à utilização de IECAs

Tabela 3: Contraindicações absolutas e relativas na utilização de IECAs e ARAs. [22]

c) Outros fármacos que alteram a hemodinâmica renal

Os inibidores da calcineurina revolucionaram a área da transplantação. Dados recentes da UNOS mostraram que o uso de ciclosporina está associado a elevada sobrevida de doentes transplantados. A isto se junta o seu efeito benéfico em doenças inflamatórias e auto-imunes.[23] Cedo se percebeu que a ciclosporina e o tacrolimus tinham efeitos nefrotóxicos.

Os inibidores da calcineurina estão associados a LRA oligúrica devido a vasoconstrição intra-renal. Esta vasoconstrição deve-se a: efeitos no endotélio, aumento da atividade simpática, aumento na adenosina e diminuição relativa de óxido nítrico e factor de crescimento transformador beta 2 assim como aumento da endotelina-1 e espécies reactivas de oxigénio.[24] Para além destes mecanismos que desencadeiam vasoconstrição, também se demonstrou uma diminuição marcada dos níveis de COX-2 e redução da produção de metabolitos de ácido araquidónico, contribuindo para a vasoconstrição. A utilização concomitante de cetoconazole, inibidor do citocromo P-450, via através do qual os inibidores da calcineurina são metabolizados, aumenta o risco de LRA devido a impedirem a sua normal depuração.[19]

Apesar da nefrotoxicidade evidente associada à ciclosporina, a experiência clínica levou ao reconhecimento de que a maioria dos casos de disfunção renal persistente estão relacionados com terapêutica prolongada ou doses superiores a 3mg/kg/dia. A associação da nefrotoxicidade à ciclosporina com a utilização de doses superiores a 5mg/kg/dia foi consistentemente confirmada em alguns estudos.[24], [25]

Foi referido que a nefrotoxicidade associada à utilização de inibidores da calcineurina depende da susceptibilidade individual.[26] Acredita-se que esta

susceptibilidade é largamente devida à variabilidade inter e intra-individual na expressão de isoenzimas 3A do citocromo P450, principalmente CYP3A4 e CYP3A5.[23]

Mais do que os valores séricos de ciclosporina, a concentração do fármaco no tecido renal é proporcional ao grau de nefrotoxicidade. Assim, quer a idade do receptor como a do dador são factores condicionantes dos efeitos renais da ciclosporina.[23]

2. Necrose tubular aguda

A necrose tubular aguda é uma etiologia de LRA associada a vários fármacos principalmente antibióticos, imunossupressores, bifosfonatos e agentes de radiocontraste.[10]

Os aminoglicosídeos são uma das classes de antibioterapia que mais frequentemente se associam a NTA. Dentre os aminoglicosídeos os mais utilizados são a gentamicina, a tobramicina e a ampicacina, associando-se a risco de LRA de 7 a 25%[19][10], mesmo em doses terapêuticas. A neomicina, arbecacina e, especialmente a gentamicina, causam nefrotoxicidade por desencadear necrose das células do túbulo proximal do rim e inibição do SGLT1, aumentando a glicosúria.[27] Dos aminoglicosídeos, ainda assim, o mais tóxico a nível renal é a neomicina, sendo a estreptomina o aminoglicosídeo menos associado a efeitos adversos renais.[10] Pelo contrário, a gentamicina é o fármaco mais descrito como etiologia de distúrbios hidro-electrolíticos. Após administração de gentamicina em doses *standard*, ocorre exspoliação transitória de cálcio e magnésio, sugerindo atuação mais a nível do túbulo contornado distal. [28] Ainda assim, Síndrome de Fanconi puro é uma consequência rara.[29] A lesão renal aguda associada a esta classe de fármacos tipicamente surge após 5-7 dias do início do tratamento e mesmo doses subterapêuticas de aminoglicosídeos podem resultar em lesão tubulo-intersticial sob a forma de nefrite tubulointersticial crónica.[1]

Necrose tubular aguda é um efeito renal raro dos bifosfonatos. Mais comumente causam glomeruloesclerose focal e segmentar associado a síndrome nefrótico. A frequência desta rara complicação parece relacionar-se com a potência do bifosfonato.[30]

Os antiretrovirais análogos dos nucleosídeos cidofovir e tenovir estão associados a LRA dose dependente com anomalias que lembram o síndrome de Fanconi, parecendo vantajoso utilizar critérios de definição de disfunção tubular proximal para diagnosticar nefrotoxicidade associada a estes fármacos em detrimento das recomendações da guideline da AASLD.[31]

A anfotericina B pode ligar-se a moléculas de colesterol das membranas celulares alterando a sua permeabilidade, podendo ser tóxico para as células tubulares renais, levando a necrose tubular aguda e disfunção tubular.[10]

3. Nefrite intersticial aguda

Alguns fármacos podem produzir uma reação alérgica ou idiosincrática. Acredita-se que a nefrite intersticial aguda seja a causa de LRA em 3 a 15% dos casos e 27% dos casos de LRA não diagnosticados com tamanho ultrasonográfico normal.[1]Um número considerável de fármacos foi associado com NIA tais como beta-lactâmicos[32], quinolonas[33], macrólidos[34], sulfonamidas[10], AINES[10], diuréticos[35], cimetidina[36], inibidores da bomba de prótons[37], linezolida[38] e messalazina[39].O losartan, uma ARA, tem sido implicado como causa de NIA, embora a associação seja ainda controversa.[40]

O quadro típico inclui insuficiência renal, febre, rash cutâneo e eosinofilia. Deve sempre suspeitar-se desta entidade quando há introdução recente de um novo fármaco capaz de o causar e declínio concomitante da função renal, uma vez que as manifestações podem surgir até 20 dias após o início do medicamento.[1]

4. Síndrome Nefrótico

Os bifosfonatos são o paradigma de síndrome nefrótica causado por bifosfonatos. A patologia renal normalmente revela glomeruloesclerose focal e segmentar (por vezes colapsante).[41], [42] À microscopia electrónica existe evidência de doença de lesões mínimas, com graus variáveis de lesão podocitária.[43] Em alguns casos a disfunção renal pode persistir mesmo com interrupção do fármaco.[43]

5. Deposição de cristais

A cristalização de drogas e a deposição nos rins pode causar LRA. Drogas como o aciclovir, sulfonamidas, metotrexato, indinavir e triamtereno pode causar LRA por deposição de cristais.[19]

A LRA é um efeito lateral bem descrito da utilização do aciclovir e o mecanismo mais comum é a nefropatia por deposição de cristais.[44] Aciclovir é rapidamente excretado via filtração glomerular e secreção tubular e atinge elevadas concentrações tubulares. A excreção tubular do princípio ativo inalterado representa mais de 60% da eliminação do anti-viral. Para além disso o aciclovir é relativamente insolúvel, particularmente no lumen tubular distal, local onde o fluxo urinário diminui. Assim

administrações intravenosas de altas doses de aciclovir podem causar precipitação intratubular de cristais. A insuficiência renal associada à utilização de aciclovir é tipicamente assintomática mas pode cursar com dor no flanco ou abdominal e vômitos. Normalmente manifesta-se por declínio rápido da taxa de filtração glomerular, 24 a 48h após administração medicamentosa.[45] Embora não existam estudos atuais, segundo dados de estudos transversais anteriores, a incidência de insuficiência renal por cristais associadas ao aciclovir vai de 12 a 48%.[46] Em aproximadamente 50% dos casos, a LRA é reversível.[19]

Droga	Fatores de risco	Incidência	Tipo de Cristal
Aciclovir	Bolus alta dose (IV) Depleção volume Alteração prévia da FR	12 a 49%	Tipo Agulha Birefrigente
Sulfonamida	Dose elevada (oral) Depleção volume Urina ácida (pH<7.15) Alteração prévia da função renal Hipoalbuminemia	0.4 a 29%	Formato agulha Rosetas Formato concha
Metotrexato	Alta dose (IV) Depleção de volume Urina ácida (pH<7) Alteração da função renal prévia	30 a 60%	Cristalinos
Indinavir	Depleção de volume Urina alcalina (pH>3.5) Alteração prévia da função renal	Desconhecida	
Triamtereno	Overdose Depleção de volume Urina ácida (pH<7) Uso concomitante de AINES Alteração prévia da função renal	Raro	Esférico Birefrigente

Tabela 4: Principais fármacos associados à deposição de cristais, seus fatores de risco e incidência.[10]

Ainda que raro, a ciprofloxacina foi identificada como etiologia de LRA por deposição de cristais. Estes normalmente precipitam em urina alcalina.[10]

6. Microangiopatia trombótica induzida por fármacos

Vários fármacos foram implicados como etiologia de alguns casos de microangiopatia trombótica. A maioria deles cai na categoria de antineoplásicos, imunoterápicos e agentes antiplaquetários. No entanto, relação directa causal ainda não foi estabelecida.[19]

Uma revisão sistemática sobre microangiopatia trombótica induzida por drogas de 2015 identificou 78 fármacos como potenciais etiologias, no entanto, e como já referido anteriormente, apenas em 22 destas (28%) se conseguiu estabelecer uma relação causal definitiva. 9 (12%) destes 75 fármacos (clopidogrel, ciclosporina, estrogéneo/progesterona, gemcitabina, interferão, mitomicina, quinina, tacrolimus e ticlopidina) foram responsáveis por 76% dos *case report*. [47]

O clopidogrel é um derivado da tienopiridina e é um dos agentes antiplaquetários mais usados. A incidência de microangiopatia trombótica associada ao clopidogrel é significativamente inferior à associada à ticlopidina,[48] sendo que em alguns anos a incidência estimada é de 1 em cada 83 000 doentes[49] (*versus* 1 em cada 5000 na ticlopidina[50]). Ainda que incomum, já há vários anos o clopidogrel é tido como o fármaco mais associado a microangiopatia trombótica. Aliás, os casos de microangiopatia trombótica associada ao uso de clopidogrel têm diferenças substanciais dos associados ao uso de ticlopidina.[49]

	Microangiopatia trombótica associada ao clopidogrel	Microangiopatia trombótica associada à ticlopidina
Início da disfunção após começo do fármaco	<2semanas	>2semanas
Plaquetas séricas	Trombocitopenia ligeira	Trombocitopenia severa
Função renal	Insuficiência renal	Normal
Níveis de ADAMTS13	>15%	<15%

Tabela 5: Características da Microangiopatia trombótica associada ao clopidogrel e ticlopidina.[49]

Embora a LRA por microangiopatia trombótica associada ao clopidogrel possa estar relacionada com diminuição da atividade da ADAMTS13, existem casos de disfunção renal severa sem alteração significativa da ADAMTS13, sugerindo que outros mecanismos possam estar envolvidos. O mecanismo envolvido no desencadeamento de microangiopatia trombótica é desconhecido na maioria dos fármacos.[49]

B. Fatores de risco do desenvolvimento de LRA iatrogénica

A lesão renal mediada por fármacos ocorre normalmente devido à subvalorização dos seguintes itens:[51]

- 1) Presença de fatores de risco de nefrotoxicidade
- 2) Existência de fármacos alternativos não nefrotóxicos
- 3) Dosagem do fármaco adequada perante cinética alterada
- 4) Determinação correta da função renal antes do início do tratamento e em períodos regulares durante o tratamento com o objetivo de detetar precocemente alterações da filtração glomerular
- 5) Medidas de prevenção da nefrotoxicidade, gerais ou específicas.

Como na maioria das condições clínicas, existem fatores de risco modificáveis e não modificáveis de nefrotoxicidade.[51] Em seguida dividimos os fatores preditores de nefrotoxicidade em relacionados com o doente e em relacionados com a droga.

1. Fatores de risco relacionados com o doente

A relação entre idade e maior risco de nefrotoxicidade encontra-se já bastante cimentada. Pensa-se que possa estar relacionado com o facto de a idade se associar a diminuição “benigna” da função renal e também à associação da idade com doença degenerativa vascular e insuficiência cardíaca.[51] Fármacos como vancomicina, cisplatina, AINEs, IECAs e aminoglicosídeos acarretam maior risco de lesar o rim no contexto de doentes idosos.[52]

Diferenças biológicas entre géneros também podem ser responsáveis por diferenças no metabolismo e na resposta a fármacos. O género feminino parecia ser um fator risco para a nefrotoxicidade à cisplatina[53], no entanto, estudos recentes em ratos demonstram maior intensidade de dano renal no género masculino. [54] Por outro lado, sexo masculino foi várias vezes sugerido como fator de risco para nefrotoxicidade associada à anfotericina B.[55], [56] Para além destas associações específicas, o sexo feminino tem tipicamente menos massa muscular assim como menor quantidade total de água corporal, o que pode ter impacto na dosagem de fármacos por duas vias. Em primeiro lugar, menor massa muscular, dependendo da fórmula de cálculo da taxa de filtração glomerular utilizada, pode levar a sobreestimativa da TFG, levando a dosagens inapropriadamente altas. Em segundo lugar, a menor quantidade de água total pode aumentar a concentração do fármaco no soro. Estes dois factores em combinação poderão elevar os níveis de fármacos para valores tóxicos.[10]

A associação entre doença renal crónica e o risco de LRA tem de ser analisada com mais detalhe. Apesar de dados epidemiológicos sugerirem que doentes renais crónicos têm maior prevalência de episódios de disfunção renal aguda, não devemos esquecer que esta população normalmente têm alta incidência de co-morbilidades importantes o que pode dificultar a interpretação desta associação. Assim, embora se reconheça que lesão renal aguda é de comum ocorrência no contexto de DRC, alguns autores afirmam que ainda não se conseguiu determinar se a doença renal crónica é fator de risco independente.[57] Apesar desta linha de pensamento, não se pode ignorar o que afirmam os estudos populacionais: mesmo doentes com TFG entre 45-59ml/min/m² apresentam um risco duas vezes superior aos doentes com TFG dentro dos parâmetros da normalidade.[58]

Falência hepática também se associa a maior risco de nefrotoxicidade devido ao facto de os doentes cirróticos se apresentarem com menor massa muscular e terem frequentemente hipoalbuminemia o que aumenta a fração livre de fármacos. [10] Adicionalmente, a hiperbilirrubinemia é o factor de risco preditivo mais importante para nefrotoxicidade nos doentes com falência hepática, provavelmente devido a lesão tubular pelos sais biliares.[59], [60]

Diabetes foi considerado fator de risco independente para nefrotoxicidade a aminoglicosídeos,[61] vancomicina[62], AINEs[63]e IECAs.[64]

Depleção de volume intravascular, quer real quer efetivo, é fator de risco para nefrotoxicidade a fármacos. Esta situação leva a perfusão renal dependente de prostaglandinas, explicando assim porque a depleção de volume leva a aumento do risco de nefrotoxicidade a AINEs, e na vasoconstrição da arteríola eferente mediada pela angiotensina II, explicando a maior incidência de nefrotoxicidade a IECAs na presença de depleção de volume.[10], [51], [65]

Sépsis é fator de risco major para nefrotoxicidade, não apenas pela sua associação a alterações da hemodinâmica renal e sistémica, mas também pelo efeito sinérgico das endotoxinas e substâncias tóxicas.[51]

Agentes nefrotóxicos são mais problemáticos em doentes hiponatremicos devido à alteração da hemodinâmica renal e da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A associação do uso de diuréticos à nefrotoxicidade a outros fármacos pode dever-se exactamente a este fator e deve ser prontamente reconhecido pelos profissionais.[66]

Doentes com mieloma múltiplo são um grupo particular de doentes com risco elevado de lesão renal aguda por vários mecanismos. Estes pacientes frequentemente estão sob medicação capaz de formar cristais intratubulares, que, associado à hipercalcemia, pode desencadear LRA grave.[51]

2. Fatores de risco relacionados com o fármaco

Alguma da informação relativa aos fatores de risco para nefrotoxicidade relacionados com o fármaco já foi redigida em secções anteriores, ainda assim, das primeiras considerações que tem de se fazer em relação a este tópico é a nefrotoxicidade dose-dependente. A nefrotoxicidade é maioritariamente dose-dependente nos fármacos que induzem deposição de cristais, assim como para aqueles que alteram a hemodinâmica glomerular e tubular.[51] Toxicidade dependente da dose também foi estabelecida para os agentes contraste, cisplatina, inibidores da calcineurina, anfotericina B, anti-virais e aminoglicosídeos.[10] Compostos que resultem em nefrite intersticial aguda poderão causar nefrotoxicidade de um modo não dependente da dose.

A nefrotoxicidade à ciclosporina parece correlacionar-se com doses cumulativas maiores e com a ocorrência de aumentos na creatinina sérica. Assim se entende que uma das estratégias de prevenção de lesão renal no contexto da utilização deste fármaco seja utilizar baixas doses (começando com 2.5 a 3.5mg/kg/dia e não excedendo os 5mg/kg/dia) e reduzir a dose com aumentos da creatinina sérica superior a 30%.[23] Por outro lado, a nefrotoxicidade associada aos aminoglicosídeos está mais associada a aumentos da concentração da creatinina sérica em 0.5 a 1 mg/dL ou aumentos superiores a 50% em relação à creatinina basal. Sabe-se também que a administração de dose diária único é pelo menos tão eficaz e menos nefrotóxica que a administração da mesma dose cumulativa segundo um esquema de administrações múltiplas.[67]

A altura da administração parece ser importante na mediação da nefrotoxicidade associada aos aminoglicosídeos. A variação circadiana na prevalência de lesão renal mediada por aminoglicosídeos foi comprovada num estudo há já 20 anos em que se verificou que maior prevalência de lesão renal se verificava quando a administração de gentamicina ou tobramicina ocorria nos períodos de descanso (meia noite às 7h da manhã). A administração de aminoglicosídeos em períodos de inatividade resultou numa prevalência de lesão renal de 34.6% comparados com 12.5% de risco de nefrotoxicidade quando o fármaco foi administrado entre as oito da manhã e as três e meia da tarde, risco por sua vez superior aos 9.3% se composto administrado entre as quatro da tarde e as onze da noite.[68] Pensa-se que esta variação tenha a ver com alterações do pH urinário. O pH urinário é mais alto nos períodos de atividade, principalmente após a alimentação, e

mais baixo em períodos de inatividade e de baixo *intake* energético. Sabendo que a interação dos aminoglicosídeos com fosfolípidos aniônicos é mais alta quando a urina é ácida, compreende-se assim esta variação.[61]

A velocidade de administração também parece ser determinante nos compostos que induzem nefropatia de cristais. Utilizando como exemplo o aciclovir, a nefrotoxicidade a si inerente encontra-se potenciada pela administração intravenosa do fármaco, no entanto, em muitas situações clínicas é a única alternativa de garantir concentrações efetivas devida à sua baixa biodisponibilidade oral. Como mais de 60% do aciclovir administrado será eliminado via renal, percebe-se que infusões rápidas condicionem rápida acumulação do composto a nível renal com possibilidade de precipitação. Este risco é aumentado se o fluxo urinário for lento. Assim, na utilização intravenosa de aciclovir recomenda-se a infusão lenta da dose pretendida ao longo de uma a duas horas.[44] Relativamente a vias de administração, a via intravenosa também está associada a maior risco de lesão renal nos inibidores da calcineurina quando comparada com a sua administração entérica.[51]

A nefrotoxicidade associada à anfotericina B depende da formulação utilizada. A molécula em si é anfipática exibindo baixa solubilidade e permeabilidade, levando a baixa biodisponibilidade oral. Novas formulações lipídicas da anfotericina B providenciam excelente solubilização e estabilidade.[55] De todas, as formulações lipossómicas parecem estar associadas a menor nefrotoxicidade. Um estudo de coorte retrospectivo comparou a incidência de nefrotoxicidade com a utilização de complexos lipídicos de anfotericina B, anfotericina B desoxicolato e formulações lipossómicas do mesmo composto. A incidência de lesão renal nos doentes tratados com formulações lipídicas foi de apenas 2.4%, comparativamente a 11.5% dos doentes tratados com complexos lipídicos e 7.2% dos doentes aos quais foi administrada anfotericina B desoxicolato.[69]

C. Prevenção da lesão renal aguda iatrogénica

Um dos principais princípios de prevenção da iatrogenia farmacológica é usar judiciosamente os fármacos e pensar sempre antes de prescrever se o fármaco é realmente indispensável, equacionando alternativas não farmacológicas ou farmacológicas com melhor perfil de efeito-risco. A seguir impõe-se o correcto ajuste de dose no contexto clínico do doente individual.

1. Cálculo da função renal para ajuste farmacológico

O indicador mais utilizado na clínica para a estimativa da função renal é a concentração sérica da creatinina. No entanto, esta é afetada por muitos fatores extra-renais dos quais se destaca a idade, género e massa muscular.[1] Para além disso, existem importantes limitações de calibração associados com a medição da creatinina sérica que podem levar a má-interpretção do seu valor em até 34% dos casos.[70] Estes problemas técnicos podem ser exacerbados pela presença de determinadas substâncias endógenas ou exógenas como a bilirrubina, embora existam já métodos de contornar parcialmente estas limitações.[71] Por tudo isto, muitas das guidelines internacionais, incluindo a KDOQUI, a KDIGO e a *British Renal Association*, recomendem que a concentração de creatinina sérica não seja usada de maneira isolada para prever a função renal.

Várias equações com o intuito de estimar a função renal através da creatinina sérica foram publicadas ao longo dos tempo. Uma das mais conhecidas, a fórmula de Cockcroft –Gault, foi introduzida em 1973 [72]. Apesar de várias décadas de utilização generalizada desta fórmula, a KDIGO não recomenda atualmente o seu uso porque se trata de uma fórmula que foi desenvolvida sem a incorporação de valores standarizados de creatinina.

Em contrapartida, a fórmula desenvolvida pela MDRD[73] em 1999 e reformulada em 2006 e a desenvolvida pela CKD-EPI [74] incorporam métodos standarizados de acordo com as normas internacionais de medição da creatinina sérica e da estimativa da taxa de filtração glomerular. São ambas recomendadas pela KDIGO que alerta que a utilização da fórmula de Cockcroft-Gault em detrimento destas pode levar à sobreestimação da função renal e dosagem incorreta de fármacos.[2]

Analisando a organização dos três estudos que levaram à formulação das três equações referidas, verificamos que o desenho do estudo que levou ao desenvolvimento da equação de Cockcroft-Gault apresenta várias limitações que são ultrapassadas pelas fórmulas mais recentes. Para além da já referida utilização de métodos standarizados de medição da taxa de filtração glomerular e creatinina sérica, a amostra é significativamente maior e mais representativa nos estudos mais recentes (1070 no MDRD e 8254 no CKD-EPI vs 249 na Cockcroft-Gault).

Ainda assim, mesmo as fórmulas mais recentes apresentam as suas limitações. Como o próprio estudo da MDRD alerta, a equação não está validada para todos os subgrupos de doentes, como por exemplo pessoas com mais de 70 anos e doentes com

diabetes mellitus 2 sob insulino-terapia.[73] Ora recordemos que idosos com diabetes mellitus de longa data são um grupo de risco particular de desenvolverem LRA, grupo de doentes para os quais atualmente não existe fórmula standarizada de estimar a função renal através do valor da creatinina sérica isolada. Este mesmo estudo em termos de amostra falha também na validação da equação para indivíduos de origem afro-americana e outras minorias raciais. Já o estudo do CKD-EPI tem limitações semelhantes. Ambas as equações falham no ajuste da taxa de filtração glomerular à área de superfície corporal e, como expectável, nenhuma delas consegue ultrapassar o problema da utilização da creatinina sérica como marcador da função renal (soluto parcialmente secretado e influenciado por vários fatores extra-renais). Adicionalmente, e como limitação crítica, as fórmulas são propostas para estimativa de estadios de doença renal crónica e não para situação de lesão renal aguda, a qual sofre variações rápidas insuficientemente aferidas pelo valor sérico de creatinina. Este aspecto necessita ser lembrado e o seu uso deve ser clinicamente ponderado no ajuste de doses com diferentes janelas de eficácia e risco.

Apresentam-se variáveis limitantes das fórmulas de estimativa de função renal baseadas no valor de creatinina sérica na tabela abaixo.

FATOR	EFEITO NA CREATININA SÉRICA	COMENTÁRIO
Demográficos		
Idade	Diminui	Por diminuição da massa muscular
Sexo feminino	Diminui	Por menor massa muscular
Etnia		
Afro-americanos	Aumenta	Maior massa muscular
Hispânicos e Asiáticos	Diminui	
Habitus Corporal		
Musculado	Aumenta	Aumento massa muscular
Amputação, mal-nutrição, caquexia	Diminui	Diminuição da massa muscular e diminuição do intake proteico
Obesidade	Não modifica	
Dieta		
Vegetariano	Diminui	Menor intake proteico
Ingestão de carnes cozinhadas	Aumenta	

transitoriamente		
Medicações e substâncias endógenas		
Cimetidina, trimetopim, probenecid e diuréticos poupadores de potássio	Aumenta	Reduzem a secreção tubular de creatinina
Cetoácidos, ácido ascórbico, glucose, algumas cefalosporinas, Flucitosina, pralina e hemoglobina	Aumenta	Interfere com a medição da creatinina
Bilirrubina e hemoglobina, metamizole, metildopa, etamsilato	Diminui	Interfere com a medição da creatinina

Tabela 6: Fatores influenciadores da creatinina sérica. [70], [75], [76]

Os doentes hepáticos terminais são um grupo com particular dificuldade de aferir corretamente a função renal através das fórmulas conhecidas. Estes podem ter valores estimados de clearance de creatinina falsamente elevados[77] pois:

- 1) São doentes usualmente em caquexia com significativa redução de massa muscular (menor creatinina);
- 2) Evitam compostos proteicos devido à intensificação dos sintomas urémicos (menor creatinina);
- 3) Podem ter produção de creatinina reduzida até metade do normal por alteração da síntese hepática[78];
- 4) Têm aumento da bilirrubinemia o que pode interferir com o doseamento da creatinina

Pela acessibilidade, a creatinina sérica continua a ser utilizada como estimativa da TFG em doentes com doença hepática crónica. Neste contexto, a equação MDRD foi a equação que apresentou maior acurácia, no entanto, apenas 2/3 das estimativas foram próximas do valor real, tornando evidente a urgência em desenvolver métodos mais fiáveis de estimativa da função renal.[79] Embora alguns autores alertem que a medição fiável da TFG nestes doentes se deva basear em marcadores de filtração como o iotalamato e a inulina[80], as sociedades internacionais de renome na nefrologia não adiantam nenhuma indicação clara para a sua utilização, algo que devido à logística da administração de substâncias exógenas e à ausência de ensaios clínicos é apenas uma indicação académica.

Mesmo com todas as limitações, as equações de estimativa da taxa de filtração glomerular, particularmente a equação da MDRD, continuam a ser recomendadas para dosagem de fármacos enquanto se desenvolvem métodos práticos mais correlacionáveis com a taxa de filtração glomerular.[2], [81] Não obstante, são vários os estudos que

comprovam que a diferença entre a taxa de filtração estimada pela referida equação e a taxa de filtração aferida por radionucleotídeos é estaticamente significativa. Um estudo revelou que numa amostra de indivíduos, o método baseado em radionucleotídeos identificou uma prevalência de 40.5% de pessoas com TFG<60ml/min/1.73m² enquanto a estimativa com base na equação MDRD apenas identificou 25.5%. A equação de MDRD sobreestimou a TFG em média 10.8ml/min/m², sendo que o maior viés se verificou no grupo de doentes com TFG real entre 30 e 60ml/min/m². [82]

A grande maioria dos estudos existentes utilizam a equação da MDRD como equação de comparação com métodos standarizados de calcular a filtração glomerular. Ainda assim, múltiplos estudos já se debruçaram sobre a equação da CKD-EPI. Estudos comparativos das equações revelaram que a taxa de filtração média estimada utilizando a equação da CKD-EPI é superior à obtida com a utilização da equação da MDRD, sendo que esta última deteta mais frequentemente doentes com TFG inferior a 60mL/min/m² especialmente em doentes com diabetes, hipertensão e doença cardiovascular. [83], [84] Em subgrupos específicos, nomeadamente doentes transplantados renais, a equação CKD-EPI não mostrou benefícios em relação à equação MDRD, mesmo em estadios precoces de doença renal crónica. [85], [86]

Não obstante à menor deteção de doentes com TFG inferior a 60ml/min/m², a maioria dos estudos europeus, norte-americanos e canadianos revelaram menor viés associado à utilização da equação da CKD-EPI quando comparada à utilização da equação da MDRD, especialmente em doentes com TFG consideradas não diminuídas (>60ml/min/m²). Em todos os estadios da doença renal crónica a fórmula da CKD-EPI mostrou acurácia e precisão ligeiramente superiores, o que leva a que a KDIGO a recomende para estimativa da função renal. [2]

A cistatina é um composto produzido endogenamente de forma estável e não influenciada por condições renais, catabolismo muscular ou fatores dietéticos. É livremente filtrado a nível glomerular e sofre alguma reabsorção tubular proximal sofrendo metabolização local, não regressando ao soro. [1], [87] Devido ao facto de a massa muscular não interferir na sua concentração sérica, foi sugerido como marcador endogéneo ideal da taxa de filtração glomerular. [88] Apesar destas vantagens, a idade parece ser fator independente de alteração da cistatina sérica. [89] Vários estudos mostraram que a variação da creatinina independentemente da função renal é significativamente superior do que a variação da cistatina. [87], [90] Um destes [87] revelou que num grupo de doentes que apresentaram lesão renal aguda, 56,2% tinham, inicialmente, aumentos de creatinina não diagnósticos de LRA (alguns valores borderline),

no entanto, tinham já aumentos significativos da cistatina sérica. Assim se detém que a cistatina C é um marcador mais sensível de disfunção renal precoce. Também em doentes com doença renal crónica este estudo demonstrou a vantagem da utilização da cistatina C uma vez que os valores séricos se correlacionam melhor com a verdadeira TFG, particularmente em estadios precoces de lesão renal crónica. Assim, a KDIGO recomenda a sua medição em doentes com TFG estimada entre 45–59 que não tenham outros marcadores de dano renal caso a confirmação da presença de doença renal seja imperativa.[2]

Assim, em título de resumo a KDIGO recomenda que se utilize uma das equações de estimativa da função renal para rastreio de dano renal, sendo que em doentes que se pretenda documentar a presença de doença renal crónica se deva dar preferência à CKD-EPI. A cistatina C pode ser utilizada em situações particulares de incerteza de diagnóstico. Esta instituição desencoraja os profissionais para a utilização da creatinina sérica isolada como estimativa da função renal e, mesmo utilizando as equações, alerta os profissionais de saúde para as limitações destas estimativas, estando sempre cientes dos fatores que possam interferir com a estimativa.

Esta discussão não dispensa o seguinte alerta: a estimativa da função renal é um indicador inicial útil para aferição de doentes em risco de iatrogenia farmacológica, mas o respectivo ajuste de dose necessita integrar a situação clínica, a rápida evolução da função renal nas situações de lesão renal aguda e o perfil de eficácia terapêutica e segurança do fármaco em causa.

a) Prevenção de iatrogenia farmacológica e importância dos sistemas eletrónicos de cálculo da função renal

Tendo em conta que parte considerável dos clínicos utiliza o valor isolado da creatinina sérica como marcador de função renal por ser mais prático e rápido, começa a surgir uma nova corrente de pensamento que afirma que seria vantajoso a implementação de alertas eletrónicos para o risco de lesão renal. Um dos primeiros sistemas de alerta eletrónico foi implementado na Irlanda do Norte: um algoritmo standarizado para a definição de LRA foi integrado no *Regional Laboratory System*. Este algoritmo identifica doentes com lesão renal aguda, segundo as definições da AKIN, e cria um *E-alert*. Este alerta potencia o reconhecimento de dano renal e conduz a investigações etiológicas mais precoces.[91]

Depois desta iniciativa, muitos outros sistemas foram sugeridos e alguns implementados. Vários estudos já demonstraram a sua capacidade em detetar episódios

de lesão renal aguda de maneira rápida, eficaz e económica. Numa unidade de cuidados intensivos na Bélgica, a implementação destes sistemas aumentou o número de intervenções terapêuticas atempadas nos doentes com lesão renal [92] assim como aumentou a proporção de doentes que recuperou a sua função renal em 8h em casos de LRA não severa. No entanto, não teve qualquer impacto na resolução de episódios de dano renal severo, não interferiu com a necessidade de TSR, não diminuiu o tempo de estadia na unidade, nem alterou a mortalidade. Há ainda que fazer a ressalva que neste caso a maioria dos alertas electrónicos (9 em cada 10) teve por base o débito urinário e não a creatinina sérica, levando-nos a questionar a utilidade dos e-alert baseados no valor da creatinina.

O *Royal Derby Hospital*, um hospital britânico, verificou redução estatisticamente significativa da mortalidade a 30 dias dos seus doentes após introdução do sistema de alerta electrónico baseado na creatinina sérica (de 23.7% para 19.%), no entanto, este sistema foi implementado como parte de uma gama de variadas intervenções educacionais dos clínicos, tornando difícil atribuir esta alteração de prognóstico ao unicamente ao sistema em si.[93]

Ainda assim, a maioria apenas verificou que estes sistemas de alerta electrónico são um método de identificar facilmente doentes com lesão renal aguda, embora não tenham conseguido comprovar se tal facto modificou significativamente a abordagem do clínico e o prognóstico do doente.[94] Um estudo randomizado duplamente cego conduzido no Hospital da Universidade da Pensilvânia demonstrou ausência de benefício na implementação destes sistemas. Não houve diferença entre o grupo de doentes no qual foi implementado o aviso electrónico em termos de mortalidade a 7 dias, necessidade de terapia de substituição renal ou estadia hospital em comparação com o grupo que seguiu o método convencional de deteção de LRA.[95]

Esta incapacidade da implementação de sistemas de alerta electrónicos alterar o prognóstico em termos de morbi-mortalidade na população com lesão renal aguda é perceptível. Em primeiro lugar, não se trata de um sistema que permita evitar o surgimento de dano renal, identificando doentes em risco, mas sim detetar uma lesão em ocorrência. Em segundo lugar, como algoritmo electrónico que é, está dependente de uma base de dados abrangente e, assim, doentes sem valores prévios de creatinina podem ser mal-interpretados como tendo função renal quando já houve variação significativa da creatinina basal.[93]

Com um desenho bastante distinto dos sistemas electrónicos até então implementados, surge um sistema desenvolvido em 2014 no *Cincinnati Children's Hospital Medical Center*. Neste um grupo de investigadores desenvolveu um novo e completo painel de alerta electrónico com o intuito de predizer o risco de desenvolver LRA. Esta ferramenta é única na medida em que se foca essencialmente na predição do risco de LRA baseado na exposição a nefrotoxinas, diferindo dos prévios esforços em criar sistemas de alerta de LRA quando esta já tinha acontecido. Como se trata de um sistema que conta com muitas variáveis é de relativa difícil implementação. Para além disso, trata-se de um painel adaptado à população pediátrica e não existem ainda dados em termos de eficácia desta implementação mesmo nesta subpopulação.[96] Aguardam-se neste sentido resultados desta implementação de modo a orientar esforços futuros.

2. Prevenção de iatrogenia farmacológica na DRC e selecção de fármacos

Tendo em conta que o grupo de doentes com maior risco para LRA é o dos doentes renais crónicos, torna-se importante abordar o correcto manuseio de complicações inerentes à doença renal crónica, identificando fármacos menos nefrotóxicos passíveis de serem utilizados em detrimento de drogas mais lesivas.

Antes de abordarmos algumas complicações em particular, convém fazer um apontamento sobre a utilização de fármacos que interferem com o eixo renina-angiotensina-aldosterona e o risco de hipercaliémia nos doentes com DRC. Estes doentes já se encontram em maior risco de referida complicações uma vez que têm massa renal reduzida, logo, menos nefrónios para auxiliar na clearance do potássio. A isto se alia a utilização dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e o antagonistas do receptores da angiotensina, os pilares farmacológicos da doença renal crónica. Sabe-se que a hipercaliémia pode ocorrer em mais de 7% dos doentes renais crónicos e é um marcador independente de risco de morbimortalidade.[97] Parece não haver vantagem em combinar vários agentes interferentes no eixo da aldosterona no âmbito da protecção renal e prevenção da hiperfiltração glomerular. Assim, dever-se-á evitar estas combinações nos doentes com DRC porque para além de não terem benefício, aumentam o risco de LRA e de hipercaliémia.[5]

Particularizam-se situações comuns de risco de iatrogenia farmacológica com elevada relevância na prática clínica.

a) Tratamento da *diabetes mellitus* na doença renal crónica

A diabetes é a causa major de DRC e uma condição co-morbida comum. Apesar do controlo glicémico poder atrasar a progressão da lesão renal, a DRC complica o manuseio farmacológico da diabetes.[5] O uso da metformina, uma biguanida e fármaco de primeira linha no manuseio da DM tipo 2, é limitado pelo risco de acumulação do composto e pelo risco aumentado de acidose láctica.[98] Um estudo recente (2015) avaliou a utilização de metformina em diabéticos com doentes com doença renal crónica em estadio terminal e conclui que a sua mortalidade foi significativamente superior (53%) à dos doentes em que esta não foi prescrita (41%). Apesar disso, contrariamente ao expectável, não se verificou maior incidência de acidose láctica e a evolução da doença renal para a necessidade de TSR foi, inclusivamente, inferior. Ainda assim, a maior mortalidade associada a este grupo, levou à corrente contra-indicação da metformina em doentes com DRC estadio 5.[99]

Segundo um estudo, a doença renal crónica estadio 3 ou superior é comum em doentes com DM tipo 2 sob metformina, afetando cerca de 31.4% desta população.[100] Nestes doentes, pensa-se que os benefícios cardiovasculares da utilização da metformina suplementem os riscos e este fármaco poderá ser continuado em estadios de IR 3 e 4 desde que assegurada a monitorização apertada do doente e da sua TFG.[5] Embora controverso, muitas guidelines, incluindo as da KDIGO, atualmente sugerem a utilização da metformina até uma TFG de 30ml/min/1.73m² na dose 1 grama por dia, desde que o doente se encontre com função renal estabilizada e tenha um plano de descontinuação terapêutico e de assistência médica no caso de doença intercorrente significativa.[101], [102] A segurança relativa dos restantes antidiabéticos orais encontra-se sintetizada na tabela abaixo.[103]

FÁRMACO	SEGURANÇA/POSSIBILIDADE DE UTILIZAÇÃO
Sulfonilureias de segunda geração de curta duração de ação (glicizida)	Seguras (sem necessidade de ajuste), ainda assim usar com algum cuidado a partir de TFG inferiores a 30ml/min/1.73m ² [104], [105]
Sulfonilureias de longa duração de ação (gliburida)	Maior risco de hipoglicemia Evitar na DRC avançada[106]
Thiazolidinediones (rosiglitazone)	Sem necessidade de ajuste à função renal Uso limitado em doentes com DRC terminal devido à retenção hídrica significativa

	Existem casos descritos de LRA por nefrite intersticial associada ao uso de rosiglitazona em doentes com DRC [107]	
Glinidas (nateglinida e repaglinida)	<p>Nateglinida contra-indicada se doente se apresenta com TFG<60ml/min/1.73m² mas pode ser utilizada em doentes em hemodiálise [108]</p> <p>Repaglinida é segura em doentes com DRC, sendo apenas aconselhável o ajuste de dose se DRC estadio 4 ou superior [109]</p>	
Inibidores de alfa glucosidase	<p>Ajuste de dose na DRC</p> <p>Especial cuidado se TFG <25ml/min/1.73m² [110]</p>	
Inibidores da DPP-4 (sitagliptina)	<p>Tão eficaz e seguro como glipizida [111]</p> <p>Necessário ajuste de dose se TFG <30ml/min/1.73m² [112]</p>	
Inibidores da DPP-4 (linagliptina)	<p>Segura</p> <p>Sem necessidade de ajuste de dose</p> <p>Leva a redução da albuminúria independentemente do nível de controlo glicémico [113]</p>	
Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) (Dapaglifozina)	<p>A maioria dos estudos revelou pequenas reduções da função renal em doentes com função renal normal ou DRC ligeira seguidas de retorno do valor da creatinina sérica ao valor basal[114], [115]</p> <p>Em contrapartida, um estudo em doentes com TFG entre 30-59ml/min/1.73m² demonstrou reduções progressivas da função renal [116]</p>	

Tabela 7: Segurança relativa dos antidiabéticos orais na doença renal crónica.

b) Tratamento da dor na doença renal crónica

A dor é um sintoma comum nos doentes com DRC. A prevalência média de dor nos doentes com DRC terminal parece variar entre 47%-70%.[117], [118] Uma abordagem standarizada da dor nestes doentes pode ser desafiante na medida em que muitos dos fármacos necessitam de ajuste da dose perante a existência de lesão renal ou

podem mesmo estar contra-indicados. Ainda assim, a utilização do princípio de escalagem terapêutica pode ser utilizado, sendo que a escala terapêutica adaptada a este subgrupo de doentes se encontra esquematizada em baixo.[119]

Severidade	Opções farmacológicas para doentes sem DRC	Considerações especiais para doentes com DRC
Dor ligeira (Scores de 1 a 3/10)	Não opióides + adjuvantes (acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, AINES)	<u>Primeira linha:</u> Acetaminofeno p.o a cada 6/6h (em vez de 4/4h) <u>Se necessário utilização de AINES:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ASA 650mg 4/4 a 6/6h • AINES de curta duração de acção • Considerar sulindac ou salsalate • Evitar uso concomitante de fármacos que alterem a hemodinâmica renal
Dor Moderada (Score de 4 a 6/10)	Não opióides+adjuvantes+/- opióides (codeína, dihidrocodeína, tramadol, hidrocodona)	Tramadol pode ser considerado porque é considerado não nefrotóxico Opióides levam a acumulação de metabolitos tóxicos nos doentes com DRC, considerar ajuste de dose.
Dor severa (Scores de 7 a 10/10)	Não opióides+adjuvantes+opióides (fentanil, morfina, hidromorfona, metadona, oxicodona)	Fentanil ou metadona podem ser escolhas aceitáveis (redução da dose e frequência podem ser aconselhados)

Tabela 8: Escalada terapêutica da dor nos doentes com doença renal crónica. [119]

Dos fármacos não opióides o paracetamol e o ácido acetilsalicílico são consideradas opções de utilização segura em doentes com DRC estadio 4 e 5, sem efeitos adversos na progressão da doença. [120] Há mais de 2 décadas, a National Kidney Foundation recomendou o acetaminofeno como analgésico não narcótico de excelência em doentes com DRC e dor ligeira a moderada.[121] Este, apesar de associado a um bom perfil de risco renal, pode, raramente, ocasionar LRA.[122] Dentre os AINEs, a aspirina foi aquela que demonstrou menor risco de redução da TFG[121] em

doentes com DRC embora o risco de exacerbarem o declínio da função renal não deva ser menosprezado.[122] Um estudo[123] que avaliou o risco de progressão da DRC associada à utilização de diversos anti-inflamatórios não esteróides demonstrou que o uso destes fármacos em doses baixas regulares não está associado a maior risco de declínio da função renal, no entanto, sob doses altas estes doentes têm risco 26% superior de sofrerem progressão da deterioração da sua função renal. Verificou também que o risco de agravamento da função renal se associa não só com doses diárias altas mas também com a dose cumulativa utilizada e que não há diferença de risco entre diversos tipos AINES (isto é, inibidores não selectivos da COX e inibidores selectivos da COX-2). Vários outros estudos comprovaram estes resultados.[124], [125] Assim, recomenda-se que a utilização de AINEs seja evitada em doentes com DRC e, quando necessária a sua utilização, se opte pelo ácido acetilsalicílico ou outros AINEs de curta duração de ação, se realize um esquema terapêutico curto e se evitem outros compostos que afetem a hemodinâmica glomerular.[2]

O tramadol é considerado um fármaco seguro no manuseio da dor moderada em doentes com DRC ainda que o seu tempo de semi-vida seja aumentado em duas vezes com alterações moderadas da taxa de filtração glomerular, pelo que pode necessitar de ajuste de doses.[126] Apesar da sua relativa segurança não é um fármaco inócuo de riscos. Existem vários casos descritos de crises tónico-clónicas associadas à utilização deste fármaco. Verificou-se que o uso concomitante de álcool, antidepressivos, anti-psicóticos e drogas ilícitas aumentam o risco de crise epilética associada ao tramadol por diminuírem o limiar convulsivante.[127] Pode haver neste contexto risco de LRA de etiologia tóxica por rabdomiólise.[128] O risco de síndrome serotoninérgica também é real e deve ser desencorajado o uso concomitante de outros fármacos que interfiram com a recaptação da serotonina,[129] principalmente em doentes com DRC uma vez que a uremia também é conhecida por diminuir o limiar convulsivante.[130] Nos doentes com DRC terminal a dose máxima não deve exceder os 50mg duas vezes ao dia.[121]

A excreção de opióides, tal como a do tramadol, também depende da função renal. Os efeitos adversos associados à sua utilização são mais comumente observados em doentes com lesão renal e podem confundir-se com sintomas urémicos.[121]

c) Antibioterapia na doença renal crónica

Sabe-se que a doença renal crónica é um estado de imunodeficiência sendo que as infeções são a segunda causa de morte em doentes com doença renal terminal. A

necessidade de utilização de antimicrobianos é frequente e esta é uma das classes de fármacos mais frequentemente associadas a lesão renal aguda.

Apesar de serem dos fármacos mais frequentemente associados a nefrite intersticial, a maioria dos beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas e carbapenemos) podem ser usadas com segurança apesar de serem maioritariamente excretadas via renal por terem índices terapêuticos amplos, embora necessitem, na sua maioria, de ajuste à função renal para evitar neurotoxicidade (excepto ceftriaxone e nafcilina).[131], [132] Existem vários casos descritos de neurotoxicidade associada às mais variadas classes de beta-lactâmicos ainda que se tenham ajustado doses. Estes casos de neurotoxicidade variam desde simples neuropatias periféricas transitórias a encefalopatias graves e persistentes.[133]–[135] Estes dados levantam preocupação sobre a segurança da sua utilização em doentes com DRC, pois, embora não contraindiquem a sua utilização por deterioração renal que é o tema desta revisão, não deixam de ser um assunto importante de segurança.

Existe um risco significativo, embora pequeno, de LRA associada à utilização de fluoroquinolonas e esse risco é aditivo se utilizado concomitantemente inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.[136] Em contrapartida, segundo um novo estudo, o risco de LRA duplica com a utilização desta classe de fármacos.[136] De todas, a moxifloxacina é a única que não necessita de ajuste de dose em doentes com DRC.[5] Uma das principais infeções dos doentes com DRC é a infeção urinária, principalmente se doente diabético ou com doença poliquística renal[137], no entanto, existem poucos artigos que se debruçam sobre o tema do correto manuseio destas infeções nos doentes renais. As quinolonas são o pilar do tratamento de muitas infeções urinárias, principalmente superiores, no entanto, a única fluoroquinolona que não requer ajuste de dose não deve ser utilizada para tratamento de infeções urinárias por atingir baixas concentrações neste sistema.[137] Sulfametoxazol-trimetropim também é usado comumente neste tipo de situações infecciosas e já foi considerado fármaco de primeira linha. [129] Como já constatamos no decurso desta revisão, este fármaco pode levar a aumentos da creatinina sérica sem que exista lesão renal real por inibir a secreção tubular da creatinina. Este efeito poderá estar exacerbado em doentes com redução da TFG.[138] Este é um fármaco que deve sofrer redução da dose para metade em doentes com DRC estadio 4 e progressiva redução da dose caso o doente se encontre em estadio terminal.[139] Tendo em conta que o risco de deterioração da função renal se associa muitas vezes a dosagem e posologias incorretas, em seguida apresenta-se uma tabela com a posologia ajustada à função renal de algumas classes antibióticas que considero relevantes (será de ressaltar que as seguintes orientações foram

desenvolvidas tendo em conta a TFG estimada com a equação de Cockcroft-Gault, equação cujas limitações já foram discutidas).[140]

Fármaco	Dose comumente recomendada	Dose ajustada à função renal
Amoxicilina (Amoxicilina-ácido clavulânico segue princípios de redução de dose idênticos)	250 a 1000mg PO de 8/8h	TFG entre 10 e 30ml/min/1.73m ² : Mesma dose 2x/dia TFG<10 ml/min/1.73m ² : Mesma dose 1x/dia
Anfotericina B lipossômica	3mg/kg IV 1x/dia	Sem ajuste de dose
Ampicilina/sulbactam	1.5 a 3g IV 6/6h	TFG entre 30 e 50ml/min/1.73m ² : Mesma dose de 8/8h TFG entre 15 e 29ml/min/1.73m ² : Mesma dose de 12/12h TFG inferior a 15 ml/min/1.73m ² : Mesma dose 1x/dia
Cefepime	1g IV de 6/6h	TFG entre 30 e 50ml/min/1.73m ² : Mesma dose de 8/8h TFG entre 10 e 29ml/min/1.73m ² : Mesma dose de 12/12h TFG inferior a 10 ml/min/1.73m ² : Mesma dose 1x/dia
Cefotaxima (Cefoxitina segue redução de dose idêntica)	1-2g IV de 8/8h	TFG entre 10 e 50ml/min/1.73m ² : Mesma dose de 12/12h TFG inferior a 10 ml/min/1.73m ² : Mesma dose 1x/dia
Ceftriaxone	1g IV 1x/dia	Sem necessidade de ajuste
Ciprofloxacina	250-750mg PO de 12/12h	TFG inferior a 30 ml/min/1.73m ² : Mesma dose 1x/dia
Claritromicina	0.5-1g PO de 12/12h	TFG inferior a 30 ml/min/1.73m ² : Redução para 50% da dose
Clindamicina	150-450mg PO de 8/8h 600mg IV de 8/8h	Sem necessidade de ajuste.
Doxiciclina	100mg PO/IV de 12/12h	Sem necessidade de ajuste.
Ertapenem	1g IV 1x/dia	TFG inferior a 30 ml/min/1.73m ² :

		500mg IV 1x/dia
Metronidazole	500mg PO/IV de 8/8h	TFG inferior a 10 ml/min/1.73m ² ou doença hepática severa: Considerar redução da dose para metade
Moxifloxacina	400mg PO/IV 1x/dia	Sem necessidade de ajuste.
Penicilina G	2-4MU IV de 4/4h	TFG entre 10 e 50ml/min/1.73m ² : 75% da dose segundo mesmos intervalos TFG inferior a 10 ml/min/1.73m ² : 2-4MU IV de 8/8h
Rifampicina	Tuberculose: 10mg/kg (600mg) PO 1x/dia Endocardite associada a válvulas protésicas: 300mg PO/IV 1x/dia	Sem necessidade de ajuste.
Vancomicina	125mg PO de 6/6h	Sem necessidade de ajuste.

Tabela 9: Ajustes de dose à função renal de antibióticos de comum utilização.[140]

3. Dosagem adequada de fármacos com potencial nefrotóxico

A KDIGO recomenda que na administração de fármacos nefrotóxicos, especialmente em doentes com deterioração crónica da função renal, se tenha em consideração os seguintes princípios:[2]

- 1) Integridade da função renal (clearance de creatinina ou TFG estimada);
- 2) Integridade do metabolismo hepático (outras vias de clearance farmacológica);
- 3) Estabelecimento da dose de carga com identificação de alterações do volume de distribuição;
- 4) Estabelecer dose de manutenção/Necessidade de reduzir dose de manutenção ou aumentar o interval de dose;
- 5) Verificar interações farmacológicas;
- 6) Decidir se é ou não adequado monitorizar níveis séricos do fármaco administrado.

a) Clearance de substâncias

Sabe-se que nas situações de DRC não é apenas a clearance renal que está alterada. Em modelos de ratos com alteração crónica da função renal, vários estudos demonstraram redução de expressão proteica e da atividade de vários citocromos, como CYP2C11 e CYP3A2.[141] Sabe-se, inclusivamente, que a a atividade hepática das

formas CYP3A poderá estar reduzida em até 60%. [142] Recordemos que uma destas formas (CYP3A4) corresponde à enzima de fase 1 mais abundante a nível intestinal e hepático, sendo responsável pela metabolização de cerca de 50% dos fármacos mais comumente utilizados. [143] No entanto, estudos mais recentes utilizando o midazolam, um fármaco caracteristicamente metabolizado pelo referido citocromo, provou não haver diferenças no tempo de semi-vida do fármaco mesmo em doentes com DRC terminal, logo, a doença renal, neste caso específico, não afectaria a clearance extra-renal de substâncias. [144]

Estudos mais recentes comprovaram também alteração da expressão e atividade de várias proteínas de transporte de fármacos, não só a nível hepático como também intestinal. Assim, a biodisponibilidade oral de determinados compostos pode estar também alterada. [145], [146], [147]

b) Volume de distribuição

A uremia e a hipoalbuminemia alteram o volume de distribuição (V_d) dos fármacos. Esta alteração assume particular relevância se o V_d desse composto for caracteristicamente baixo (recordemos que fármacos com V_d baixo (ex: algumas antibióticos e fenitoína) são aqueles que se distribuem no espaço vascular). [51] Sabendo que a dose de carga de determinado fármaco é influenciada pela concentração plasmática que pretendemos obter e pelo V_d , percebe-se assim que quando este último diminui, a dose de carga utilizada em condições habituais pode ser excessiva. Regra geral, encontraremos a informação de que a dose de carga em doentes com DRC, independentemente do seu nível de função renal, deve ser semelhantes à dos doentes sem DRC com o objetivo de atingir rapidamente doses terapêuticas. [148] Esta consideração geral não implica que não se avalie o doente no que diz respeito a circunstâncias que diminuam o volume de distribuição (uremia) do fármaco ou o aumentem e se façam os respetivos ajustes quando utilizamos fármacos com reduzido V_d . Tomemos como exemplo os aminoglicosídeos. São uma classe de compostos hidrofílicos que se distribuem maioritariamente pelo espaço extracelular cujo V_d pode estar diminuído em doentes com função renal alterada. [149] Tendo isto em conta, faz sentido a corrente de pensamento que incentiva a redução da dose de carga no uso desta classe antibiótica em doentes com DRC. Em contrapartida, como são hidrofílicos, o seu V_d está aumentado em doentes edematosos. [51] Estudos demonstraram que o efeito antimicrobiano dos aminoglicosídeos é bactericida logo, dependente, em grande parte, do atingimento precoce de altas concentrações nos tecidos. Assim, a redução da dose de

carga pode comprometer o seu efeito antimicrobiano, especialmente em doentes edematosados nos quais até se pode justificar aumento de dose.[150]

Compostos urémicos podem ligar-se a receptores dos digitálicos favorecendo fenómenos de toxicidade. A afinidade deste compostos pelo receptores dos digitálicos é de tal forma reconhecida que correntes sugerem que a cardiomiopatia urémica poderá ser uma expressão de intoxicação digitálica endógena.[151] Assim, a Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) recomenda a redução quer da dose de carga quer da dose de manutenção destes fármacos em doentes com DRC avançada.[51] Considerações semelhantes faz sobre a utilização de opiáceos em doentes urémicos.

c) Ligação proteica

Em termos de ligação proteica, é importante não esquecer que a extensão de ligação depende da acidez-basicidade do composto: compostos ácidos ligam-se em grande extensão às proteínas. Pelo contrário, existem fármacos com ligação apenas residual às proteínas séricas: a maioria dos aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina e canamicina) sofrem este tipo de ligação e estroptomicina liga-se em 35%.[152] Estas considerações são importantes porque apenas a fração livre da substância é farmacologicamente ativa.[153] Assim, condições que alterem a ligação de fármacos predominantemente básicos às proteínas alteram a sua concentração plasmática. As toxinas urémicas, que se ligam avidamente às proteínas plasmáticas, causam distúrbios severos da ligação proteica dos fármacos.[154], [155] Embora estudos anteriores revelem que nem sempre estas alterações sejam previsíveis nos doentes com DRC[156], um estudo mais recente chegou à conclusão que a função alterada da albumina sérica nos doentes com DRC é proporcional à quantidade de toxinas urémicas e ao estadio da doença renal.[157] Para além disso, este estudo também avança que o *output* urinário está relacionado com a atividade da albumina sérica: doentes com DRC terminal oligoanúricos apresentam menor atividade da albumina sérica do que doentes com débito urinário preservado. Estas noções são de extrema importância principalmente na utilização de drogas com índices terapêuticos estreitos.

d) Tempo de semi-vida

Considerar o tempo de semi-vida é mais importante em fármacos em que não utilizamos doses de carga, uma vez que é através do conhecimento do tempo de eliminação de 50% da dose administrada que conseguimos aferir o tempo que vamos necessitar até que o fármaco atinja doses plasmáticas estáveis (designada *steady-state concentration*). Normalmente para atingir esta fase de equilíbrio farmacológico são

necessárias quatro semi-vidas.[158] O tempo de semi-vida de um fármaco depende diretamente do volume de distribuição e indiretamente da clearance desse fármaco.[159] Assim se percebe que na presença de lesão renal o tempo de semi-vida de um fármaco possa estar alterado. Caso a alteração do tempo de semi-vida se deva essencialmente a uma alteração do volume de distribuição do fármaco, deveremos alterar a dose de carga. Pelo contrário, caso se deva essencialmente a uma diminuição da clearance, devemos diminuir a dose de manutenção.[160]

e) Intervalos de administração de doses

Tomando mais uma vez os aminoglicosídeos como exemplo, e enfatizando algo que foi já dito nesta dissertação, demonstrou-se que a administração múltipla diária de pequenas doses de aminoglicosídeos está associada a maior risco de nefrotoxicidade do que administração única de alta dose.[161], [162] Ressalve-se que este risco de maior nefrotoxicidade com dosagens múltiplas é verdade para doentes com alterações crónicas da função renal mas também para indivíduos com função renal normal.[163] No entanto, esta associação da nefrotoxicidade a múltiplas administrações diárias do fármaco não foi igual para todos os aminoglicosídeos: a nefrotoxicidade induzida pela amicacina não foi significativamente dependente da frequência de dosagem.[163]

f) Monitorização terapêutica de doses

A KDIGO recomenda que se efectue a medição das concentrações séricas dos fármacos sempre que possível, especialmente se utilizados fármacos com índices terapêuticos estreitos como vancomicina e aminoglicosídeos. No entanto, não existem ensaios de medição de dose para vários fármacos com potencial de toxicidade, quer renal quer sistémica. Nestes casos, a mesma instituição recomenda que o clínico se baseie nos princípios de farmacodinâmica e farmacocinética apresentados em cima para pautar as suas decisões. [164]

4. Medidas preventivas gerais/não farmacológicas de nefrotoxicidade

No contexto da prevenção da lesão renal aguda iatrogénica devemo-nos questionar:

- 1) É absolutamente necessário utilizar o fármaco?
- 2) Há alternativas eficazes?
- 3) O doente tem fatores de risco para o desenvolvimento de LRA?
- 4) O doente tem alterações crónicas da função renal?
- 5) A clearance extra-hepática do fármaco está afetada?

- 6) Há condições que alterem a farmacodinâmica do composto? Qual o estado volémico do doente?
- 7) É necessário ajustar doses?
- 8) É necessário monitorizar os níveis séricos do fármaco utilizado?
- 9) Qual a melhor estratégia de acompanhamento do doente?

Embora caía fora do âmbito desta tese, as medidas preventivas de LRA não farmacológicas foram melhor estudadas no âmbito da nefropatia de contraste. Ainda assim, é útil abordá-las porque a ADQI sugere que possivelmente as mesmas estratégias sejam úteis na prevenção de outras formas de LRA.[165]

A expansão de volume é útil previamente à administração de nefrotoxinas por dois motivos: bloqueia os efeitos vasoconstritores de algumas destas e atenua os efeitos diretos de substâncias sobre as células epiteliais tubulares.[166] Prevê-se que esta atenuação do efeito tóxico tubular se deva ao facto da expansão de volume inibir a reabsorção proximal de sal e água, diminuindo assim o tempo de contacto das nefrotoxinas com os túbulos.[167] A administração de volume reveste-se de especial importância na circunstância de depleção de volume, daí ser extremamente necessário corrigir a volemia.

No caso concreto da nefropatia de contraste, a administração de volume continua a ser a medida preventiva mais importante.[38] A hidratação pode dar-se com bicarbonato de sódio ou solução salina isotónica. Embora a administração de bicarbonato se tenha mostrado efetiva na redução do risco de nefropatia e houvesse a presunção da sua superioridade relativamente à solução salina, uma metanálise demonstrou que a sua administração não altera o prognóstico dos doentes.[168]

5. Medidas preventivas farmacológicas de nefrotoxicidade

Em seguida apresentam-se várias estratégias farmacológicas estudadas na prevenção primária da lesão renal aguda. A ADQI ressalva que no contexto clínico nenhuma delas demonstrou conclusivamente proteger contra a lesão renal iatrogénica. Ainda assim, nalguns dos casos há evidência suficiente para tecer algumas considerações.

b) Manitol

Dados sobre o papel do manitol na prevenção de LRA são divergentes. Um estudo de 2012 que avaliou o efeito do manitol no fluxo urinário, extração renal de O₂ e débito cardíaco após cirurgia cardíaca complicada (todos doentes que necessitaram de um ou dois agentes inotrópicos e que tinham risco acrescido de LRA pré-renal) demonstrou que a utilização de manitol neste âmbito resulta num aumento de 12% no fluxo arterial renal com diminuição de 13% da resistência renal vascular, sem afectar o débito cardíaco. Assim, o manitol aumenta a relação fluxo renal/débito cardíaco, no entanto, não proporciona diferenças significativas na extração de oxigénio pelo parênquima renal.[172] Estes achados devem-se ao facto de o manitol ser um expansor volume intravascular que se pensa aumentar a libertação intrarenal de prostaglandinas.[173] Apesar desta indução de vasodilatação renal, o aumento de 61% do fluxo urinário registado no estudo acima referido pode não ter impacto no suprimento de O₂ à medula renal. Isto porque a medula recebe apenas 6% do fluxo arterial renal e como se verificou no estudo, o aumento do fluxo arterial renal não se acompanha de aumento da extração de oxigénio. Não devemos ainda esquecer que o manitol pode ser nefrotóxico por si só por induzir apoptose das células endoteliais em altas doses. [174], [175]

Assim, o uso de manitol na LRA pode ser mais deletério que benéfico. Uma meta-análise recente conclui que o uso de manitol não oferece benefícios adicionais em comparação com a correcta hidratação nos doentes com LRA ou risco de tal.[176]

c) Agentes natriuréticos (ANP, BNP, urodilatina)

Relativamente aos agentes natriuréticos há fortes evidências da ausência de benefício na utilização do peptídeo natriurético atrial nos doentes com lesão renal aguda.[177]–[179] O benefício da administração de todos os outros agentes da mesma classe mantém-se algo incerto. Apesar de alguns estudos terem demonstrado que os níveis circulantes de BNP se relacionam directamente com a prevenção de Síndrome de Goodpasture e diminuem a progressão da nefropatia diabética em ratos[180], [181] e outros estudos randomizados demonstrarem benefícios na infusão de urodilatina em casos de lesão renal isquémica. [182], [183], faltam estudos de maior significância estatística para que se possa chegar a alguma conclusão credível.

d) Vasodilatadores

Relativamente aos agonistas da dopamina, duas metanálises concordam que

a sua utilização com o intuito de diminuir o risco de LRA ou no seu manuseio deve ser desaconselhada.[184], [185] Especificamente no que diz respeito ao uso de agonistas da dopamina no pré-operatório de cirurgia cardíaca e à redução dos eventos de LRA, as metanálises existentes são discordantes. Embora ambas concordem em afirmar que a sua utilização resulta numa redução significativa dos episódios de LRA[186], são necessários mais ensaios clínicos randomizados para concluir se há ou não alteração na necessidade de TSR e mortalidade.

Em relação à utilização de agonistas da adenosina, não se conseguem fazer recomendações de tão alto grau. Existem estudos randomizados sobre o assunto que demonstram o seu benefício[187], [188], no entanto, a seleção dos doentes pode estar a ocasionar viés uma vez que alguns dos doentes do grupo de controlo não tinham sido adequadamente hidratados. Desde então não existem ensaios com significância estatística para se poder desenvolver protocolos de actuação.

Os antagonistas do receptor da endotelina foram estudado nas últimas duas décadas como fármacos com potencial de diminuir o risco de nefrotoxicidade isquémica uma vez que se provou reduzirem a acumulação de cálcio intratubular nas fases precoces de isquemia.[189] No entanto, nenhum estudo conseguiu comprovar que esta classe de fármacos fosse capaz de prevenir a taxa de declínio renal.[190], [191] Recentemente, foi estudado o potencial benefício da sua utilização nas doenças renais proteinúricas, uma vez que se provou reduzirem a proteinúria.[192] No entanto, uma metanálise recente que avaliou o papel dos antagonistas da endotelina na prevenção da nefropatia diabética, afirma que de facto esta classe de fármacos reduz a albuminúria à custa aumento da incidência de efeitos adversos sérios como eventos cardiovasculares, parecendo os efeitos adversos suplementarem os benéficos.[193]

Relativamente aos inibidores dos canais de cálcio, parecem ter mais benefício na prevenção da DRC em doentes hipertensos do que propriamente na prevenção de LRA. Anteriormente foi dado algum enfoque ao potencial benefício na sua utilização em circunstâncias agudas de declínio da função renal[194], [195], no entanto, esta hipótese foi posteriormente rejeitada. Em contrapartida, parecem ter sim um papel na prevenção da progressão da lesão renal crónica em indivíduos hipertensos[196] mas não mais do que os inibidores do sistema renina angiotensina, não havendo benefício adicional na combinação de um BCC à monoterapia com um IECA ou ARA.[197]

A principal aplicação dos análogos das prostaglandinas é na prevenção de nefropatia de contraste. Uma metanálise recente demonstrou haver uma redução

estatisticamente significativa na incidência de nefropatia de contraste quando utilizada esta classe de fármacos em doentes sujeitos a angiografia coronária, afirmando que esta classe de fármacos, nomeadamente o Iloprost, poderão ser uma alternativa segura às atuais armas na prevenção de nefropatia de contraste.[198]

e) Anti-oxidantes

Da classe dos anti-oxidantes, a N-acetilcisteína é a que merece maior destaque por várias metanálises terem já demonstrado redução da incidência de nefropatia de contraste com o seu uso.[199]–[201] No entanto, focaram o facto de a utilização da NAC não reduzir a necessidade de TSR ou a mortalidade comparativamente ao placebo. Para além disso, um estudo comprovou que a sua utilização se associa a uma redução da concentração sérica de creatinina não acompanhada de redução dos níveis de cistatina, assim o papel da NAC pode não estar directamente relacionado com aumento da filtração glomerular mas com alteração do metabolismo da creatinina.[202] Devido às evidências discordantes, uma meta-análise de 2013 debruçou-se sobre o tema, pretendendo unificar as opiniões sobre o benefício da utilização da NAC, tendo concluindo não haver benefício em termos de out-comes para além de alteração do valor de creatinina na utilização deste fármaco como profilaxia da nefropatia de contraste.[203] Assim, estudos randomizados futuros deverão utilizar end-points diferentes em detrimento da concentração de creatinina plasmática.

Em 2001, um novo antioxidante, MESNA, surgiu como fármaco com potencial preventivo na lesão renal aguda isquémica. A utilização deste fármaco foi aprovada pela FDA para profilaxia da cistite hemorrágica causada pela ifosfamida.[204] Existe apenas um ensaio clínico randomizado, marcado pela pequena amostra, que tentou verificar se existe benefício em termos de incidência de nefropatia de contraste definido por alterações de creatinina superior a 0.5mg/dl em comparação com a correcta hidratação.[205] Neste ensaio, 7 dos doentes do grupo placebo desenvolveram nefropatia de contraste contra nenhum doente no grupo da MESNA.

No entanto, a necessidade de um ensaio multicêntrico é evidente.

f) Outros

Dentre os factores de crescimento, o mais consistentemente citado como potencial arma terapêutica nas situações de lesão renal é o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Alterações da expressão de IGF-1 (sub ou

sobreexpressão) foram associadas a função renal alterada.[206], [207] Para além disso, um antigo estudo, demonstrou que administrações de IGF-1 se associam a recuperação mais rápida da função em situações de LRA nefrotóxica induzida por cloreto de mercúrio.[208] Pelo reconhecimento de que o eixo GH-IGF-1 está alterado em alguns casos de DRC,[209] é possível que este constitua um eixo no qual se possa interferir de modo a modificar os outcomes de doentes com DRC (especialmente nefropatia diabética), no entanto, são necessárias evidências relacionadas com o impacto da sua utilização, que, até à data são praticamente inexistentes. O papel do IGF-1 no manuseio da LRA parece ser negligenciável.

Assim, não se demonstrou ainda o benefício consistente de nenhuma das estratégias farmacológicas até então avançadas na prevenção e manuseio da LRA. Para além disso, muitas delas demonstraram ter efeitos deletérios importantes. Assim, a ADQI recomenda que não se utilize nenhum fármaco com este objetivo, com a possível exceção da NAC no manuseio da nefropatia de contraste.[165] Na tabela abaixo sintetizam-se o grau de recomendação e nível de evidência relacionados com algumas das estratégias farmacológicas de prevenção de LRA aqui discutidas.

Fármaco	Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Diuréticos	Recomenda-se a não utilização desta classe de fármacos na prevenção/manuseio da LRA.	A	I
Manitol	Recomenda-se a não utilização desta classe de fármacos na prevenção/manuseio da LRA.	C	II
ANP	Recomenda-se a não utilização desta classe de fármacos na prevenção/manuseio da LRA.	A	I
Agonistas dopamina	de Recomenda-se a não utilização desta classe de fármacos na prevenção/manuseio da LRA.	A	Ib
NAC	Pode ser considerado em doentes de alto risco em conjunto com hidratação na prevenção da nefropatia de contraste.	D	

Tabela 12: Grau de Recomendação e Nível de Evidência das medidas farmacológicas abordadas.

A ADQI recomenda que em estudos futuros se utilizem endpoints clínicos em detrimento dos bioquímicos como morte ou desenvolvimento de insuficiência renal persistente. Para além disso, devido aos potenciais efeitos de muitos fármacos sob a concentração de creatinina, um marcador independente de função renal como a cistatina C deve ser utilizado para se estabelecer um *endpoint* bioquímico.

Assim, depois de todas estas considerações, é possível reconhecer que é fulcral reconhecer os mecanismos de nefrotoxicidade dos fármacos de uso comum, identificar fatores de risco de desenvolvimento de LRA que possam predizer o risco, adequar a dosagem farmacológica ao doente, dependendo da sua idade, sexo, peso, estado de hidratação e comorbilidades, e investir na prevenção não farmacológica da LRA, nomeadamente no que diz respeito à repleção de volume, uma vez que não parecem haver fármacos que possam auxiliar o clínico nesta prevenção e, assim que instalada uma lesão renal aguda, não há definitivamente fármacos efetivos na sua reversão. Por tudo isto, pela incidência crescente de LRA iatrogénica e pelo influência de um episódio de lesão renal aguda na morbimortalidade a longo prazo, considero esta revisão de extrema importância na consciencialização de futuros clínicos.

III. Conclusão

A investigação no sentido de encontrar um marcador mais sensível de lesão renal aguda é de extrema importância, assim como a identificação de marcadores bioquímicos de predição de risco de lesão renal. São necessários mais estudos com desenho de ensaios clínicos randomizados com amostras estatisticamente significativas relativos ao tema “prevenção de lesão renal aguda iatrogénica” que incluam resultados intermédios (dias de internamento; necessidade de re-hospitalização; doença renal crónica) e não apenas outcomes terminais (mortalidade e terapia de substituição renal).

IV. Referências Bibliográficas

- [1] T. R. Harrison, Ed., *Harrison's principles of internal medicine*, 4., 6., 8., 11. Aufl. ff. New York: McGraw-Hill, 1962.
- [2] J. Kasper, "KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury." 2012.
- [3] S. G. Coca, R. Yalavarthy, J. Concato, and C. R. Parikh, "Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review," *Kidney Int.*, vol. 73, no. 9, pp. 1008–1016, May 2008.
- [4] D. P. Basile, M. D. Anderson, and T. A. Sutton, "Pathophysiology of Acute Kidney Injury," in *Comprehensive Physiology*, R. Terjung, Ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2012.
- [5] L.-A. Wagner, A. L. Tata, and J. C. Fink, "Patient Safety Issues in CKD: Core Curriculum 2015," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 66, no. 1, pp. 159–169, Jul. 2015.
- [6] A. A. House, M. Haapio, J. Lassus, R. Bellomo, and C. Ronco, "Therapeutic Strategies for Heart Failure in Cardiorenal Syndromes," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 56, no. 4, pp. 759–773, Oct. 2010.
- [7] J. J. De Waele, I. De Laet, A. W. Kirkpatrick, and E. Hoste, "Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 57, no. 1, pp. 159–169, Jan. 2011.
- [8] J. H. Jeong and E. H. Bae, "Hypercalcemia Associated with Acute Kidney Injury and Metabolic Alkalosis," *Electrolytes Blood Press.*, vol. 8, no. 2, p. 92, 2010.
- [9] M. E. De Broe, G. A. Porter, W. M. Bennett, and G. Deray, Eds., *Clinical nephrotoxins: renal injury from drugs and chemicals*, 3. ed. New York: Springer, 2008.
- [10] A. Shirali and G. S. Pazhayattil, "Drug-induced impairment of renal function," *Int. J. Nephrol. Renov. Dis.*, p. 457, Dec. 2014.
- [11] S. Sawhney, A. Marks, N. Fluck, A. Levin, G. Prescott, and C. Black, "Intermediate and Long-term Outcomes of Survivors of Acute Kidney Injury Episodes: A Large Population-Based Cohort Study," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 69, no. 1, pp. 18–28, Jan. 2017.
- [12] K. Janssen van Doorn, "Acute tubulo-interstitial nephritis and renal infarction secondary to ergotamine therapy," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 15, no. 11, pp. 1877–1879, Nov. 2000.
- [13] F. Babar, J. N. Posner, and E. A. Obah, "Hydralazine-induced pauci-immune glomerulonephritis: intriguing case series with misleading diagnoses," *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*, vol. 6, no. 2, p. 30632, Jan. 2016.
- [14] O. S. Onay, H. S. Erçoban, U. S. Bayrakci, E. Melek, N. Cengiz, and E. Baskin, "Acute, Reversible Nonoliguric Renal Failure in Two Children Associated With Analgesic-Antipyretic Drugs:," *Pediatr. Emerg. Care*, vol. 25, no. 4, pp. 263–266, Apr. 2009.
- [15] I. Dona and Barrionuevo, "Trends in Hypersensitivity Drug Reactions: More drugs, More Response Patterns, More Heterogeneity," *J Investig Allergol Clin Immunol*, vol. Vol. 24, no. 3, pp. 143–153.
- [16] A. Whelton, "Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications," *Am. J. Med.*, vol. 106, no. 5B, p. 13S–24S, May 1999.
- [17] T. N. Dzeka, R. Townley, and J. M. O. Arnold, "Effects of enalaprilat on vasoconstriction to norepinephrine: role of prostaglandins," *Cardiovasc. Res.*, vol. 59, no. 1, pp. 250–256, Jul. 2003.
- [18] K. Wolf, H. Castrop, A. Hartner, M. Goppelt-Strube, K. F. Hilgers, and A. Kurtz, "Inhibition of the Renin-Angiotensin System Upregulates Cyclooxygenase-2 Expression in the Macula Densa," *Hypertension*, vol. 34, no. 3, pp. 503–507, Sep. 1999.
- [19] M. Rosner, "Drug-associated acute kidney injury in the intensive care unit." .
- [20] V. Schneider, L. E. Levesque, B. Zhang, T. Hutchinson, and J. M. Brophy, "Association of

- Selective and Conventional Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs with Acute Renal Failure: A Population-based, Nested Case-Control Analysis," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 164, no. 9, pp. 881–889, Sep. 2006.
- [21] Hassan, "What Is The 'Safest' Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs?," *Am. Med. J.*, vol. 3, no. 2, pp. 115–123, Feb. 2012.
- [22] Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), "K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease," *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 43, no. 5 Suppl 1, pp. S1-290, May 2004.
- [23] M. D. Colombo, R. Perego, and G. Bellia, "Cyclosporine-Associated Nephrotoxicity," *Open J. Nephrol.*, vol. 03, no. 03, pp. 168–180, 2013.
- [24] S. Lamas, "Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors," *Kidney Int.*, vol. 68, no. 2, pp. 898–907, Aug. 2005.
- [25] G. Klintmalm, J. Säwe, O. Ringdén, C. von Bahr, and A. Magnusson, "Cyclosporine plasma levels in renal transplant patients. Association with renal toxicity and allograft rejection," *Transplantation*, vol. 39, no. 2, pp. 132–137, Feb. 1985.
- [26] R. Kandaswamy, A. Humar, V. Casingal, K. J. Gillingham, H. Ibrahim, and A. J. Matas, "Stable Kidney Function in the Second Decade After Kidney Transplantation While on Cyclosporine-Based Immunosuppression:," *Transplantation*, vol. 83, no. 6, pp. 722–726, Mar. 2007.
- [27] K. Takamoto, M. Kawada, T. Usui, M. Ishizuka, and D. Ikeda, "Aminoglycoside antibiotics reduce glucose reabsorption in kidney through down-regulation of SGLT1," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 308, no. 4, pp. 866–871, Sep. 2003.
- [28] C. Elliott, "Gentamicin effects on urinary electrolyte excretion in healthy subjects," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 67, no. 1, pp. 16–21, Jan. 2000.
- [29] R. A. Ghiculescu and P. A. Kubler, "Aminoglycoside-Associated Fanconi Syndrome," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 48, no. 6, pp. e89–e93, Dec. 2006.
- [30] M. A. Perazella and G. S. Markowitz, "Bisphosphonate nephrotoxicity," *Kidney Int.*, vol. 74, no. 11, pp. 1385–1393, Dec. 2008.
- [31] A. Sobhonslidsuk *et al.*, "Nucleotide Analogue-Related Proximal Renal Tubular Dysfunction during Long-Term Treatment of Chronic Hepatitis B: A Cross-Sectional Study," *Gastroenterol. Res. Pract.*, vol. 2016, pp. 1–7, 2016.
- [32] J. E. Galpin *et al.*, "Acute interstitial nephritis due to methicillin," *Am. J. Med.*, vol. 65, no. 5, pp. 756–765, Nov. 1978.
- [33] J. R. Bailey, S. A. Trott, and J. T. Philbrick, "Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis," *Am. J. Nephrol.*, vol. 12, no. 4, pp. 271–273, 1992.
- [34] C. Persico, A. Rocchi, A. Edefonti, G. P. Milani, M. B. Mazzoni, and E. F. Fossali, "The acute interstitial nephritis induced by azithromycin," *Clin. Kidney J.*, vol. 4, no. 3, pp. 218–218, Jun. 2011.
- [35] A. B. Magil, H. S. Ballon, E. C. Cameron, and A. Rae, "Acute interstitial nephritis associated with thiazide diuretics. Clinical and pathologic observations in three cases," *Am. J. Med.*, vol. 69, no. 6, pp. 939–943, Dec. 1980.
- [36] W. R. McGowan and S. E. Vermillion, "Acute interstitial nephritis related to cimetidine therapy," *Gastroenterology*, vol. 79, no. 4, pp. 746–749, Oct. 1980.
- [37] K. Sampathkumar, R. Ramalingam, A. Prabakar, and A. Abraham, "Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors," *Indian J. Nephrol.*, vol. 23, no. 4, p. 304, 2013.
- [38] V. Gupta, S. Nayak, A. Nandwani, and A. Rastogi, "Acute interstitial nephritis and drug rash with secondary to Linezolid," *Indian J. Nephrol.*, vol. 22, no. 5, p. 367, 2012.
- [39] M. Tadic *et al.*, "Acute interstitial nephritis due to mesalazine. Case Report," *Nephrology*, vol. 10, no. 2, pp. 103–105, Apr. 2005.
- [40] Letícia Schwerz Weinert *et al.*, "LOSARTAN-INDUCED ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS," Brasil, 2007.
- [41] M. A. G. J. ten Dam, L. B. Hilbrands, and J. F. M. Wetzels, "Nephrotic syndrome induced by

- pamidronate," *Med. Oncol.*, vol. 28, no. 4, pp. 1196–1200, Dec. 2011.
- [42] R. Hirschberg, "Renal complications from bisphosphonate treatment:," *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*, vol. 6, no. 3, pp. 342–347, Sep. 2012.
- [43] Y. M. Barri *et al.*, "Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate," *Kidney Int.*, vol. 65, no. 2, pp. 634–641, Feb. 2004.
- [44] R. Fleischer and M. Johnson, "Acyclovir Nephrotoxicity: A Case Report Highlighting the Importance of Prevention, Detection, and Treatment of Acyclovir-Induced Nephropathy," *Case Rep. Med.*, vol. 2010, pp. 1–3, 2010.
- [45] M. A. Perazella, "Crystal-induced acute renal failure," *Am. J. Med.*, vol. 106, no. 4, pp. 459–465, Apr. 1999.
- [46] D. Brigden, A. E. Rosling, and N. C. Woods, "Renal function after acyclovir intravenous injection," *Am. J. Med.*, vol. 73, no. 1, pp. 182–185, Jul. 1982.
- [47] Z. L. Al-Nouri, J. A. Reese, D. R. Terrell, S. K. Vesely, and J. N. George, "Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports," *Blood*, vol. 125, no. 4, pp. 616–618, Jan. 2015.
- [48] A. Zakarija, "Clopidogrel-Associated TTP: An Update of Pharmacovigilance Efforts Conducted by Independent Researchers, Pharmaceutical Suppliers, and the Food and Drug Administration," *Stroke*, vol. 35, no. 2, pp. 533–537, Feb. 2004.
- [49] K. Tada *et al.*, "Clopidogrel-induced Thrombotic Microangiopathy in a Patient with Hypocomplementemia," *Intern. Med.*, vol. 55, no. 8, pp. 969–973, 2016.
- [50] S. R. Steinhubl, "Incidence and Clinical Course of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Due to Ticlopidine Following Coronary Stenting," *JAMA*, vol. 281, no. 9, p. 806, Mar. 1999.
- [51] Joseph Dasta, Stuart Goldstein, Thomas Golper, and Miet Schetz, "Preventing/Minimizing iatrogenic acute kidney injury." .
- [52] Vedamurthy Adhiyaman, Muhammad Asghar, Anthony Oke, and Anthony D White, "Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs," *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 94, no. 10, pp. 512–514, 2001.
- [53] F. E. de Jongh *et al.*, "Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients," *Br. J. Cancer*, vol. 88, no. 8, pp. 1199–1206, Apr. 2003.
- [54] M. Nematbakhsh, S. Ebrahimian, M. Toyserkani, F. Eshraghi-Jazi, A. Talebi, and F. Ashrafi, "Gender Difference in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in a Rat Model: Greater Intensity of Damage in Male Than Female," *Nephro-Urol. Mon.*, vol. 5, no. 3, pp. 818–21, Jun. 2013.
- [55] R. Laniado-Laborín and M. N. Cabrales-Vargas, "Amphotericin B: side effects and toxicity," *Rev. Iberoam. Micol.*, vol. 26, no. 4, pp. 223–227, Oct. 2009.
- [56] C.-Y. Chen, "Treatment outcomes in patients receiving conventional amphotericin B therapy: a prospective multicentre study in Taiwan," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 57, no. 6, pp. 1181–1188, Apr. 2006.
- [57] P. Singh, D. E. Rifkin, and R. C. Blantz, "Chronic Kidney Disease: An Inherent Risk Factor for Acute Kidney Injury?," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 5, no. 9, pp. 1690–1695, Sep. 2010.
- [58] C. Y. Hsu, J. D. Ordoñez, G. M. Chertow, D. Fan, C. E. McCulloch, and A. S. Go, "The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease," *Kidney Int.*, vol. 74, no. 1, pp. 101–107, Jul. 2008.
- [59] N. Rognant, "Acute kidney injury in patients with chronic liver disease," *World J. Hepatol.*, vol. 7, no. 7, p. 993, 2015.
- [60] M. I. Lucena, R. J. Andrade, M. R. Cabello, R. Hidalgo, J. A. Gonzalez-Correa, and F. Sanchez de la Cuesta, "Aminoglycoside-associated nephrotoxicity in extrahepatic obstructive jaundice," *J. Hepatol.*, vol. 22, no. 2, pp. 189–196, Feb. 1995.
- [61] J. F. P. Oliveira, C. A. Silva, C. D. Barbieri, G. M. Oliveira, D. M. T. Zanetta, and E. A. Burdmann, "Prevalence and Risk Factors for Aminoglycoside Nephrotoxicity in Intensive

- Care Units," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 53, no. 7, pp. 2887–2891, Jul. 2009.
- [62] D. Cappelletty, A. Jablonski, and R. Jung, "Risk Factors for Acute Kidney Injury in Adult Patients Receiving Vancomycin," *Clin. Drug Investig.*, vol. 34, no. 3, pp. 189–193, Mar. 2014.
- [63] K. W. Moon *et al.*, "Risk factors for acute kidney injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with hyperuricaemia," *Rheumatology*, vol. 50, no. 12, pp. 2278–2282, Dec. 2011.
- [64] C. J. Girman *et al.*, "Risk of acute renal failure in patients with Type 2 diabetes mellitus: Acute renal failure in Type 2 diabetes," *Diabet. Med.*, vol. 29, no. 5, pp. 614–621, May 2012.
- [65] F. G. Shahrbaaf, "Drug-induced renal disorders," *Drug-Induc. Ren. Disord.*, no. 3, Jul. 2015.
- [66] W. M. Bennett, "Drug interactions and consequences of sodium restriction," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 65, no. 2 Suppl, p. 678S–681S, Feb. 1997.
- [67] Brian S Decker and Bruce A Molitoris, "Pathogenesis and prevention of aminoglycoside nephrotoxicity and ototoxicity."
- [68] J. M. Prins, G. J. Weverling, R. J. van Ketel, and P. Speelman, "Circadian variations in serum levels and the renal toxicity of aminoglycosides in patients," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 62, no. 1, pp. 106–111, Jul. 1997.
- [69] D. R. Falci, F. B. da Rosa, and A. C. Pasqualotto, "Comparison of nephrotoxicity associated to different lipid formulations of amphotericin B: a real-life study," *Mycoses*, vol. 58, no. 2, pp. 104–112, Feb. 2015.
- [70] H. Finney, D. J. Newman, and C. P. Price, "Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance," *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 37, no. 1, pp. 49–59, Jan. 2000.
- [71] P. K. Nigam, "Bilirubin Interference in Serum Creatinine Estimation by Jaffe's kinetic Method and Its Rectification in Three Different Kits," *Indian J. Clin. Biochem.*, vol. 31, no. 2, pp. 237–239, Apr. 2016.
- [72] D. W. Cockcroft and M. H. Gault, "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine," *Nephron*, vol. 16, no. 1, pp. 31–41, 1976.
- [73] A. S. Levey, J. P. Bosch, J. B. Lewis, T. Greene, N. Rogers, and D. Roth, "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group," *Ann. Intern. Med.*, vol. 130, no. 6, pp. 461–470, Mar. 1999.
- [74] A. S. Levey *et al.*, "A new equation to estimate glomerular filtration rate," *Ann. Intern. Med.*, vol. 150, no. 9, pp. 604–612, May 2009.
- [75] Martin E. Lascano and Emilio D. Poggio, "Kidney Function Assessment by Creatinine-Based Estimation Equations." .
- [76] L. Caregaro *et al.*, "Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis," *Arch. Intern. Med.*, vol. 154, no. 2, pp. 201–205, Jan. 1994.
- [77] D. S. Sherman, D. N. Fish, and I. Teitelbaum, "Assessing renal function in cirrhotic patients: Problems and pitfalls," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 41, no. 2, pp. 269–278, Feb. 2003.
- [78] D. M. Cocchetto, C. Tschanz, and T. D. Bjornsson, "Decreased rate of creatinine production in patients with hepatic disease: implications for estimation of creatinine clearance," *Ther. Drug Monit.*, vol. 5, no. 2, pp. 161–168, Jun. 1983.
- [79] T. A. Gonwa, L. Jennings, M. L. Mai, P. C. Stark, A. S. Levey, and G. B. Klintmalm, "Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: Evaluation of current equations," *Liver Transpl.*, vol. 10, no. 2, pp. 301–309, Feb. 2004.
- [80] Zehra Eren and Gulcin Kantarci, "Assessment of Renal Functions in Patients with Liver Disease: Which One is Correct?," *BANTAO journal*, University Medical School Department of Nephrology, Istanbul, Turkey.
- [81] L. A. Stevens *et al.*, "Comparison of Drug Dosing Recommendations Based on Measured

- GFR and Kidney Function Estimating Equations," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 54, no. 1, pp. 33–42, Jul. 2009.
- [82] A. J. Craig, A. Britten, S. D. Heenan, and A. G. Irwin, "Significant differences when using MDRD for GFR estimation compared to radionuclide measured clearance," *Eur. Radiol.*, vol. 21, no. 10, pp. 2211–2217, Oct. 2011.
- [83] J. L. Cabrerizo García, B. Zalba Etayo, and J. I. Pérez Calvo, "Valor pronóstico del filtrado glomerular en el síndrome coronario agudo: ¿índice de Cockcroft o ecuación MDRD?," *Med. Clínica*, vol. 134, no. 14, pp. 624–629, May 2010.
- [84] G. J. Rosa-Diez, F. Varela, S. Crucelegui, S. L. Algranati, and G. Greloni, "[Comparison between CKD-EPI and MDRD-equations to estimate glomerular filtration rate in chronic kidney disease patients]," *Medicina (Mex.)*, vol. 71, no. 4, pp. 323–330, 2011.
- [85] I. Masson *et al.*, "MDRD Versus CKD-EPI Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Recipients:," *Transplant. J.*, vol. 95, no. 10, pp. 1211–1217, May 2013.
- [86] C. A. Mombelli *et al.*, "Comparison Between CKD-EPI Creatinine and MDRD Equations to Estimate Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Patients," *Transplant. Proc.*, vol. 48, no. 2, pp. 625–630, Mar. 2016.
- [87] M. S. N. Murty, U. Sharma, V. Pandey, and S. Kankare, "Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury," *Indian J. Nephrol.*, vol. 23, no. 3, p. 180, 2013.
- [88] E. Randers, E. J. Erlandsen, O. L. Pedersen, C. Hasling, and H. Danielsen, "Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function," *Clin. Nephrol.*, vol. 54, no. 3, pp. 203–209, Sep. 2000.
- [89] E. L. Knight *et al.*, "Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement," *Kidney Int.*, vol. 65, no. 4, pp. 1416–1421, Apr. 2004.
- [90] V. R. Dharnidharka, C. Kwon, and G. Stevens, "Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 40, no. 2, pp. 221–226, Aug. 2002.
- [91] John Harty, "Prevention and Management of Acute Kidney Injury," *Ulster Med J*, pp. 149–157, 2014.
- [92] K. Colpaert *et al.*, "Impact of real-time electronic alerting of acute kidney injury on therapeutic intervention and progression of RIFLE class*:" *Crit. Care Med.*, vol. 40, no. 4, pp. 1164–1170, Apr. 2012.
- [93] N. M. Selby, "Electronic alerts for acute kidney injury:," *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 22, no. 6, pp. 637–642, Nov. 2013.
- [94] N. Flynn and A. Dawnay, "A simple electronic alert for acute kidney injury," *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 52, no. 2, pp. 206–212, Mar. 2015.
- [95] F. P. Wilson *et al.*, "Automated, electronic alerts for acute kidney injury: a single-blind, parallel-group, randomised controlled trial," *The Lancet*, vol. 385, no. 9981, pp. 1966–1974, May 2015.
- [96] E. S. Kirkendall, W. L. Spires, T. A. Mottes, J. K. Schaffzin, C. Barclay, and S. L. Goldstein, "Development and Performance of Electronic Acute Kidney Injury Triggers to Identify Pediatric Patients at Risk for Nephrotoxic Medication-associated Harm:," *Appl. Clin. Inform.*, vol. 5, no. 2, pp. 313–333, 2014.
- [97] L. M. Einhorn *et al.*, "The Frequency of Hyperkalemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease," *Arch. Intern. Med.*, vol. 169, no. 12, p. 1156, Jun. 2009.
- [98] G. Schernthaner and M. H. Schernthaner-Reiter, "Therapy: Risk of metformin use in patients with T2DM and advanced CKD," *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 11, no. 12, pp. 697–699, Aug. 2015.
- [99] S.-C. Hung *et al.*, "Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study," *Lancet Diabetes*

Endocrinol., vol. 3, no. 8, pp. 605–614, Aug. 2015.

- [100] D. L. Huang, I. B. Abrass, and B. A. Young, “Medication safety and chronic kidney disease in older adults prescribed metformin: a cross-sectional analysis,” *BMC Nephrol.*, vol. 15, no. 1, Dec. 2014.
- [101] S. E. Inzucchi *et al.*, “Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 1, pp. 140–149, Jan. 2015.
- [102] National Institute for Health and Care Excellence, “Type 2 diabetes in adults: management.” Dezembro de-2015.
- [103] A. J. Hahr and M. E. Molitch, “Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease,” *Clin. Diabetes Endocrinol.*, vol. 1, no. 1, Dec. 2015.
- [104] Jeffrey S Berns and Joel D Glickman, “Management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and pre-dialysis chronic kidney disease or end-stage renal disease,” 2016.
- [105] I. Ioannidis, “Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough?,” *World J. Diabetes*, vol. 5, no. 5, p. 651, 2014.
- [106] A. Holstein *et al.*, “Hormonal counterregulation and consecutive glimepiride serum concentrations during severe hypoglycaemia associated with glimepiride therapy,” *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 59, no. 10, pp. 747–754, Dec. 2003.
- [107] R. Abdul Ghani, S. Zainudin, N. A. Kamaruddin, and N. C. T. Kong, “Acute renal failure following the use of rosiglitazone in a chronic kidney disease patient,” *Singapore Med. J.*, vol. 50, no. 1, pp. e32-34, Jan. 2009.
- [108] T Inoue, “Pharmacokinetics of Nateglinide and Its Metabolites in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Renal Failure,” *Clin Nephrol*, pp. 90–95, 2003.
- [109] C. Hasslacher and Multinational Repaglinide Renal Study Group, “Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function,” *Diabetes Care*, vol. 26, no. 3, pp. 886–891, Mar. 2003.
- [110] P. Arnouts *et al.*, “Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 29, no. 7, pp. 1284–1300, Jul. 2014.
- [111] J. C. Arjona Ferreira *et al.*, “Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Renal Insufficiency,” *Diabetes Care*, vol. 36, no. 5, pp. 1067–1073, May 2013.
- [112] A. J. Bergman *et al.*, “Effect of Renal Insufficiency on the Pharmacokinetics of Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor,” *Diabetes Care*, vol. 30, no. 7, pp. 1862–1864, Jul. 2007.
- [113] P.-H. Groop, M. E. Cooper, V. Perkovic, A. Emser, H.-J. Woerle, and M. von Eynatten, “Linagliptin Lowers Albuminuria on Top of Recommended Standard Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Dysfunction,” *Diabetes Care*, vol. 36, no. 11, pp. 3460–3468, Nov. 2013.
- [114] H. J. Lambers Heerspink, D. de Zeeuw, L. Wie, B. Leslie, and J. List, “Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes,” *Diabetes Obes. Metab.*, vol. 15, no. 9, pp. 853–862, Sep. 2013.
- [115] A. Ptaszynska, K. M. Johnsson, S. J. Parikh, T. W. A. de Bruin, A. M. Apanovitch, and J. F. List, “Safety Profile of Dapagliflozin for Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Clinical Studies for Overall Safety and Rare Events,” *Drug Saf.*, vol. 37, no. 10, pp. 815–829, Oct. 2014.
- [116] M. C. Thomas, “Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes,” *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.*, vol. 5, no. 3, pp. 53–61, Jun. 2014.
- [117] F. E. M. Murtagh, J. Addington-Hall, and I. J. Higginson, “The Prevalence of Symptoms in End-Stage Renal Disease: A Systematic Review,” *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 14, no. 1, pp. 82–99, Jan. 2007.

- [118] P. C. T. Pham *et al.*, "Pain prevalence in patients with chronic kidney disease," *Clin. Nephrol.*, vol. 73, no. 4, pp. 294–299, Apr. 2010.
- [119] P.-C. T. Pham, E. Toscano, P.-M. T. Pham, P.-A. T. Pham, S. V. Pham, and P.-T. T. Pham, "Pain management in patients with chronic kidney disease," *Clin. Kidney J.*, vol. 2, no. 2, pp. 111–118, Apr. 2009.
- [120] M. Evans *et al.*, "Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 24, no. 6, pp. 1908–1918, Jun. 2009.
- [121] M. Kurella, W. M. Bennett, and G. M. Chertow, "Analgesia in patients with ESRD: a review of available evidence," *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 42, no. 2, pp. 217–228, Aug. 2003.
- [122] C. M. Ford *et al.*, "Acetaminophen, Aspirin, and Chronic Renal Failure," *N. Engl. J. Med.*, vol. 345, no. 25, pp. 1801–1808, Dec. 2001.
- [123] K. Gooch *et al.*, "NSAID Use and Progression of Chronic Kidney Disease," *Am. J. Med.*, vol. 120, no. 3, p. 280.e1-280.e7, Mar. 2007.
- [124] S. Yarger *et al.*, "PUK4 CUMULATIVE EXPOSURE TO NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDS) AND THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)," *Value Health*, vol. 14, no. 3, pp. A74–A75, May 2011.
- [125] J. Hippisley-Cox and C. Coupland, "Predicting the risk of Chronic Kidney Disease in Men and Women in England and Wales: prospective derivation and external validation of the QKidney®Scores," *BMC Fam. Pract.*, vol. 11, no. 1, Dec. 2010.
- [126] C. R. Lee, D. McTavish, and E. M. Sorkin, "Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states," *Drugs*, vol. 46, no. 2, pp. 313–340, Aug. 1993.
- [127] Reza Boostani and Siavash Derakhshan, "Tramadol induced seizure: A 3-year study," *Caspian J Intern Med*, pp. 484–487, 2012.
- [128] R. Afshari and H. Ghooshkhanehee, "Tramadol overdose induced seizure, dramatic rise of CPK and acute renal failure," *JPMA J. Pak. Med. Assoc.*, vol. 59, no. 3, p. 178, Mar. 2009.
- [129] B. D. Beakley, A. M. Kaye, and A. D. Kaye, "Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review," *Pain Physician*, vol. 18, no. 4, pp. 395–400, Aug. 2015.
- [130] J. S. Gardner *et al.*, "Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population," *Pharmacotherapy*, vol. 20, no. 12, pp. 1423–1431, Dec. 2000.
- [131] Matthew P Doogue and Thomas M Polasek, "Drug Dosing in Renal Disease," *Clin Biochem Rev*, vol. 32, no. 2, pp. 69–73, May 2011.
- [132] J. Sonck, G. Laureys, and D. Verbeelen, "The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 23, no. 3, pp. 966–970, Oct. 2007.
- [133] E. Al, "Dose-Adjusted Beta-Lactam Antibiotic-Induced Encephalopathy in a Patient with End-Stage Renal Impairment: A Case Report," *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.*, 2015.
- [134] E. Kara, O. Z. Sahin, T. Ayaz, S. Yildirim, T. Sahutoglu, and A. Tufekci, "Ertapenem-induced acute reversible peripheral neuropathy in chronic kidney disease: 3 case reports," *Clin. Nephrol.*, vol. 84 (2015), no. 12, pp. 353–357, Dec. 2015.
- [135] M.-J. Wen, C.-C. Sung, T. Chau, and S.-H. Lin, "Acute prolonged neurotoxicity associated with recommended doses of ertapenem in 2 patients with advanced renal failure," *Clin. Nephrol.*, vol. 80, no. 12, pp. 474–478, Dec. 2013.
- [136] S. T. Bird, M. Etminan, J. M. Brophy, A. G. Hartzema, and J. A. C. Delaney, "Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones," *Can. Med. Assoc. J.*, vol. 185, no. 10, pp. E475–E482, Jul. 2013.
- [137] D. N. Gilbert, "Urinary Tract Infections in Patients with Chronic Renal Insufficiency," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 1, no. 2, pp. 327–331, Jan. 2006.
- [138] J. Car, "Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care," *BMJ*, vol. 332, no. 7533, pp. 94–97, Jan. 2006.

- [139] William D. Simmons and Amy M. Hopkins, "UWHC Clinical Directive for Renal Function-Based Dose Adjustments in Adults." .
- [140] Nebraska Medicine-Antimicrobial Stewardship Program, "Renal Dosage Adjustment Guidelines for Antimicrobials." 2012.
- [141] F. A. Leblond, L. Giroux, J. P. Villeneuve, and V. Pichette, "Decreased in vivo metabolism of drugs in chronic renal failure," *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.*, vol. 28, no. 11, pp. 1317–1320, Nov. 2000.
- [142] H. Okabe, M. Hasunuma, and Y. Hashimoto, "The hepatic and intestinal metabolic activities of P450 in rats with surgery- and drug-induced renal dysfunction," *Pharm. Res.*, vol. 20, no. 10, pp. 1591–1594, Oct. 2003.
- [143] S.-F. Zhou, "Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4," *Curr. Drug Metab.*, vol. 9, no. 4, pp. 310–322, May 2008.
- [144] T. D. Nolin *et al.*, "ESRD Impairs Nonrenal Clearance of Fexofenadine but not Midazolam," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 20, no. 10, pp. 2269–2276, Oct. 2009.
- [145] J. Naud, T. D. Nolin, F. A. Leblond, and V. Pichette, "Current Understanding of Drug Disposition in Kidney Disease," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 52, no. S1, p. 10S–22S, Jan. 2012.
- [146] A. W. Dreisbach, "The Influence of Chronic Renal Failure on Drug Metabolism and Transport," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 86, no. 5, pp. 553–556, Nov. 2009.
- [147] H. Sun, L. A. Frassetto, Y. Huang, and L. Z. Benet, "Hepatic Clearance, but Not Gut Availability, of Erythromycin Is Altered in Patients With End-Stage Renal Disease," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 87, no. 4, pp. 465–472, Apr. 2010.
- [148] A. J. Olyaei and J. L. Steffl, "A Quantitative Approach to Drug Dosing in Chronic Kidney Disease," *Blood Purif.*, vol. 31, no. 1–3, pp. 138–145, 2011.
- [149] S. Nayak-Rao, "Aminoglycoside use in renal failure," *Indian J. Nephrol.*, vol. 20, no. 3, p. 121, 2010.
- [150] C. M. Kirkpatrick, S. B. Duffull, and E. J. Begg, "Pharmacokinetics of gentamicin in 957 patients with varying renal function dosed once daily," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 47, no. 6, pp. 637–643, Jun. 1999.
- [151] D. Kennedy, "Uremic Cardiomyopathy--An Endogenous Digitalis Intoxication?: Central Role for the Cardiotonic Steroid Marinobufagenin in the Pathogenesis of Experimental Uremic Cardiomyopathy. Hypertension 47: 488-495, 2006," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 17, no. 6, pp. 1493–1497, Jun. 2006.
- [152] Ralph C. Gordon, Claude Regamey, and William M. M. Kirby, "Serum Protein Binding of the Aminoglycoside Antibiotics," *Antimicrob Agents Chemother*, pp. 214–216, 1972.
- [153] D. Gonzalez, S. Schmidt, and H. Derendorf, "Importance of Relating Efficacy Measures to Unbound Drug Concentrations for Anti-Infective Agents," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 26, no. 2, pp. 274–288, Apr. 2013.
- [154] Y. Tsutsumi, T. Maruyama, A. Takadate, M. Goto, H. Matsunaga, and M. Otagiri, "Interaction between two dicarboxylate endogenous substances, bilirubin and an uremic toxin, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid, on human serum albumin," *Pharm. Res.*, vol. 16, no. 6, pp. 916–923, Jun. 1999.
- [155] T. Saranteas *et al.*, "Ketamine-induced changes in metabolic and endocrine parameters of normal and 2-kidney 1-clip rats:," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 22, no. 11, pp. 875–878, Nov. 2005.
- [156] R. Vanholder, N. Van Landschoot, R. De Smet, A. Schoots, and S. Ringoir, "Drug protein binding in chronic renal failure: evaluation of nine drugs," *Kidney Int.*, vol. 33, no. 5, pp. 996–1004, May 1988.
- [157] S. Klammt *et al.*, "Albumin-binding capacity (ABiC) is reduced in patients with chronic kidney disease along with an accumulation of protein-bound uraemic toxins," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 27, no. 6, pp. 2377–2383, Jun. 2012.
- [158] Shinya Ito, "Pharmacokinetics 101," *Paediatr Child Health*, vol. 16, no. 9, pp. 535–536, Nov. 2011.

- [159] D. J. Greenblatt, "Elimination Half-Life of Drugs: Value and Limitations," *Annu. Rev. Med.*, vol. 36, no. 1, pp. 421–427, Feb. 1985.
- [160] E. J. Begg, *Instant clinical pharmacology*. Oxford, [etc.: Blackwell, 2003.
- [161] K. M. Olsen *et al.*, "Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity," *Crit. Care Med.*, vol. 32, no. 8, pp. 1678–1682, Aug. 2004.
- [162] M. L. Barclay, C. M. J. Kirkpatrick, and E. J. Begg, "Once Daily Aminoglycoside Therapy: Is It Less Toxic Than Multiple Daily Doses and How Should It Be Monitored?," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 36, no. 2, pp. 89–98, 1999.
- [163] W. M. Sweileh, "A prospective comparative study of gentamicin- and amikacin-induced nephrotoxicity in patients with normal baseline renal function," *Fundam. Clin. Pharmacol.*, vol. 23, no. 4, pp. 515–520, Aug. 2009.
- [164] G. R. Matzke *et al.*, "Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)," *Kidney Int.*, vol. 80, no. 11, pp. 1122–1137, Dec. 2011.
- [165] R.T. Noel Gibney, John A. Kellum, Martine Leblanc, Wilfred Lieberthal, and James Tumlin, "Primary Prevention of Acute Renal Failure." Acute Dialysis Quality Initiative.
- [166] P. Susantitaphong and S. Eiam-Ong, "Nonpharmacological Strategies to Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury," *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, pp. 1–12, 2014.
- [167] S. D. Weisbord and P. M. Palevsky, "Prevention of Contrast-Induced Nephropathy with Volume Expansion," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 3, no. 1, pp. 273–280, Jan. 2008.
- [168] B. Zhang, L. Liang, W. Chen, C. Liang, and S. Zhang, "The efficacy of sodium bicarbonate in preventing contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency: a meta-analysis," *BMJ Open*, vol. 5, no. 3, pp. e006989–e006989, Mar. 2015.
- [169] K. M. Ho and B. M. Power, "Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury," *Anaesthesia*, vol. 65, no. 3, pp. 283–293, Mar. 2010.
- [170] Norbert Lameire, Raymond Vanholder, and Win Van Bieser, "Loop Diuretics For Patients with Acute Renal Failure," *JAMA*, vol. 288, no. 20, Nov. 2007.
- [171] E. Imai *et al.*, "Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease," *Clin. Exp. Nephrol.*, vol. 11, no. 1, pp. 41–50, Mar. 2007.
- [172] G. Bragadottir, B. Redfors, and S.-E. Ricksten, "Mannitol increases renal blood flow and maintains filtration fraction and oxygenation in postoperative acute kidney injury: a prospective interventional study," *Crit. Care*, vol. 16, no. 4, p. R159, 2012.
- [173] Tian-Biao Zhou and Zong-Pei Jiang, "Systematic Review of the Role of Mannitol in Renal Diseases," *Am. J. Med. Stud.*, vol. 2, no. 2, pp. 31–33.
- [174] A. M. Malek, G. G. Goss, L. Jiang, S. Izumo, and S. L. Alper, "Mannitol at clinical concentrations activates multiple signaling pathways and induces apoptosis in endothelial cells," *Stroke*, vol. 29, no. 12, pp. 2631–2640, Dec. 1998.
- [175] M. Dickenmann, T. Oettl, and M. J. Mihatsch, "Osmotic Nephrosis: Acute Kidney Injury With Accumulation of Proximal Tubular Lysosomes Due to Administration of Exogenous Solutes," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 51, no. 3, pp. 491–503, Mar. 2008.
- [176] B. Yang *et al.*, "Intravascular Administration of Mannitol for Acute Kidney Injury Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 1, p. e85029, Jan. 2014.
- [177] S. U. Nigwekar, S. D. Navaneethan, C. R. Parikh, and J. K. Hix, "Atrial Natriuretic Peptide for Management of Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 4, no. 2, pp. 261–272, Feb. 2009.
- [178] J. Lewis *et al.*, "Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group," *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 36, no. 4, pp. 767–774, Oct. 2000.

- [179] B. R. Kurnik, R. L. Allgren, F. C. Genter, R. J. Solomon, E. R. Bates, and L. S. Weisberg, "Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy," *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 31, no. 4, pp. 674–680, Apr. 1998.
- [180] T. Suganami *et al.*, "Overexpression of brain natriuretic peptide in mice ameliorates immune-mediated renal injury," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 12, no. 12, pp. 2652–2663, Dec. 2001.
- [181] H. Makino *et al.*, "Transgenic overexpression of brain natriuretic peptide prevents the progression of diabetic nephropathy in mice," *Diabetologia*, vol. 49, no. 10, pp. 2514–2524, Sep. 2006.
- [182] L. Schramm *et al.*, "Effects of urodilatin and diltiazem on renal function in ischemic acute renal failure in the rat," *Am. J. Nephrol.*, vol. 15, no. 5, pp. 418–426, 1995.
- [183] K. Wiebe *et al.*, "Acute renal failure following cardiac surgery is reverted by administration of Urodilatin (INN: Ularitide)," *Eur. J. Med. Res.*, vol. 1, no. 5, pp. 259–265, Feb. 1996.
- [184] P. Marik, "Low-dose dopamine: a systematic review," *Intensive Care Med.*, vol. 28, no. 7, pp. 877–883, Jul. 2002.
- [185] J. A. Kellum and J. M. Decker, "Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis," *Crit. Care Med.*, vol. 29, no. 8, pp. 1526–1531, Aug. 2001.
- [186] O. Goren and I. Matot, "Perioperative acute kidney injury," *Br. J. Anaesth.*, vol. 115, no. suppl 2, pp. ii3–ii14, Dec. 2015.
- [187] C. M. Erley *et al.*, "Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application," *Kidney Int.*, vol. 45, no. 5, pp. 1425–1431, May 1994.
- [188] A. Kolonko, A. Wiecek, and F. Kokot, "The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents," *J. Nephrol.*, vol. 11, no. 3, pp. 151–156, Jun. 1998.
- [189] M. Nobuyuki *et al.*, "Protective effect of a selective endothelin receptor antagonist, BQ-123, in ischemic acute renal failure in rats," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 221, no. 1, pp. 77–83, Oct. 1992.
- [190] L. Chan, A. Chittinandana, J. I. Shapiro, P. F. Shanley, and R. W. Schrier, "Effect of an endothelin-receptor antagonist on ischemic acute renal failure," *Am. J. Physiol.*, vol. 266, no. 1 Pt 2, pp. F135–138, Jan. 1994.
- [191] J. M. Forbes, T. D. Hewitson, G. J. Becker, and C. L. Jones, "Simultaneous blockade of endothelin A and B receptors in ischemic acute renal failure is detrimental to long-term kidney function," *Kidney Int.*, vol. 59, no. 4, pp. 1333–1341, Apr. 2001.
- [192] N. Dhaun *et al.*, "Blood Pressure-Independent Reduction in Proteinuria and Arterial Stiffness After Acute Endothelin-A Receptor Antagonism in Chronic Kidney Disease," *Hypertension*, vol. 54, no. 1, pp. 113–119, Jul. 2009.
- [193] W. Yuan, Y. Li, J. Wang, J. Li, S. Gou, and P. Fu, "Endothelin-receptor antagonists for diabetic nephropathy: A meta-analysis: ER antagonists for DN: a meta-analysis," *Nephrology*, vol. 20, no. 7, pp. 459–466, Jul. 2015.
- [194] R. W. Schrier and T. J. Burke, "Role of calcium-channel blockers in preventing acute and chronic renal injury," *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 18 Suppl 6, pp. S38–43, 1991.
- [195] R. W. Schrier and T. J. Burke, "Calcium-channel blockers in experimental and human acute renal failure," *Adv. Nephrol. Necker Hosp.*, vol. 17, pp. 287–299, 1988.
- [196] X. Li and M. S. Yang, "Effects of T-Type Calcium Channel Blockers on Renal Function and Aldosterone in Patients with Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 10, p. e109834, Oct. 2014.
- [197] R.-S. Huang, Y.-M. Cheng, X.-X. Zeng, S. Kim, and P. Fu, "Renoprotective Effect of the Combination of Renin-angiotensin System Inhibitor and Calcium Channel Blocker in Patients with Hypertension and Chronic Kidney Disease," *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 129,

no. 5, p. 562, 2016.

- [198] H. M. Kassis, K. D. Minsinger, P. A. McCullough, C. A. Block, M. S. Sidhu, and J. R. Brown, "A Review of the Use of Iloprost, A Synthetic Prostacyclin, in the Prevention of Radiocontrast Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography and Intervention: Iloprost use in preventing CIN," *Clin. Cardiol.*, vol. 38, no. 8, pp. 492–498, Aug. 2015.
- [199] R. Birck, S. Krzossok, F. Markowetz, P. Schnülle, F. J. van der Woude, and C. Braun, "Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis," *The Lancet*, vol. 362, no. 9384, pp. 598–603, Aug. 2003.
- [200] D. W. Isenbarger, S. M. Kent, and P. G. O'Malley, "Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy," *Am. J. Cardiol.*, vol. 92, no. 12, pp. 1454–1458, Dec. 2003.
- [201] A. Alonso, J. Lau, B. L. Jaber, A. Weintraub, and M. J. Sarnak, "Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials," *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 43, no. 1, pp. 1–9, Jan. 2004.
- [202] U. Hoffmann, M. Fischereder, B. Krüger, W. Drobnik, and B. K. Krämer, "The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 15, no. 2, pp. 407–410, Feb. 2004.
- [203] D. A. Gonzales *et al.*, "A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity," *BMC Med.*, vol. 5, no. 1, Dec. 2007.
- [204] Food and Drug Administration, "MESNA: Central for Drug Evaluation and Research." 2014.
- [205] U. Ludwig and F. Keller, "Prophylaxis of Contrast-Induced Nephrotoxicity," *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, pp. 1–8, 2014.
- [206] L. A. Bach and L. J. Hale, "Insulin-like Growth Factors and Kidney Disease," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 65, no. 2, pp. 327–336, Feb. 2015.
- [207] S. Teppala, A. Shankar, and C. Sabanayagam, "Association between IGF-1 and chronic kidney disease among US adults," *Clin. Exp. Nephrol.*, vol. 14, no. 5, pp. 440–444, Oct. 2010.
- [208] M. Friedlaender, M. M. Popovtzer, O. Weiss, I. Nefesh, J. Kopolovic, and I. Raz, "Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) enhances recovery from HgCl₂-induced acute renal failure: the effects on renal IGF-1, IGF-1 receptor, and IGF-binding protein-1 mRNA," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 5, no. 10, pp. 1782–1791, Apr. 1995.
- [209] Y. Oh, "The insulin-like growth factor system in chronic kidney disease: Pathophysiology and therapeutic opportunities," *Kidney Res. Clin. Pract.*, vol. 31, no. 1, pp. 26–37, Mar. 2012.