

Nefrotoxicidade em notificações de suspeita de eventos adversos a medicamento: estudo descritivo de dados reportados ao sistema VigiMed em 2019

Nephrotoxicity in reports of suspected adverse drug events: Descriptive study of data reported to the VigiMed system in 2019

RESUMO

Jader Fernando Ribeiro dos Santos* 

Rosa Malena Fagundes Xavier 

Introdução: A nefrotoxicidade é um evento adverso frequente durante o uso de medicamentos, principalmente no ambiente hospitalar. Sua ocorrência pode decorrer por razões inerentes ao fármaco e/ou ao indivíduo. Os principais medicamentos associados a essa complicação são: anti-inflamatórios não esteroidais, antimicrobianos, antineoplásicos, lítio, imunossupressores e antivirais. No Brasil, a notificação da ocorrência de eventos adversos é feita pelo sistema VigiMed. Por meio das notificações, é possível acompanhar o uso dos medicamentos e planejar ações de saúde. **Objetivo:** Descrever os grupamentos terapêuticos notificados como suspeita de evento adverso relacionado a medicamento recebidos em 2019 pelo sistema nacional de farmacovigilância do Brasil. **Método:** Estudo transversal, descritivo, retrospectivo feito por meio das informações das notificações de evento adverso a medicamento relacionadas à nefrotoxicidade feitas ao VigiMed no período de 01/01/2019 a 31/12/2019. Os medicamentos foram classificados pelo sistema de classificação anatômico químico terapêutico (ATC) até o quinto nível. **Resultados:** Houve 146 notificações com relato de nefrotoxicidade, com 79 medicamentos diferentes relatados. Houve prevalência dos agentes anti-infecciosos sistêmicos (grupo J), 97 (51,05%), principalmente os antibacterianos de uso sistêmico (J01), 70 (36,80%); os antimicóticos para uso sistêmico (J02), 18 (9,97%); seguido dos agentes antineoplásicos e imunomoduladores (grupo L), 30 (16,31%), principalmente os agentes antineoplásicos (L01), 23 (12,10%) e o grupo Vários, com contraste (V08), 19 (10,00%). Os medicamentos mais frequentes foram: vancomicina (19), seguido de anfotericina B (16) e piperacilina + tazobactam e loexol. **Conclusões:** Os grupos terapêuticos mais frequentes nas notificações de suspeita de evento adverso relacionados a medicamentos foram os antibacterianos de uso sistêmico, os agentes antineoplásicos, os antimicóticos de uso sistêmico e os contrastes.

Universidade do Estado da Bahia,
Salvador, BA, Brasil

PALAVRAS-CHAVE: Farmacovigilância; Evento Adverso; Lesão Renal Aguda

* E-mail: jaderfernando8@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Nephrotoxicity is a frequent adverse event during medication use, especially in the hospital environment. Its occurrence may occur for reasons inherent to the drug and/or the individual. The main drugs associated with this complication are non-steroidal anti-inflammatory drugs, antimicrobials, antineoplastics, lithium, immunosuppressants, antivirals. In Brazil, the notification of the occurrence of adverse events is reported to the VigiMed system; through notifications it is possible to both monitor the use of medicines and plan health actions. **Objective:** To describe the therapeutic groups reported as suspected drug-related adverse events received in 2019 by the national pharmacovigilance system in Brazil. **Method:** Cross-sectional, descriptive, retrospective study made through information from adverse drug event notifications related to nephrotoxicity reported to VigiMed in the period from 01/01/2019 to 12/31/2019. Drugs were classified by the

Recebido: 27 jan 2022
Aprovado: 04 ago 2022

Como citar: Santos JFR, Xavier RMF. Nefrotoxicidade em notificações de suspeita de eventos adversos a medicamento: estudo descritivo de dados reportados ao sistema VigiMed em 2019. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3):22-28, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02018>



Anatomical Therapeutic Chemical classification system up to the fifth level. **Results:** 146 notifications reporting nephrotoxicity, with 79 different drugs reported. There was a prevalence of systemic anti-infective agents (group J), 97 (51.05%), mainly antibacterials for systemic use (J01), 70 (36.80%) and antimycotics for systemic use (J02), 18 (9.97%). They were followed by antineoplastic agents and immunomodulators (group L), 30 (16.31%), mainly antineoplastic agents (L01), 23 (12.10%), and the group Various, with contrast (V08), 19 (10.00%). The most frequent medications were Vancomycin, 19, followed by Amphotericin B, 16, and Piperacillin + Tazobactam and loexol. **Conclusions:** The most frequent therapeutic groups in notifications of suspected drug-related adverse events were antibacterials for systemic use, anticancer agents, antimycotics for systemic use and contrast agents.

KEYWORDS: Pharmacovigilance; Adverse Event; Acute Kidney Injury

INTRODUÇÃO

A nefrotoxicidade caracteriza-se como um evento adverso (EA) frequente em consequência do uso de medicamentos, principalmente em pacientes críticos hospitalizados¹. Essa reação adversa a medicamento pode ocorrer por razões inerentes ao fármaco e/ou ao indivíduo; na primeira, alguns fármacos podem ser nefrotóxicos e apresentarem alto risco de ocasionar lesão renal devido a sua estrutura química, sua farmacocinética, dose utilizada, erros de medicação ou efeito sinérgico entre os medicamentos^{2,3}.

Diferentes medicamentos utilizados rotineiramente de diversos grupos terapêuticos, sejam os vendidos sob receita médica ou isentos de prescrição, são descritos com o potencial nefrotóxico. Dentre esses destacam-se os anti-inflamatórios não esteroidais, antimicrobianos (principalmente os aminoglicosídeos, a vancomicina, e a anfotericina B), antineoplásicos, lítio, imunossuppressores e antivirais^{4,5}.

Nesse cenário, devido à exposição constante a medicamentos, a farmacovigilância se evidencia como importante contraponto para detectar, avaliar e prevenir EA relacionados a medicamento, como a nefrotoxicidade induzida por medicamentos⁶. Para tanto, é necessária a notificação dos EA a um sistema de farmacovigilância. No Brasil, o VigiMed, sistema de notificação de EA relacionados a medicamentos, instituído em 2018, é responsável pela recepção, análise e divulgação dos dados das notificações⁷.

Quando as notificações são recebidas pelo VigiMed, os termos descritos no EA são classificados segundo o dicionário Médico para Atividades Regulatórias (do inglês, *Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA*), que é utilizado para padronizar os termos médicos no âmbito regulatório⁸. As notificações podem ser classificadas em cinco níveis hierárquicos. O mais alto é a classe de sistemas e órgãos (do inglês, *System Organ Classes - SOC*), o qual fornece o conceito mais amplo para a recuperação dos dados. O quarto nível, o termo preferido (do inglês, *preferred term - PT*), é um descritor distinto (conceito médico único) para classificar os dados descritos na notificação do EA⁹.

Portanto, com o sistema recém-instituído pouco se conhece sobre as notificações recebidas. Ao analisá-las e compreendê-las, o sistema de saúde adquire subsídio para suas ações por

meio do estímulo às ações de farmacovigilância. Nesse sentido, esse estudo objetivou descrever os medicamentos e seus grupos terapêuticos notificados como suspeita de EA relacionado a medicamento recebidos em 2019 pelo sistema nacional de farmacovigilância do Brasil (VigiMed).

MÉTODO

Trata-se de estudo transversal, descritivo, retrospectivo das notificações de EA a medicamento relacionadas com nefrotoxicidade realizadas no sistema VigiMed. As informações coletadas foram referentes ao período de 1º de janeiro de 2019 a 31 de dezembro de 2019, com coleta por meio dos dados disponíveis na seção de notificações de farmacovigilância do *site*: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoesanaliticas/notificacoes-defarmacovigilancia>.

Como critério de inclusão, foram selecionados os termos que denotassem nefrotoxicidade e, como critério de exclusão, foram eliminados aqueles que denotassem lesão renal crônica, assim como aqueles em que o medicamento não estivesse identificado. Com isso os termos selecionados no filtro foram: “comprometimento renal”, “depuração de creatinina aumentada”, “distúrbio tubular renal”, “hemorragia renal”, “insuficiência renal”, “lesão renal”, “lesão renal aguda”, “necrose tubular renal”, “creatininemia aumentada”, “creatininemia anormal”, “creatinina no sangue aumentada”, “nefrite”, “nefrite túbulo intersticial”, “nefropatia”, “nefropatia tóxica”, “proteínúria”, “taxa de filtração glomerular diminuída”, “distúrbio renal”, “teste de função renal anormal”.

Além de informações gerais das notificações, foram coletadas informações dos EA a medicamento segundo MedDRA.

Tratamento dos dados

Os medicamentos listados foram classificados segundo a classificação anatômico químico terapêutico (do inglês, *Anatomical Chemical Therapeutical - ATC*), até o quinto nível, disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Em seguida os dados foram tabulados no *software* Microsoft Excel e analisados no *software* SPSS, versão 25, com descrição de frequência absoluta e relativa.



RESULTADOS

Foram encontradas 146 notificações com relato de nefrotoxicidade, com 79 medicamentos diferentes relatados. Um medicamento foi excluído por não conter o nome na lista. Foram observados, na análise de frequência, 190 medicamentos no total de notificações.

Notificações classificadas segundo o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA)

As notificações encontradas associadas à nefrotoxicidade, quando classificadas segundo o MedDRA, apresentaram em sua maioria, no primeiro nível, SOC, distúrbios renais e urinários, com 108 casos. Segundo o PT, as notificações mais frequentes foram creatinina no sangue aumentada, com 31 casos, e insuficiência renal e nefropatia tóxica, com 26 casos (Tabela 1).

Medicamentos notificados segundo a classificação anatômico químico terapêutico (ATC)

Os medicamentos que agem como anti-infecciosos sistêmicos (grupo J) foram relatados 97 vezes (51,05%), principalmente

os antibacterianos de uso sistêmico (J01), 70 vezes (36,80%) e os antimicóticos para uso sistêmico (J02), 18 vezes (9,97%). Somado a esses, é destacada a notificação de agentes antineoplásicos e imunomoduladores (grupo L), 30 vezes (16,31%), nesse grupo, principalmente os agentes antineoplásicos (L01), 23 vezes (12,10%). Outro grupo terapêutico frequente foi o presente no grupo “vários” contraste (V08) presente 19 vezes (10,00%) (Tabela 2).

Medicamentos nas notificações

Os medicamentos mais frequentes nas notificações no VigiMed com suspeita de EA de nefrotoxicidade foram: vancomicina, 19 casos; seguido de anfotericina B, 16 casos; e piperacilina + tazobactam e loexol, ambos com nove casos cada (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Dentre os grupamentos terapêuticos, os antibacterianos são descritos como potenciais agentes nefrotóxicos. Estudos associam seu uso com esse efeito adverso, isso se justifica por sua interação com os tecidos renais⁹. Nesse grupo de medicamentos, se destaca a vancomina, medicamento antibacteriano da classe dos glicopeptídeos utilizado em hospitais para tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas², com destaque para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

A nefrotoxicidade dá-se principalmente quando as doses administradas são superiores às necessárias, isso se acentua quando não há o controle das concentrações séricas, por meio da monitorização terapêutica¹⁰. Em apoio a esses dados, em uma meta-análise feita com 15 estudos, foi observada a prevalência de lesão renal aguda associada à vancomicina, com variação de 5% a 43%¹¹.

O desenvolvimento desse efeito adverso associado à vancomicina pode ser explicado pelo seu *clearance*, que é uma fase da farmacocinética na qual ocorre o processo de eliminação do fármaco e seus metabólitos, uma vez que acontece principalmente por via renal¹². Quanto aos mecanismos efetores nesse processo de injúria tecidual, as informações disponíveis ainda são inconclusivas, no entanto, em estudos experimentais foram observadas evidências de apoptose induzida pelo acúmulo do fármaco nas células epiteliais tubulares proximais e de isquemia tubular devido ao estresse oxidativo¹³.

Ademais, indivíduos com alterações na função renal estão mais susceptíveis aos danos decorrentes do uso de vancomicina, em especial aqueles com doença crítica, os acometidos por queimaduras, assim como aqueles em terapia renal substitutiva e os idosos^{10,14,15}. Isso se deve, principalmente, à diminuição da excreção do fármaco e ao acúmulo nos tecidos, com conseqüente aumento da probabilidade da ocorrência da nefrotoxicidade³.

O segundo medicamento mais frequente nas notificações foi a anfotericina B. Esse medicamento é utilizado em várias infecções sistêmicas por fungos, e também no tratamento de alguns

Tabela 1. Frequência de suspeita de evento adverso segundo classificação do dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) em notificações no VigiMed. Brasil, 2019.

Evento adverso segundo classificação MedDRA	n
Grupo sistêmico (SOC)	
Distúrbios renais e urinários	108
Investigações	39
Termo preferido (PT)	
Creatinina no sangue aumentada	31
Insuficiência renal	26
Nefropatia tóxica	26
Comprometimento renal	20
Lesão renal aguda	11
Creatinemia aumentada	9
Lesão renal	4
Nefropatia tóxica	3
Proteinúria	3
Distúrbio tubular renal	3
Nefrite	2
Creatininemia anormal	1
Depuração de creatinina rena	1
Depuração de creatinina renal	1
Hemorragia renal	1
Necrose tubular renal	1
Oligúria	1
Taxa de filtração glomerular	1

Fonte: Notificações de farmacovigilância (Agência Nacional de Vigilância Sanitária/VigiMed). MedDRA: Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; SOC: grupo sistêmico; PT: termo preferido.



Tabela 2. Frequência de medicamentos em notificações de suspeitas de eventos adversos no sistema VigiMed, classificado segundo a classificação anatômico químico terapêutico (ATC), em dois níveis. Brasil, 2019.

Nível 1	n (%)	Nível 2	n (%)
J	97 (51,05)	J01 - Antibacterianos para uso sistêmico	70 (36,80)
		J02 - Antimicóticos para uso sistêmico	18 (9,47)
		J04 - Antimicobacterianos	1 (0,53)
		J05 - Antivirais para uso sistêmico	8 (4,21)
		L01 - Agentes antineoplásicos	23 (12,10)
L	31 (16,31)	L02 - Terapia endócrina	1 (0,53)
		L04 - Imunossupressores	7 (3,68)
		V03 - Todos os outros produtos terapêuticos	2 (1,05)
V	22 (11,57)	V06 - Nutrientes em geral	1 (0,53)
		V08 - Contraste	19 (10,00)
		C01 - Terapia cardíaca	1 (0,53)
C	18 (9,47)	C02 - Anti-hipertensivos	1 (0,53)
		C03 - Diuréticos	8 (4,21)
		C07 - Agentes beta bloqueadores	2 (1,05)
		C09 - Agentes atuantes no sistema renina-angiotensina	6 (3,15)
		B01 - Agentes antitrombóticos	4 (2,10)
B	6 (3,16)	B05 - Substitutos de sangue e soluções de perfusão	2 (1,05)
		P011 - Antiprotozoário	5 (2,63)
P	5 (2,63)	N01 - Anestésicos	1 (0,53)
		N02 - Analgésicos	2 (1,05)
		N03 - Antiepilépticos	1 (0,53)
		N05 - Psicodélicos	1 (0,53)
		A06 - Medicamentos para constipação	1 (0,53)
A	2 (1,06)	A11 - Vitaminas	1 (0,53)
		M01 - Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos	1 (0,53)
M	3 (1,58)	M04 - Preparações antigota	1 (0,53)
		M05 - Fármacos para tratamento de doença óssea	1 (0,53)
		R06 - Anti-histamínico para uso sistêmico	1 (0,53)
R	1 (0,53)		
Total	190 (100,00)		190 (100,00)

Fonte: Notificações de farmacovigilância (Agência Nacional de Vigilância Sanitária/VigiMed).

Notas: nível 1: Grupo anatômico principal; nível 2: Grupo terapêutico. J: Anti-infecciosos para uso sistêmico; L: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores; V: Vários; C: Sistema cardiovascular; B: Sangue e órgãos formadores de sangue; P: Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes; N: Sistema nervoso; A: Trato alimentar e metabolismo; M: Sistema musculoesquelético; R: Sistema respiratório.

casos de leishmaniose¹⁶. Há três tipos de formulações disponíveis no mercado: a desoxicolato (também denominada convencional), a lipossomal e o complexo lipídico; com principal diferença entre si no perfil de nefrotoxicidade, com a primeira formulação sendo a mais associada a esse efeito adverso¹⁷.

Nessa conjuntura, o mecanismo de nefrotoxicidade não é completamente esclarecido, todavia foi proposto que há um papel importante na associação entre a lesão tubular e a vasoconstrição renal quando a anfotericina B está sendo utilizada¹⁷.

Outro subgrupo terapêutico dos anti-infecciosos de uso sistêmico também presente nos resultados, os aminoglicosídeos, são conhecidos por seu efeito nefrotóxico¹⁸. A lesão renal aguda

ocorre devido à necrose tubular aguda, com um aumento na concentração de creatinina sérica, com os principais representantes a neomicina, seguido da tobramicina e a gentamicina, depois a amicacina e, por fim, a estreptomina, em escala de maior risco de nefrotoxicidade para a menor. Isso se deve ao perfil de afinidade com as células do túbulo proximal¹⁸.

De forma semelhante aos anti-infecciosos, o grupo dos antineoplásicos, segundo grupo terapêutico com maior número de notificações de EA, também são medicamentos com conhecido perfil de nefrotoxicidade¹⁹. O efeito sob o sistema renal é justificado pelo contato constante durante sua utilização, haja vista que os rins realizam a maior parte do processo de eliminação de muitos desses fármacos e seus metabólitos¹⁹.



Tabela 3. Medicamentos mais frequentes nas notificações de suspeita de evento adverso de nefrotoxicidade no VigiMed. Brasil, 2019.

Medicamento (código ATC)	n
Vancomicina (J01XA01)	19
Anfotericina B (J02AA01)	16
Piperacilina + Tazobactam (J01CR05)	9
loexol (V08AB02)	9
Polimixina B (J01XB02)	8
Tacrolimus (L04AD02)	7
Furosemida (C03CA01)	6
Amicacina (J01GB06)	6
Aciclovir (J05AB01)	6
Ceftriaxona (J01DD04)	4
Cisplatina (L01XA01)	4
Meglumina antimoniato (P01CB01)	4
lobitridol (V08AB11)	4
Iopromida (V08AB05)	4
Total	106

Fonte: Notificações de farmacovigilância (Agência Nacional de Vigilância Sanitária/VigiMed).

Nota: Foram listados 14 medicamentos, aqueles que apresentaram frequência igual ou superior a 4. ATC: anatômico químico terapêutico.

Assim, o comprometimento renal pode resultar em retardamento do metabolismo dos agentes antineoplásicos, em consequência, a excreção é diminuída e há aumento da toxicidade¹⁹. A cisplatina, um dos medicamentos desse grupo presente no estudo, é usada em diversos protocolos em combinação com outros fármacos, os quais também apresentam perfil nefrotóxico²⁰.

Em sequência, os contrastes, medicamentos utilizados para diagnóstico, também apresentam perfil nefrotóxico conhecido. Os dados relativos à compreensão desse efeito adverso advêm de evidências de necrose tubular aguda em experimentos em modelos animais^{21,22}.

Contudo, embora as notificações estejam com informações de medicamentos relacionados a EA, não é possível e nem aconselhável realizar inferências quanto à segurança desses medicamentos⁷. Isso se deve à necessidade da análise dessas informações pelo serviço nacional de farmacovigilância, por meio de validação, para assim ser possível planejar e efetivar ações de prevenção²⁷. Por isso, mesmo que muitos dos grupos terapêuticos e medicamentos presentes nesse estudo sejam conhecidos agentes com potencial nefrotóxico, não se pode afirmar que não devem ser utilizados, tampouco que sejam inseguros.

Em comparação a estudos similares realizados em outros países, em que há busca das informações das notificações de EA relacionados a medicamento, em estudo realizado na França²³, foram apresentados com maior frequência os grupos anatômicos (nível 1 da ATC): C (sistema cardiovascular), seguido do J (anti-infecciosos de uso sistêmico), V (vários) e L (agentes antineoplásicos e imunomoduladores). O estudo

realizado por Pierson-Marchandise et al.²⁴, também na França, observou que, quando separado pelo grupo terapêutico (nível 2 ATC), houve maior frequência dos antibacterianos de uso sistêmico (J01), seguido de diuréticos (C03), inibidores do sistema renina-angiotensina (C09) e agentes antineoplásicos (L01). Essas informações são similares às desse estudo, com o grupo J01 apresentando o maior número de notificações com informações de nefrotoxicidade.

No entanto, os dados desses estudos diferem no tamanho do universo dos dados, ou seja, das notificações, já que foram realizados com maiores recortes temporais. Essa diferença pode fazer com que haja o maior número de notificações e consequentemente diferença entre seus números, o que os difere quando comparados. Outro ponto que pode justificar essa semelhança se relaciona com a diferença do perfil de consumo de medicamentos entre os países, assim como o perfil socioeconômico dos usuários desses medicamentos.

Além disso, outro ponto que justifica essa diferença entre os resultados dos estudos de diferentes países pode ser a magnitude das notificações de EA recebidas pelos seus sistemas de farmacovigilância.

No Brasil, o sistema de farmacovigilância, é ainda pouco conhecido e utilizado pela população, e sua alimentação está ancorada na atuação dos serviços hospitalares e no profissional farmacêutico. Como justificativas para a baixa notificação de farmacovigilância, elenca-se: o baixo conhecimento dos profissionais relativos a essa temática, o retorno ineficiente do serviço ao indivíduo que realizou a notificação, assim como o receio, por parte dos profissionais dos serviços de saúde, de represálias por parte dos gestores²⁵. Oladipo e Renz²⁶ propõem, a fim de melhorar atuação desse serviço, ações de divulgação nos serviços de saúde e sensibilização dos profissionais para a realização das ações de farmacovigilância.

CONCLUSÕES

Os grupos terapêuticos mais frequentes nas notificações de suspeita de nefrotoxicidade como EA relacionados a medicamentos foram os antibacterianos de uso sistêmico, os agentes antineoplásicos, os antimicóticos de uso sistêmico e os contrastes, grupos já observados, em estudos clínicos, como nefrotóxicos. Os medicamentos mais notificados foram vancomicina e anfotericina B, medicamentos frequentemente associados a esse EA. Além desses, houve presença significativa de diuréticos, de agentes do sistema renina-angiotensina e de imunossuppressores, fármacos descritos na literatura científica com potencial nefrotoxicidade.

No entanto, estabelecer uma relação de causalidade entre os fármacos presentes nas notificações e os EA não é a proposta, nem a finalidade do estudo. Isso se deve à quantidade das notificações e aos EA descritos em seu escopo que não são suficientes para a relação de causa e efeito. Tal processo pressupõe a realização da avaliação e validação dos EA pelo sistema de farmacovigilância.



A notificação dos EA a medicamentos por meio do VigiMed é de suma importância para que sejam estimuladas as ações de farmacovigilância no Brasil, por meio da identificação dos sinais de segurança. Com seu recebimento é possível detectar e avaliar os

efeitos adversos mais frequentes durante o uso dos medicamentos e, conseqüentemente, as notificações podem ser usadas para a prevenção, como na suspensão de venda e distribuição dos medicamentos, ou para a criação de orientações para seu uso.

REFERÊNCIAS

1. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-23. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>
2. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 18a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2018.
3. Wu H, Huang J. Drug-induced nephrotoxicity: pathogenic mechanisms, biomarkers and prevention strategies. *Current Drug Metabol.* 2018;19(7):559-67. <https://doi.org/10.2174/1389200218666171108154419>
4. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, Lezeau J, Rump A, Taha K et al. A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(8):896-909. <https://doi.org/10.1002/cpdd.879>
5. Petejova N, Martinek A, Zadrazil J, Teplan V. Acute toxic kidney injury. *Renal Fail.* 2019;41(1):576-94. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1628780>
6. World Health Organization - WHO. What is pharmacovigilance? Geneva: World Health Organization; 2021[acesso 3 jun 2021]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. VigiMed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 1 jun 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed>
8. International Council for Harmonisation - ICH. Guia introdutório MedDRA Versão 23.1. Geneva: International Council for Harmonisation; 2020[acesso 25 jun 2022]. Disponível em: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_23_1_Portuguese.pdf
9. Carreno JJ, Kenney RM, Lomaestro B. Vancomycin-associated renal dysfunction: where are we now? *Pharmacotherapy.* 2014;34(12):1259-68. <https://doi.org/10.1002/phar.1488>
10. Drew RH, Sakoulas G. Vancomycin: parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults. *UptoDate.* 2021[acesso 10 jun 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-parenteral-dosing-monitoring-and-adverse-effects-in-adults?search=vancomicina&source=search_result&selectedTitle=3-148&usage_type=default&display_rank=1
11. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734-44. <https://doi.org/10.1128/AAC.01568-12>
12. Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu ASL. Vancomycin and the risk of aki: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(12):2132-40. <https://doi.org/10.2215/CJN.05920616>
13. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(suppl.1):s82-90. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.82>
14. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-induced kidney injury in the elderly. *Drugs Aging.* 2017;34(10):729-41. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0484-4>
15. Li Q, Zhao M, Du J, Wang X. Outcomes of renal function in elderly patients with acute kidney injury. *Clin Interv Aging.* 2017;12:153-60. <https://doi.org/10.2147/CLIA.S121823>
16. Drew RH. Pharmacology of amphotericin B. *UptoDate.* 2021[acesso 5 jun 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b?search=anfotericina%20b%20&source=search_result&selectedTitle=2-139&usage_type=default&display_rank=1
17. Sterns RH. Amphotericin B nephrotoxicity. *UptoDate.* 2021[acesso 10 jun 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b?search=anfotericina&source=search_result&selectedTitle=2-139&usage_type=default&display_rank=1
18. Molitoris BA. Manifestations of and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. *UptoDate.* 2021[acesso 5 jun 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/manifestations-of-and-risk-factors-for-aminoglycoside-nephrotoxicity?search=aminoglicosideos%20nefrototoxicidade&source=search_result&selectedTitle=1-53&usage_type=default&display_rank=1
19. Merchan JR, Jhaveri KD. Chemotherapy nephrotoxicity and dose modification in patients with kidney impairment: molecularly targeted agents and immunotherapies. *UptoDate.* 2021[acesso 10 jun. 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-nephrotoxicity-and-dose-modification-in-patients-with-kidney-impairment-molecularly-targeted-agents-and-immunotherapies?search=antineoplasicos%20nefrototoxicidade&source=search_result&selectedTitle=2-150&usage_type=default&display_rank=2



20. Perazella MA, Portilla D, Safar AM. Cisplatin nephrotoxicity. UptoDate. 2021[acesso 10 jun 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cisplatin-nephrotoxicity?search=antineoplasticos%20nefrotoxicidade&source=search_result&selectedTitle=4-150&usage_type=default&display_rank=4
21. Rudnick MR. Contrast-associated and contrast-induced acute kidney injury: clinical features, diagnosis, and management. UptoDate. 2021[acesso 1 jun 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/contrast-associated-and-contrast-induced-acute-kidney-injury-clinical-features-diagnosis-and-management?search=contraste%20nefrotoxicidade&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=
22. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(12):1897-908. <https://doi.org/10.2215/CJN.00150118>
23. Rolland A-L, Garnier A-S, Meunier K, Drablier G, Briet M. Drug-induced acute kidney injury: a study from the french medical administrative and the french national pharmacovigilance databases using capture-recapture method. J Clin Med. 2021;10(2):1-12. <https://doi.org/10.3390/jcm10020168>
24. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case: noncase study of a pharmacovigilance database. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(6):1341-9 <https://doi.org/10.1111/bcp.13216>
25. Siman AG, Cunha SGS, Brito MJM. The practice of reporting adverse events in a teaching hospital. Rev Esc Enferm USP. 2017;51:1-8. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2016045503243>
26. Oladipo AG, Renz C. Pharmacovigilance in special populations: elderly. In: Doan T, Renz C, Lievano F, Bhattacharya M, Scarazzini L, editors. Pharmacovigilance: a practical approach. St. Louis: Elsevier; 2019. p. 137-44.
27. Uppsala Monitoring Centre - UMC. What is a signal? Uppsala: Uppsala Monitoring Center; 2021[acesso 6 jun 2021]. Disponível em: <https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal>

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB/Brasil).

Contribuição dos Autores

Santos JFR - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Xavier RMF - Concepção, planejamento (desenho do estudo) e redação trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.