

ANTIMICROBIANOS E DESENVOLVIMENTO DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS EM UTI NEONATAL E PEDIÁTRICA

ANTIMICROBIALS AND DEVELOPMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS HOSPITALIZED IN THE ICU NEONATAL AND PEDIATRIC

CAROLINE EMERICK MOREIRA¹, POLLYANA KÁSSIA DE OLIVEIRA BORGES², SINVALDO BAGLIE^{3*}

1. Farmacêutica, Residente Multiprofissional em Neonatologia, Hospital Universitário Regional Dos Campos Gerais; 2. Professora da Disciplina Epidemiologia do Departamento de Enfermagem e Saúde Pública Universidade Estadual de Ponta Grossa, Doutora em Saúde Coletiva pela Universidade Federal de São Paulo; 3. Professor da Disciplina Farmacologia II do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Ponta Grossa, Doutor em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica pela Universidade Estadual de Campinas.

* Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Uvaranas, Ponta Grossa, Paraná, CEP: 84030-900.
sinvaldobaglie@uepg.br

Recebido em 06/11/2020. Aceito para publicação em 30/11/2020

RESUMO

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação frequente em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), sabe-se que está relacionada a diversos fatores, dentre os quais se inclui a administração de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, incluindo alguns antimicrobianos. Foi realizado um estudo do tipo coorte histórica, com 44 pacientes neonatos e pediátricos internados em uma UTIN e UTIP com o objetivo de analisar a incidência de LRA relacionadas ao uso de antibioticoterapia. Verificou-se que 62,5% fizeram uso de um ou mais ciclos de antibioticoterapia. Entre os pacientes que não desenvolveram LRA, a média de ciclos de antibioticoterapia foi 1,4 ciclos e para os pacientes com LRA, a média de ciclos de tratamento foi 3. Observou-se também que a LRA foi mais frequente no grupo 3 ciclos (80%) e 4 ou mais ciclos (85,71%) ($p = 0,009$). Conclui-se que quanto mais ciclos de antibioticoterapia utilizados, maior a chance de desenvolver LRA.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência renal aguda, neonatal, medicamentos.

ABSTRACT

The Acute Kidney Injury (AKI) is a frequent complication in Intensive Care Unit Neonatal (UCIN) and Pediatric (UCIP), known that is related a lot of factors, between them include the administration of nephrotoxic drugs, including antimicrobials. It was realized a historical cohort study, with 44 records of neonatal and pediatric patient hospitalized on UCIN and UCIP with the objective of analyze the incidence of AKI related to the use of antimicrobial treatment. It was checked between them 62,5% used one or more cycles of antimicrobial treatment, checked yet between them patient did not develop AKI the average antimicrobial treatment cycles was 1,4 and for patient with AKI the average was 3. It was also observed that AKI was most frequent in group with 3 cycles (80%) e 4 or more cycles (85,71%) ($p = 0,009$). Concluded that how match cycles of antimicrobials used more chance of development AKI.

KEYWORDS: Acute kidney injury, neonatal, drugs.

1. INTRODUÇÃO

A Lesão Renal Aguda (LRA) é um fator que contribui para morbidade e mortalidade em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e Pediátrica (UTIP). Sabe-se que pacientes gravemente doentes, tais como: pacientes com cardiopatia congênita, asfíxia perinatal, sepse, parto prematuro e aqueles que receberam oxigenioterapia, estão mais predispostos a desenvolverem LRA¹⁻³. Relata-se ainda como outros fatores a sepse e síndrome do desconforto respiratório^{4,5}.

Não existe um consenso na literatura nas definições de LRA em neonatologia e pediatria, o que dificulta o diagnóstico e pesquisas na área para essa população⁶. Apesar disso, em 2013 um grupo de especialistas publicou o documento intitulado “Doenças Renais: Melhorando Resultados Globais”⁷ e definiram que o diagnóstico da LRA para essas faixas etárias seria feito pelo aumento da creatinina sérica (SCr) ou mudanças na produção de urina. No entanto ao utilizar SCr como biomarcador em recém-nascidos, deve-se levar em consideração que a fisiologia renal neonatal é diferente de outras fases da vida^{1,8}.

Em um estudo avaliando neonatos gravemente doentes, a incidência de LRA variou entre 8 – 24% (tendo como referência uma creatinina superior a 1,5 mg/dL) e a taxa de mortalidade entre 10 e 61%⁷. Outros autores avaliaram pacientes neonatos com extremo baixo peso e demonstrou que estes apresentam maior risco de desenvolver LRA relacionado ao uso de medicamentos nefrotóxicos, isso porque aproximadamente 87% destes receberam pelo menos um medicamento nefrotóxico durante o internamento na UTIN⁹. A idade gestacional e o peso ao nascer também são fatores de risco, uma vez que, quanto menor essas condições, maior será a exposição a medicamentos potencialmente nefrotóxicos e maior a incidência de LRA^{1,10,11}.

Desta forma, o monitoramento rigoroso de LRA em

recém-nascidos é importante, pois, a detecção precoce pode evitar complicações a longo prazo, como hipertensão arterial sistêmica, proteinúria e desenvolvimento de doença renal crônica (DRC)⁵.

Principalmente em recém-nascidos internados em UTIN, o uso de fármacos nefrotóxicos pode desencadear danos renais⁵. Sendo os fármacos mais apontados como nefrotóxicos a gentamicina, vancomicina e indometacina, com incidência de LRA quando administrados de 86%, 25% e 43%, respectivamente¹¹.

Assim, após o diagnóstico, deve-se avaliar a necessidade real dos medicamentos potencialmente nefrotóxicos a serem prescritos e, quando possível, monitorar os níveis séricos desses, além do monitoramento da função renal e, dessa forma, evitar o uso desnecessário ou a LRA¹⁰.

Com base nisso, o presente estudo analisou dados da incidência de LRA ligada ao uso de antimicrobianos em pacientes internados nas UTIN e UTIP de um Hospital Universitário.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo epidemiológico do tipo coorte histórica. Foram coletados dados prontuários dos pacientes admitidos na UTIN e UTIP, entre os meses janeiro a dezembro de 2018, de um Hospital Universitário, localizado na cidade de Ponta Grossa, Paraná, Brasil.

A unidade UTIN é composta de 6 leitos e recebe pacientes entre 0 e 28 dias. A UTIP por 4 leitos e está disponível para pacientes entre 29 dias e 12 anos, que necessitem de cuidados intensivos.

Foram incluídos na pesquisa todos os dados de pacientes admitidos nas unidades e período anteriormente citados. Sendo excluídos aqueles pacientes para os quais durante todo o período do internamento realizou-se uma ou nenhuma dosagem de SCr. Assim, o presente estudo analisou dados de prontuários de 44 pacientes.

Tabela 1. Classificação da LRA Neonatal conforme KDIGO (Doenças Renais: Melhorando os Resultados Globais) definições de LRA

Nível	Creatinina Sérica (SCr)
0	Nenhuma alteração na creatinina sérica ou aumento < 0,3 mg/dL
1	Aumento da SCr $\geq 0,3$ mg/dL comparativamente a dosagem anterior dentro de um período de 48 h ou aumento da SCr $\geq 1,5$ entre 1,9 vezes a SCr referência* em 7 dias
2	Aumento da SCr ≥ 2 entre 2,9 vezes a SCr referência*
3	Aumento SCr ≥ 3 vezes a SCr referência* ou SCr $\geq 2,5$ mg/dL* ou recebimento de diálise

Fonte: Versão Adaptada de NADA; BONACHEA; ASKENAZI 2017. **Legenda:** *Referência SCr significa menor dosagem de SCr para o paciente analisado durante o período analisado.

Referente aos dados analisados, as informações clínicas e demográficas incluíram: data de nascimento, data de internamento, data de alta, sexo, motivo do internamento, peso, idade gestacional,

desenvolvimento de sepse durante o internamento, antimicrobianos utilizados bem a duração do tratamento, presença de doença hipertensiva e dados maternos acerca da idade, realização de pré-natal, tipo de parto e classificação de risco da gestação.

Os resultados de exames laboratoriais (dosagem de creatinina sérica e culturas em geral) foram obtidos por meio de busca ativa nos prontuários eletrônicos. A classificação do desenvolvimento da lesão renal aguda foi baseada na classificação de KDIGO (Tabela 1). Os dados foram planilhados no programa Excel® versão 2013.

Posteriormente, os dados foram analisados no pacote estatístico Stata, versão 12. A normalidade dos dados foi testada com os testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram descritas em frequência absoluta e percentual. Já as variáveis numéricas foram apresentadas em medidas de tendência central e variabilidade. Em análise de associação, as variáveis categóricas foram testadas com o teste qui-quadrado de Pearson ou Fischer. Já as diferenças entre as variáveis numéricas foram testadas com o teste não paramétrico de Wilcoxon. Ainda, os sujeitos foram agrupados em categorias de uso dos antimicrobianos e, para estas categorias, foram calculadas as razões de chances (OR) de desenvolvimento de LRA. Considerou-se significativos os valores do teste estatísticos de $p < 0,05$.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa com o número CAAE 12201519.5.0000.0105.

3. RESULTADOS

Nos 44 prontuários incluídos no estudo, verificou-se que 68% dos pacientes eram do sexo masculino e 32% femininos. Os pacientes foram classificados nos níveis de LRA segundo critérios de KDIGO, conforme a Tabela 1. Destes, metade teve algum grau de LRA. (Figura 1).

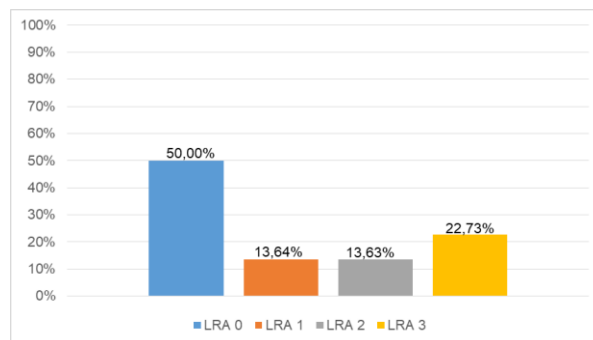


Figura 1. Porcentagem de LRA segundo a classificação de KDIGO.

Entre os prontuários analisados observou-se que a maioria dos dados de pacientes estavam no período neonatal quando internados na UTI (61,4%). Os dados de pacientes pediátricos totalizaram em 17 (38,6%). Entre os dados de pacientes neonatos, 63% desenvolveram LRA durante o internamento,

comparativamente entre os dados de pediátricos a incidência foi de 29,4% ($p = 0,062$).

Entre os dados de pacientes neonatos, a distribuição percentual nos três níveis de LRA foi muito parecida: 22, 18 e 22% para lesões tipo 1, 2 e 3, respectivamente. Para os dados dos pacientes pediátricos não houve pacientes com LRA 1 e 23,5% desenvolveram a condição mais grave de LRA. Entretanto, não houve associação estatística entre o nível de LRA e a faixa etária dos pacientes ($p = 0,060$), (Figura 2).

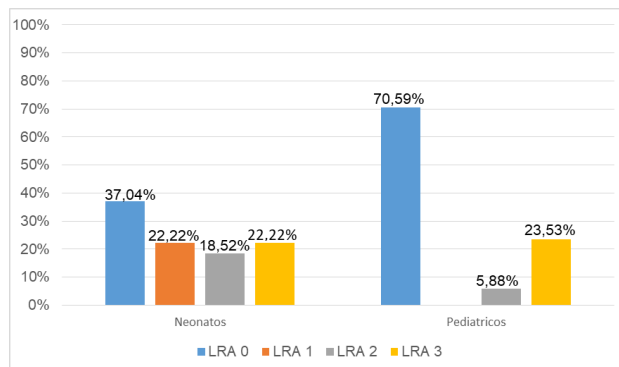


Figura 2. Porcentagem de LRA segundo critério de KDIGO e faixa etária dos pacientes.

Segundo a faixa etária, observou-se que as três causas mais frequentes de internamentos para os neonatos foram: anóxia neonatal (38,5%), prematuridade associado a desconforto respiratório (15,4%) e sepse (11,5%). Já entre os pediátricos houve 17,6% casos de sepse, 11,8% desconforto respiratório e 11,8% casos de pneumonia.

O critério sepse foi avaliado para os dados de pacientes neonatos e pediátricos, sendo que 34,09% haviam internado por esse motivo ou desenvolveram o quadro durante o internamento. Quando se comparou casos de sepse e não-sepse e lesão renal (sim ou não), a frequência de LRA mostrou-se elevada entre os diagnosticados com quadro séptico, quando comparado aos que não tiveram sepse (67% vs 33%). No entanto, nessa distribuição, não houve significância estatística ($p = 0,112$). Ao analisar detalhadamente as categorias de LRA entre os dados de pacientes com e sem sepse, 47% dos pacientes estudados com sepse apresentaram LRA 3 na classificação de KDIGO, já entre os sem sepse 59% não desenvolveram LRA ($p = 0,05$) (Figura 3).

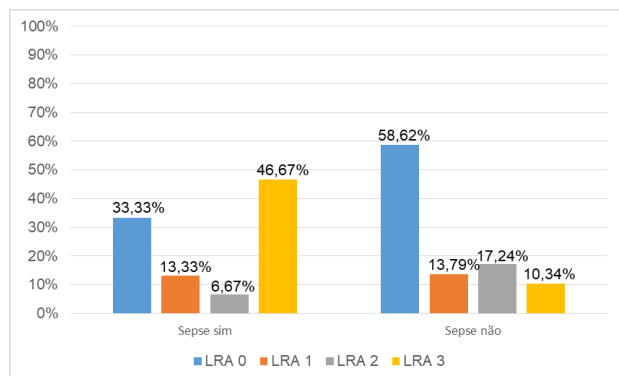


Figura 3. Porcentagem de pacientes com LRA segundo classificação de KDIGO e desenvolvimento de sepse.

Em relação aos desfechos da internação entre todos os pacientes nas UTIN e UTIP, verificou-se que 41% receberam alta da UTI por cura, 36% óbito e 26% foram transferidos de unidade impossibilitando saber o desfecho final. O desfecho óbito foi mais frequente entre os pacientes neonatos que nos pediátricos (41% vs 29%) ($p=0,000$). Figura 4. Os dados de óbitos específicos não foram analisados.

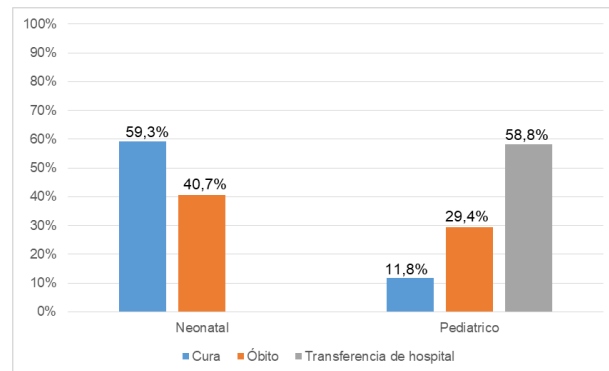


Figura 4. Porcentagem de desfecho da lesão renal aguda (cura, óbito ou transferência) de pacientes neonatos e pediátricos.

A frequência percentual de óbitos entre os pacientes com algum tipo de LRA, em ambas as faixas etárias, foi próxima de 50% (52,9% para neonatos e 40% para pediátricos). Contudo, não houve associação entre os desfechos, tanto em neonatos quanto em pediátricos ($p = 0,093$ e $0,578$, respectivamente).

Os dados de identificação de micro-organismos foram possíveis em apenas 25% dos pacientes. Essa identificação ocorreu na maioria dos pacientes com sepse ($n=7$; 63%). Entre os pacientes com LRA não houve identificação do micro-organismo em 68% dos casos.

Em relação a antibioticoterapia, os principais antimicrobianos utilizados foram: ampicilina, gentamicina, amicacina, oxacilina, metronidazol, cefepima, ceftriaxona, meropeném, vancomicina, anfotericina, fluconazol, benzilpenicilina benzatina e sulfametoxazol associado a trimetoprima.

Dos dados de pacientes analisados, apenas 4 não fizeram uso de nenhum antimicrobiano durante todo o internamento. Nos que foi empregada a antibioticoterapia, 62,5% usaram mais de um ciclo de tratamento. Entre os que fizeram mais de 1 ciclo de tratamento, 82,7% fizeram entre 1 e 3 ciclos. Em resumo, a distribuição do uso de antibióticos se deu da seguinte forma: 9% nenhum ciclo, 34% um ciclo, 41% dois a três ciclos e 16% mais de quatro ciclos.

Entre os pacientes que não desenvolveram LRA, a média de ciclos de antibioticoterapia foi de 1,4 ciclos ($DP=1,0$), o máximo de ciclos para esse grupo foi 4. Já para os pacientes que desenvolveram LRA a média e mediana de ciclos de antibióticos foram iguais a 3 ($DP = 1,97$). Neste grupo houve pacientes utilizando até 10 ciclos de antibiótico pela longa permanência. Essa distribuição foi estatisticamente significativa ($p = 0,0005$) (Figura 5).

Ao analisar os dados dos pacientes segundo a distribuição dos ciclos de antibioticoterapia sem levar

em consideração o desenvolvimento de LRA, foi possível verificar que na faixa etária dos neonatos, a média e medianas dos ciclos foram 2,6 e 2, respectivamente.

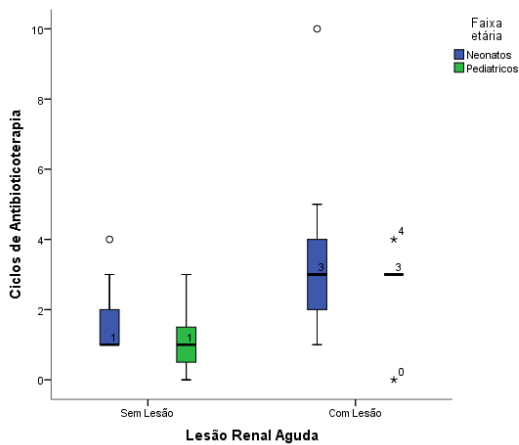


Figura 5: Ciclos de antibioticoterapia em pacientes internados em UTIN e UTIP, segundo a ocorrência de lesão renal aguda e a faixa etária. Legenda: $\bar{}$ = desvio padrão; \circ = pacientes neonatos discrepantes em relação ao uso de antibioticoterapia; - = mediana; * = pacientes pediátricos discrepantes em relação ao uso de antibioticoterapia.

Já para os pacientes pediátricos essas medidas foram 1,5 e 1 ciclo, respectivamente. Observou-se uma significância estatística ($p = 0,038$).

Analisou-se também, de forma individual, cada ciclo de antibioticoterapia e o desenvolvimento de LRA. O desenvolvimento da LRA esteve associado apenas ao segundo e terceiro ciclos. Para as crianças que fizeram segundo ciclo de antimicrobiano, 72% desenvolveram LRA ($p = 0,001$), para aquelas que realizaram o terceiro ciclo de antibioticoterapia 78% desenvolveram LRA ($p = 0,002$).

Foram estudados separadamente cada grupo, 0, 1, 2, 3, 4 ou mais ciclos, observou-se uma frequência de uso de antimicrobianos de 9,09%, 34,09%, 18,18%, 22,73%, 15,91% respectivamente. Esses mesmos grupos também foram analisados em relação ao desenvolvimento da LRA e observou-se que no grupo 0 ciclos a incidência de LRA foi de 25%, no grupo 1 ciclo a incidência foi de 20%, para o grupo 2 ciclos de 50%, no grupo 3 ciclos 80% e por último no grupo 4 ou mais ciclos 85,71% desenvolveram LRA, e para essa última análise houve associação estatisticamente significativa ($p = 0,009$).

Ao separar aos dados estudados em grupos, segundo o número de ciclos de antibióticos usados, verificou-se que nos grupos entre 0 – 3 ciclos de antibioticoterapia e 4 ou mais ciclos de antibioticoterapia, a incidência de uso de antimicrobianos foi 84,09% e 15,91%, respectivamente. Entretanto, ao testar a associação no uso do antimicrobiano com o desenvolvimento da LRA foi possível verificar que, para o grupo 0 – 3 ciclos, 43,24% apresentaram LRA e, para o grupo 4 ou mais ciclos, 85,71% desenvolveram LRA, sendo essa associação significativa estatisticamente ($p = 0,039$).

Ao analisar os grupos de antibioticoterapia em

grupos 0, 1, 2, 3 e 4 ou mais ciclos *versus* o desenvolvimento de LRA observou-se que no grupo 0 ciclos 75% dos pacientes não desenvolveram LRA, para o grupo 1 ciclo 80% não desenvolveram LRA, no grupo 2 ciclos a distribuição entre desenvolvimento e não desenvolvimento de LRA foi equivalente (50% para ambos), já no grupo 3 ciclos de 80% dos pacientes não desenvolveram LRA e por último no grupo 4 ou mais ciclos de antibioticoterapia 85,71% dos pacientes desenvolveram LRA. Sendo que a distribuição foi significativa estatisticamente ($p = 0,009$). Figura 6.

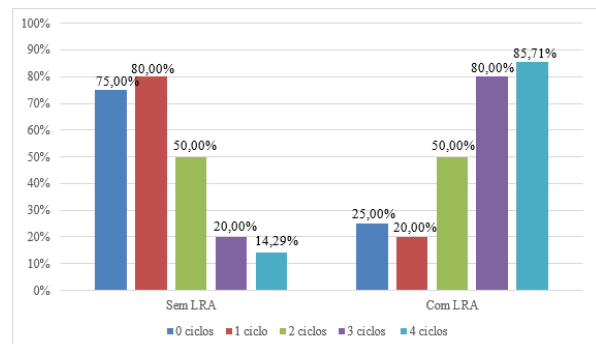


Figure 6: Distribuição de LRA conforme os grupos 0, 1, 2, 3 e 4 ou mais ciclos de antibioticoterapia em pacientes neonatos e pediátricos internados em UTI

Para fins de análise, optou-se por agrupar os dados dos pacientes em todas as possibilidades de uso de antimicrobianos. Nesta análise, foi possível observar que na categoria dos que não usaram antimicrobianos 75% não desenvolveram LRA. Nos dados com 1 ciclo 80% não tiveram LRA. Mas, nas categorias 2-3 ciclos e 4 ou mais ciclos, a frequência de LRA foi elevada (67 e 86%, respectivamente) e esta distribuição teve associação estatisticamente significativa ($p = 0,007$).

Para as variáveis relacionadas ao uso de antimicrobianos foram calculadas as razões de chance de desenvolver LRA (OR) e somente o uso de 2 ou mais ciclos se associou a LRA, conforme explicitado a seguir: os dados apontam que quando paciente esteve exposto a qualquer ciclo de uso de antibióticos, a chance de desenvolvimento de LRA foi 3 vezes ($p=0,2943$). De outro modo, comparando os sujeitos que usaram 2 ou mais ciclos com os que usaram somente 1 ciclo, a chance de desenvolvimento de LRA foi 10 vezes maior nos que usaram mais ciclos ($p=0,0014$). A chance de uma criança que fez uso de 4 ou mais ciclos ter LRA foi 7 vezes a chance dos que usaram 1-3 ciclos ($p=0,0527$).

4. DISCUSSÃO

Apesar da LRA ser uma condição difícil de ser diagnosticada em neonatos e pediátricos é também uma patologia prevalente nas faixas etárias. Hana, Askenazi e Selewski (2017)¹ descrevem uma incidência entre 18 e 70% de LRA em neonatos, faixa próxima a encontrada no presente estudo. Por outro lado, Stojanović *et al.* (2014)¹² descrevem uma faixa de incidência menor entre 2,4 e 56% de LRA para a mesma faixa etária.

Para pacientes pediátricos Hessey *et al.* (2019)¹³ relatam uma incidência de LRA de 21%, enquanto que Kwiatkowski e Sutherland (2017)¹⁴ uma frequência de 27% de LRA, sendo descritos nos dados uma taxa ligeiramente superior (29,4%). Este último estudo descreve uma incidência de 12% de LRA 2 e LRA 3, comparativamente 2,03 menor e 1,95 vezes maior, respectivamente que as taxas do presente estudo.

No que refere-se ao quadro séptico e o desenvolvimento da LRA Stojanović *et al.* (2014)¹² relatam que neonatos com idade gestacional inferior a 28 semanas, 64,1% dos desenvolveram LRA também desenvolveram sepse. No presente estudo, para neonatos, independentemente da idade gestacional, incidência foi próxima (diferença de 2,9), podendo concluir que os dados estão concordantes. Quando comparado a Ghobrial *et al.* (2014)¹⁵ a incidência, relatada pelos autores, foi 1,26 vezes menor que a encontrada no presente estudo.

Selewski *et al.* (2015)¹⁰ descrevem mortalidade de 42% em pacientes neonatos com LRA. No presente estudo a incidência de óbito foi próxima 41%. Para os dados de pacientes pediátricos Kaddourah *et al.* (2017)¹⁶ a incidência de óbito foi de 3,4%, entretanto no presente estudo a taxa de óbito foi de 29% nessa população, o que é preocupante, porém pode estar ligada muito provavelmente a outros fatores não avaliados além da LRA. A taxa de transferência de unidade entre os pediátricos, pode ser justificado pelo fato do hospital não possuir ala de enfermagem pediátrica, sendo necessário transferência para outra unidade assistencial de menor complexidade para que esses pacientes recebam alta hospitalar.

A frequência de não identificação de micro-organismo nos dados desses pacientes demonstra que esses tratamentos são feitos de forma empírica. Guo *et al.* (2019)¹⁷ também revelam que o tratamento antimicrobiano em neonatologia é uma prática frequente. No entanto essa prática pode ser dificultada pela diversidade de micro-organismos existentes, a frequência em cada região, além de que a prática pode levar a maus desfechos como a resistência bacteriana.

Entre os antimicrobianos, a gentamicina, vancomicina e anfotericina são considerados mais nefrotóxicos^{1,9}. Em um estudo conduzido por Rhone *et al.* (2014)⁹ relatam que em neonatos extremo baixo peso que utilizaram anfotericina por em média 6 dias e dose acumulativa de 6 mg/Kg de paciente 50% desses desenvolveram LRA. Os mesmos autores também descrevem que neonatos que utilizaram gentamicina aproximadamente 29% desenvolveram LRA em dose acumulativa de 32,4 mg/Kg e 10,6 dias em média de tratamento. Tais autores ainda relatam que os pacientes que utilizaram vancomicina por um período médio de 8,2 dias e dose acumulativa 190,6 mg/Kg 44% manifestaram LRA. Estes autores concluíram que em neonatos a LRA esteve ligada ao total de dias utilizados do antimicrobiano. Neste estudo, no entanto, não foi analisado analisados os dias de tratamento *versus* LRA, mas sim o número de ciclos de antibioticoterapia.

Por outro lado, Arciune, Kantak e Elhward (2015)¹⁸ também estudaram a LRA em neonatos extremo baixo peso e compararam grupos casos (desenvolveram LRA) e grupos controle (não desenvolveram LRA). Sendo que esses autores verificaram que os antimicrobianos vancomicina, anfotericina, fluconazol e gentamicina apesar da incidência de uso ser maior no grupo caso (86,2%, 44,4%, 25,7% e 97,2%, respectivamente) o tempo de tratamento foi menor (11,8, 7,3, 10,2 e 5,44 dias) quando comparado ao grupo controle 71,6% com 13,1 dias de tratamento de vancomicina, 22,5% utilizando por 13,4 dias a anfotericina, 15,7% utilizando por 12,6 dias de fluconazol e 91,2% com 7,7 dias de tratamento de gentamicina. Para estes autores não foi possível concluir que a LRA esteve ligada ao tempo de tratamento, visto que pacientes com LRA utilizaram os fármacos por um tempo menor. Diante do exposto, encontrou-se correlação não com o tempo de exposição a estes antimicrobianos, mas sim a sequência de exposição.

A LRA pode também ser explicada por mecanismos de nefrotoxicidade dos antimicrobianos considerados como tal. A aminoglicosídeos, como a gentamicina, provocam lesão renal devido ao acúmulo nos túbulos proximais, intracelularmente acumulam-se nos lisossomos provocando rompimento da membrana interrompendo a produção de proteínas, interrompendo a produção de adenosina trifosfato e levando a estresse oxidativo. A nefrotoxicidade da anfotericina ocorre pela combinação da vasoconstrição e toxicidade tubular distal, a toxicidade tubular aumenta a permeabilidade da membrana tubular causando alterações eletrolíticas. Para a vancomicina os mecanismos de nefrotoxicidade ainda são controversos, no entanto, a justificativa mais aceita é que ocorre por efeito oxidativo no túbulo proximal¹.

Este estudo possui limitações quanto a dose e tempo de exposição dos pacientes em relação entre a antibioticoterapia e com o desenvolvimento da LRA. Ainda, sobre a avaliação de outros fatores, dentre estes, o uso da ventilação mecânica pode impactar a LRA⁵. Desta forma, infere-se a necessidade de frequentes e mais análises e estudos na LRA causada por antimicrobianos e outros fatores.

5. CONCLUSÃO

O desenvolvimento da LRA foi um quadro frequente nos pacientes internados na UTIN e UTIP, analisados nesse estudo. O uso de antimicrobianos também foi bastante prevalente, sendo que apenas 4 dos pacientes estudados não utilizaram durante o internamento. Foi também possível concluir que entre os pacientes que utilizaram 4 ou mais ciclos de antibioticoterapia a frequência de desenvolvimento de LRA foi maior. Diante do exposto o presente estudo pode ser fonte de para outros estudos mais aprofundados e correlacionando o desenvolvimento de LRA e antibioticoterapia em pacientes neonatos e pediátricos.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Hanna MH, Askenazi D, Selewski DT. Drug Induced Acute Kidney Injury in Neonates. *Current Opinion in Pediatric*. 2017; 28 (2):180-187.
- [2] Glanzmann C, Frey B, Vonbach P, Meier C R. Drugs as risk factors of acute kidney injury in critically ill children. *Pediatric Nephrology*. 2016; 31 (1):145-151.
- [3] Basu RK. Assessment of Worldwide Acute Injury, Renal Angina and Epidemiology in Critical III Children (AWARE): study protocol for prospective observational study. *BMC Nephrology*. 2015; 16(24).
- [4] Evlijana Z, Devleta H. Acute Renal Failure in the Newborns Hospitalized at the Intensive Care Unit, University Clinical Centre Tuzla. *Sanamed*, 2015; 10(1):47-50.
- [5] Youssef D, Elrahman-Abd H, Shehab MM, Elhrahman-Abd M. Incidence of Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2015; 26(1):67-72.
- [6] Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborn. *Pediatric Nephrology*. 2000; 14:1037-1044.
- [7] Nada A, Bonachea EM, Askenazi, D. Acute Kidney Injury in the Fetus and Neonate. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 2017; 22(2):90-97.
- [8] Gupta C, Massaro AN, Ray PE. A New Approach to Define Acute Kidney Injury in the Newborns with the Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Pediatric Nephrology*. 2016; 31(7):1167-1178.
- [9] Rhone ET, Carmody JB, Swanson JR, Swanson JR, Charlton JR. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014; 27(17):1485-1490.
- [10] Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics Official Journal of the American Academy of Pediatrics*. 2015; 136(2):e463-e473.
- [11] Rong Z, Wen-Bin D. Monitoring of injury in preterm infants. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2018; 20(4):332-337.
- [12] Stojanović V, Barišić N, Milanović, B, Milanović B, Doronjski A. Acute Kidney Injury in Preterm Infants Admitted to a Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatric Nephrology*. 2014; 29(11):2213-2220.
- [13] Hessey E, Perreault S, Dorais M, Roy L, Zappitelli M. Acute Kidney Injury in Critically III Children and Subsequent Chronic Kidney Disease. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2019; 6:2054358119880188.
- [14] Kwiatkowski DM, Sutherland SM. Acute Kidney Injury in Pediatric Patients. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology*. 2017; 31(3):427-439.
- [15] Ghobrial, EE. Risk Factors Associated with Acute Kidney Injury in Newborn. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2018; 29(1):81-87.
- [16] Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein ST. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically III Children and Young Adults. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 376 (1):11-20.
- [17] Guo J, Luo Y, Wu Y, Lai W, Um X. Clinical Characteristic and Pathogen Spectrum of Neonatal Sepsis in Guangzhou City from June 2011 to June 2017. *Medical Science Monitor*. 2019; 25:2296-230.
- [18] Arciune R, Katak A, Elkhwad M. Acute Kidney Injury in ELBW Infants (< 750 grams) and Its Associated Risk Factors. *Journal of Neonatal Perinatal Medicine*. 2015; 8:349-357.