



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RAPHAEL DONADIO PITTA

**TERAPIA ANTIBIÓTICA COM AMINOGLICOSÍDEOS OU MEROPENEM PARA
TRATAMENTO DE INFECÇÕES HOSPITALARES EM UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA E FATORES DE RISCO PARA INJÚRIA RENAL AGUDA – ESTUDO
DE CASO CONTROLE.**

**MESTRADO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE
PUCPR**

**CURITIBA
2019**

RAPHAEL DONADIO PITTA

TERAPIA ANTIBIÓTICA COM AMINOGLICOSÍDEOS OU MEROPENEM PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES HOSPITALARES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA E FATORES DE RISCO PARA INJÚRIA RENAL AGUDA – ESTUDO DE CASO CONTROLE.

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde, pelo Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
Área de concentração: Pesquisa Médica Translacional.

Orientador: Prof. Dr. Felipe F. Bondan Tuon

CURITIBA

2019

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Edilene de Oliveira dos Santos CRB 9 / 1636

P688t
2019

Pitta, Raphael Donadio
Terapia antibiótica com aminoglicosídeos ou meropenem para tratamento de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva e fatores de risco para injúria renal aguda : estudo de caso controle / Raphael Donadio Pitta ; orientador, Felipe F. Bondan Tuon. -- 2019
55 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2019
Inclui bibliografias

1. Insuficiência renal aguda. 2. Gentamicina. 3. Amicacina. 4. Meropeném. 5. Aminoglicosídeo fosfotransferase. I. Tuon, Felipe Francisco Bondan. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD 20. ed. – 616.6107



PUCPR

Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Escola de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL
DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.**

Aos 20 dias do mês de setembro de 2019 às 14:00, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação "TERAPIA ANTIBIÓTICA COM AMINOGLICOSÍDEO OU MEROPENEM PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES HOSPITALARES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA E FATORES DE RISCO PARA INJÚRIA RENAL AGUDA – ESTUDO DE CASO CONTROLE" apresentado por Raphael Donadio Pitta para obtenção do título de mestre; Área de concentração: Medicina e áreas afins.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Felipe Francisco B. Tuon – Presidente (PUCPR)	
Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze (PUCPR)	
Prof. Dr. Sérgio G. E. Bucharles (UFPR)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Felipe Francisco B. Tuon

Conceito:

Aprovado

Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze

Conceito:

Aprovado

Prof. Dr. Sérgio G. E. Bucharles

Conceito:

Aprovado

Parecer Final:

Aprovado

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Felipe Francisco B. Tuon
Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

Prof.ª Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde

Aos meus pais, Elinor e Wanderley (in memorian), a minha irmã Fernanda e seu esposo Kunii, e aos frutos dessa união, Duda e Gigi, por deixarem a minha vida mais leve e sorridente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos, que de forma direta ou indireta, me auxiliaram para a realização desse trabalho, em especial ao meu orientador, Prof. Dr. Felipe Tuon, pela paciência e prontidão, e por ter me dado a honra e oportunidade de trabalhar ao seu lado.

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da PUC Curitiba, Jane e Paula, e à secretária do Curso de Medicina da PUC Londrina, Vanilda, pela dedicação aos seus trabalhos e pelo atendimento sempre com solicitude e respeito. Ao colega Paulo Bignardi, professor do Curso de Medicina da PUC Londrina, pela dedicação em organizar disciplinas de mestrado em nossa cidade, fato fundamental para que esse projeto pudesse seguir adiante.

Aos internos de Medicina da PUC Londrina, bem como aos residentes de Clínica Médica e ao meu amigo e colega de turma e preceptoria, Adriano Morita, que por diversas vezes compreenderam o meu cansaço no decorrer desta caminhada.

Ao meu cunhado e amigo, Luiz Fernando Kunii, que incentivou meu retorno à vida acadêmica, sempre disposto a ajudar não apenas com conselhos, mas verdadeiramente “colocando a mão na massa” até mesmo em seus períodos de folga.

A minha mãe Elinor, pelo esforço para que eu tivesse uma boa formação, ao meu saudoso pai, Wanderley, por sempre ter me ensinado a lutar pelos meus objetivos com raça e, acima de tudo, com hombridade e retidão; a minha irmã Fernanda e minhas sobrinhas Eduarda e Giovana, pelo amor incondicional; aos meus amigos André Zancopé, Fernando Cruz, Graciano Beletti e Rafael Massi, pela amizade sincera, e aos amigos Fernando e Renan Parceassepe, Zé Coltrane e Lucas Murata, pelos momentos de alegria musical.

E finalmente, à Deus, por permitir que tudo isso tenha se concretizado.

Muito obrigado!

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.”

(Theodore Roosevelt)

RESUMO

Introdução: Os aminoglicosídeos foram descobertos há mais de 75 anos e continuam sendo uma classe de antibióticos efetiva no contexto de multirresistência bacteriana. No entanto, historicamente existe receio quanto ao desenvolvimento de injúria renal aguda (IRA) associada ao uso de aminoglicosídeos. O objetivo deste estudo foi comparar, mediante pareamento por escore de propensão, a incidência de IRA e a mortalidade entre pacientes tratados com aminoglicosídeos ou meropenem em unidade de terapia intensiva. **Métodos:** Trata-se de estudo analítico transversal realizado em dois hospitais universitários de janeiro de 2011 a outubro de 2017. Os dados clínicos e laboratoriais foram avaliados como potenciais fatores de confusão juntamente com diversas comorbidades para o cálculo o índice de Charlson. A injúria renal aguda foi classificada de acordo com os critérios da AKIN (*Acute Kidney Injury Network*). Todos os testes foram bicaudais, e o valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo na análise univariada e multivariada. **Resultados:** Foram incluídos 494 pacientes, 95 utilizaram meropenem e 399 utilizaram aminoglicosídeos. Os pacientes do subgrupo que utilizou meropenem foram pareados com controles (aminoglicosídeo). De 494 pacientes, 120 desenvolveram algum grau de IRA (24,2%). Após o pareamento, a incidência de IRA e a mortalidade não foram diferentes entre os pacientes tratados com aminoglicosídeos ou meropenem (AG 28% vs MERO 23%, $p = 0,324$ e AG 37% vs MERO 37%, $p = 0,464$, respectivamente). **Conclusão:** Os pacientes tratados com aminoglicosídeos apresentaram incidência de IRA e mortalidade equivalentes aos tratados com meropenem. Os aminoglicosídeos podem ser uma opção segura para o tratamento de pacientes críticos em programas para uso racional de antibióticos (*Antimicrobial Stewardship*) com restrição de carbapênicos. **Palavras-chave:** Gentamicina; Amicacina; Meropenem; Aminoglicosídeo; Injúria renal aguda; Nefrotoxicidade.

ABSTRACT

Background: Aminoglycosides were discovered more than 75 years ago and remain an effective class of antibiotics used in the context of multidrug resistance. Nevertheless, there have historically been concerns of acute kidney injury (AKI) with the use of aminoglycosides. The present study aimed to compare the AKI incidence and mortality rate between critically-ill patients treated with aminoglycosides or meropenem in the intensive care unit setting using a propensity score matching approach. **Methods:** This cross-sectional study was conducted at two university hospitals from January 2011 to October 2017. Clinical and laboratorial data were evaluated to exclude potential confounders and to calculate the Charlson index. AKI was classified according to the Acute Kidney Injury Network criteria. All tests were two-tailed, and a p value ≤ 0.05 was considered significant in the univariate and multivariate analyses. **Results:** We included 494 patients, 95 and 399 of whom used meropenem or aminoglycosides, respectively. Patients in the subgroup that used meropenem were matched with controls (aminoglycosides). Among the 494 patients, 120 developed any grade of AKI (24.2%). After propensity score matching, there were no significant differences in AKI incidence and mortality rate between the aminoglycosides and meropenem groups (AG 28% vs MERO 23%, $p = 0.324$ and AG 37% vs MERO 37%, $p = 0.464$, respectively). **Conclusion:** Patients on the aminoglycosides regimen neither presented a higher AKI incidence nor mortality rate when compared with those on the meropenem regimen. Aminoglycosides may be a safe option for the treatment of critically-ill patients on carbapenem sparing antimicrobial stewardship programs.

Keywords: Gentamycin; Amikacin; Meropenem; Aminoglycoside; Acute renal failure; Nephrotoxicity.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características gerais dos pacientes.	23
Tabela 2	Dados associados a injúria renal aguda.	25
Tabela 3	Características gerais dos pacientes (pré-pareamento).	30
Tabela 4	Dados associados a injúria renal aguda (pré-pareamento).	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Aminoglicosídeo
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
BGN	Bacilo gram-negativo
Cr	Creatinina
CrS	Creatinina sérica
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DTD	Dosagem terapêutica de drogas
ERC	Enterobactéria resistente a carbapenêmicos
EP	Escore de propensão
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSC	Hospital Santa Casa de Curitiba
HUC	Hospital Universitário Cajuru
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IRA	Injúria renal aguda
IRAS	Infecções relacionadas à assistência à saúde
KPC	<i>Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase</i>
MERO	Meropenem
PUC-Pr	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
TRS	Terapia renal substitutiva
UTI	Unidade de terapia intensiva
vs.	<i>Versus</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 <i>POLIMIXINAS E FOSFOMICINA.....</i>	<i>13</i>
1.3 <i>NEFROTOXICIDADE POR AMINOGLICOSÍDEOS</i>	<i>14</i>
2. OBJETIVO GERAL.....	18
3. MÉTODOS	19
3.1 <i>DESENHO DO ESTUDO</i>	<i>19</i>
3.2 <i>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO</i>	<i>20</i>
3.3 <i>VARIÁVEIS ANALISADAS</i>	<i>20</i>
3.4 <i>ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</i>	<i>21</i>
4. RESULTADOS	22
4.1 <i>CARACTERÍSTICAS GERAIS</i>	<i>22</i>
4.2 <i>FATORES DE RISCO PARA IRA.....</i>	<i>24</i>
5. DISCUSSÃO.....	26
6. CONCLUSÃO.....	29
APÊNDICE.....	30
REFERÊNCIAS	32

1. INTRODUÇÃO

Desde o final do século passado, com o surgimento da resistência aos carbapenêmicos em bacilos Gram-negativos (BGN), tem-se enfrentado um grande desafio no tratamento de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), principalmente as ocasionadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* dentre outras enterobactérias (ZAVASCKI, 2014). Apesar dos esforços da comunidade científica, o número de novas drogas com atividade contra BGN multirresistentes, e principalmente contra BGN resistentes a carbapenêmicos, tem sido muito aquém do esperado, fazendo-se necessário lançar mão de antibióticos antigos porém ainda eficazes no combate a infecções por essas bactérias, dentre eles as polimixinas, a fosfomicina e os aminoglicosídeos. (HIRSCH, 2010; MAGIORAKOS, 2012; BOUCHER, 2013; POULIKAKOS, 2014).

1.1 POLIMIXINAS E FOSFOMICINA

As polimixinas consistem em um grupo de antibióticos polipeptídeos descobertos na década de 40, que com o surgimento de relatos de nefrotoxicidade e neurotoxicidade na década de 70 foram amplamente substituídos por outras classes antibióticas, com destaque aos aminoglicosídeos (YAHAV, 2011; NATION, 2009). Por outro lado, tem-se observado um aumento no número de BGN resistentes até mesmo a polimixinas, com destaque a *Klebsiella pneumoniae*, principalmente mediante a inativação do gene *mgrB*, provavelmente em decorrência do uso de polimixina B em baixas doses (TUON, 2016a).

A fosfomicina é outra antiga droga que voltou a ser utilizada com o advento das bactérias multirresistentes. Descoberta em 1969, possui registros de atividade tanto contra bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas, com considerável atividade contra bactérias causadoras de infecções urinárias (FALAGAS, 2010). No Brasil, estima-se que 98% das *Escherichia coli* possuem suscetibilidade a fosfomicina. Em estudo realizado por TUON (2013) com *Klebsiella pneumoniae* produtoras de *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* (KPC) obtidas em diversos sítios, 99,04% apresentava suscetibilidade a fosfomicina. Cabe ressaltar a ausência da apresentação endovenosa no Brasil, limitando sua utilização em pacientes graves.

1.2 AMINOGLICOSÍDEOS

Desenvolvidos nos anos 40, os aminoglicosídeos (AG) são antibióticos derivados de espécies bacterianas encontradas nos solos (*Streptomyces* e *Micromonospora*), possuem ação bactericida e agem na subunidade 30S do ribossoma bacteriano. Existem três representantes clássicos dos aminoglicosídeos para administração intravenosa: gentamicina, ampicilina e tobramicina (AVENT, 2011), e mais recentemente a plazomicina, aprovada recente pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de infecções complicadas do trato urinário (SERIO, 2018).

A gentamicina tem sido utilizada desde o início da década de 60 para tratamento de infecções graves causadas por bactérias Gram-negativas e até mesmo contra infecções por *Staphylococcus* e *Enterococcus* em sinergismo com beta-lactâmicos (SELBY, 2009). Dentre suas propriedades farmacológicas destaca-se sua ação rápida na morte bacteriana bem como a persistência do seu efeito mesmo após a sua eliminação pelo organismo, característica chamada de efeito pós-antibiótico (ONG, 2017). A ampicilina, por sua vez, é o aminoglicosídeo semissintético mais amplamente utilizado desde sua introdução na prática clínica em 1977, sendo indicada inicialmente para tratamento de infecções por bactérias resistentes a aminoglicosídeos mais antigos, porém mantendo farmacocinética similar a aminoglicosídeos naturais, como a gentamicina e a tobramicina (RAMIREZ, 2017).

1.3 NEFROTOXICIDADE POR AMINOGLICOSÍDEOS

É bem descrita na literatura a toxicidade renal associada ao uso de aminoglicosídeos, sendo observado um aumento progressivo na incidência deste efeito colateral desde a sua introdução na prática clínica, chegando a acometer de 10 a 25% dos pacientes tratados com essa classe de antibióticos (LOPEZ-NOVOA, 2011). Segundo estudos realizados em modelos animais, a nefrotoxicidade acontece basicamente por meio de três mecanismos: toxicidade tubular (mecanismo primário da nefrotoxicidade), redução da taxa de filtração glomerular e redução do fluxo sanguíneo renal (WARGO, 2014). Após diversos relatos nesse sentido, e frente ao surgimento de antibióticos de amplo espectro mais seguros como as cefalosporinas, as fluorquinolonas e os

carbapenêmicos, houve uma redução progressiva na utilização dos aminoglicosídeos (SERIO, 2018).

Porém, com a necessidade crescente do retorno da utilização de aminoglicosídeos para tratamento de infecções causadas por BGN resistentes a carbapenêmicos, tem-se verificado um aumento significativo no número de estudos avaliando a nefrotoxicidade relacionada ao uso destes antibióticos (WARGO, 2014). De maneira geral, observa-se que uma vez que não se utilize aminoglicosídeos em pacientes com prévia alteração da função renal, prescrevendo-se a menor dose possível, com posologia única diária, restringindo-se a sua utilização por um período menor que 5 dias, evitando-se a associação de outras medicações nefrotóxicas e garantindo-se a monitorização adequada do nível sérico destas drogas obtém-se uma redução na incidência de nefrotoxicidade (WARGO, 2014; TUON, 2016b; PEIXOTO, 2018).

Muitos estudos têm demonstrado a segurança do uso de aminoglicosídeos com relação a função renal. Em uma pesquisa realizada em um hospital geral, HELPS (2011) não observou aumento na incidência de injúria renal aguda (IRA) com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) em um período onde o número de doses diárias de gentamicina dobrou de 20 para 40 doses/1000 leitos dia, ressaltando porém a necessidade de contínua vigilância de seu nível terapêutico, de que se evite a associação com outros nefrotóxicos e que o tempo de tratamento seja restrito. Em 1995, NICOLAU e colaboradores avaliaram a utilização de aminoglicosídeos (94% gentamicina, 5,78% tobramicina e 0,22% amicacina) em 2184 pacientes internados em um hospital universitário seguindo um protocolo de dose única diária do antibiótico. A dose era iniciada conforme o *clearance* de creatinina estimado e ajustada com base no nível sérico do antibiótico obtido ao final da administração da droga (pico de concentração) e após 8 ou 12h da administração conforme protocolo. Ao final deste estudo, 3 pacientes apresentaram ototoxicidade, e apenas 27 pacientes (1,2%) desenvolveram nefrotoxicidade.

Em um estudo do tipo caso controle publicado em 2001, STREETMAN comparou a incidência de nefrotoxicidade entre 2253 pacientes tratados com aminoglicosídeos (74,5% gentamicina e 25,5% tobramicina) associado a monitorização da dosagem terapêutica da droga (DTD) e 152 pacientes sem monitorização, sendo constatada uma redução significativa dos casos de IRA entre os pacientes submetidos a DTD (7,9% vs.

13,2%, $p=0,02$), resultando em uma economia de U\$ 90.995,00 / 100 pacientes bem como redução de 9 dias no tempo médio de internação.

Em um estudo retrospectivo de coorte envolvendo 315 pacientes, SPANGAARD (2011) constatou que a utilização de gentamicina em um período menor ou igual a cinco dias em dose única diária não resultou em aumento do risco para nefrotoxicidade em pacientes com bacteremia. Quatro anos depois, COBUSSEN (2015) avaliou a incidência de nefrotoxicidade em 302 pacientes admitidos em um pronto-socorro com diagnóstico de sepse e tratados com beta-lactâmico associado a dose única de gentamicina ou não. Nesse estudo, o desenvolvimento de IRA não se associou ao uso de gentamicina, e sim à presença de choque séptico.

Por outro lado, alguns estudos continuam reiterando o risco da nefrotoxicidade associada ao uso dessa classe de antibióticos. Em revisão sistemática realizada em 2004 (64 estudos com um total de 7586 pacientes), PAUL e colaboradores desencorajaram a associação de aminoglicosídeos com beta-lactâmicos para tratamento de sepse por haver aumento do risco de nefrotoxicidade sem ocasionar redução na taxa de mortalidade.

Em um estudo de coorte realizado em ambiente com baixa prevalência de resistência antimicrobiana, ONG (2017) registrou um aumento na incidência de nefrotoxicidade sem ocasionar redução da mortalidade em pacientes com sepse grave ou choque séptico que receberam gentamicina empiricamente por três dias.

Já em estudo retrospectivo realizado por SELBY (2009), o uso de gentamicina foi associado a aumento da nefrotoxicidade independentemente da dose (> 3 mg/kg ou ≤ 3 mg/kg) ou do número de doses administradas. No entanto, constatou-se maior incidência de IRA em pacientes com idade mais avançada, com maior valor de creatinina basal, bem como pacientes com maior escore de comorbidades e com utilização de outras medicações nefrotóxicas, demonstrando que o desenvolvimento de nefrotoxicidade pelo uso de aminoglicosídeos é potencialmente modificável. Por fim, neste mesmo estudo, verificou-se associação positiva entre a gravidade da IRA e o percentual de mortalidade intra-hospitalar.

Portanto, diante do aumento de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) por bactérias resistentes a carbapenêmicos, do déficit de opções terapêuticas e a estratégia de criação de protocolos para uso racional de antibióticos com o objetivo de

poupar carbapenêmicos, e considerando a possibilidade da utilização de aminoglicosídeos com esse objetivo, faz-se necessário avaliar o verdadeiro papel dessa classe antibiótica no desenvolvimento de IRA em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI).

2. OBJETIVO GERAL

Avaliar a segurança do uso de aminoglicosídeos comparado ao uso de meropenem para tratamento de infecções relacionadas à assistência à saúde em unidade de terapia intensiva.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a incidência de IRA entre pacientes tratados com aminoglicosídeos ou meropenem em unidade de terapia intensiva.
- Comparar a taxa de mortalidade entre pacientes tratados com aminoglicosídeos ou meropenem em unidade de terapia intensiva.
- Comparar a mortalidade entre pacientes com IRA e sem IRA.

3. MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo analítico transversal desenvolvido mediante análise de dados coletados de janeiro de 2011 a outubro de 2017 em dois hospitais universitários de nível terciário na cidade de Curitiba - Paraná. O primeiro, Hospital Universitário Cajuru (HUC), é referência em clínica médica e cirúrgica, com 207 leitos sendo 30 em unidade de terapia intensiva (UTI). O segundo, Hospital Santa Casa de Curitiba (HSC), é referência em cirurgia cardíaca e transplante renal, contendo 204 leitos, dos quais 29 em UTI. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUC-PR (CAAE 77029317.1.0000.0020).

Meropenem e aminoglicosídeos são as drogas de escolha para tratamento empírico nas UTIs desses hospitais, conforme protocolos institucionais locais para antibioticoterapia em IRAS. Ambas as drogas apresentam padrão de suscetibilidade similar para patógenos comumente responsáveis por infecções dos tratos respiratório e urinário, bem como infecções de corrente sanguínea.

A dose inicial de aminoglicosídeos nesses hospitais é determinada com base nos registros de concentração inibitória máxima e mínima dos serviços, bem como a mediana da MIC90 (1 mg/L para enterobactérias) dos principais microrganismos responsáveis por infecções nas UTI desses hospitais.

Amicacina e gentamicina são prescritas na doses iniciais de 15 mg/kg/dia e 3 mg/kg/dia respectivamente, ambas com infusão de 30 minutos, e meropenem pelo menos 1.000mg de oito em oito horas com infusão de 3 horas após a dose de ataque administrada com infusão de 30 minutos. Doses subsequentes são guiadas conforme protocolo local com auxílio do serviço de farmacologia clínica. Para cálculo da dose inicial é utilizado o peso real do paciente e ajustada se 25% maior que o peso ideal calculado.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos internados em UTI e que utilizaram pelo menos 3 dias de aminoglicosídeos (amicacina ou gentamicina) ou meropenem. Pacientes em tratamento dialítico crônico foram excluídos, assim como pacientes com creatinina sérica basal ou creatinina após 3 dias de antibioticoterapia não mensuradas.

3.3 VARIÁVEIS ANALISADAS

Foram analisados dados clínicos e laboratoriais: sexo, idade, desfechos clínicos (desenvolvimento de IRA e óbito), utilização de outras drogas nefrotóxicas durante o uso de aminoglicosídeos ou meropenem (vancomicina, diurético de alça, anfotericina B desoxicolato, polimixina B ou colistina), e comorbidades para cálculo do índice de comorbidade de Charlson.

Para caracterização de injúria renal aguda (IRA) foram utilizados os critérios AKIN (*Acute Kidney Injury Network* – BAGSHAW 2008) sendo incluídos pacientes que apresentaram IRA até dez dias após o início da terapia com aminoglicosídeos ou meropenem. Os critérios AKIN são definidos da seguinte maneira: estágio 1, aumento da creatinina sérica (CrS) de 150 a 200% (1,5 a 2 vezes) em relação ao valor basal ou $\geq 0,3$ mg/dL do valor basal; estágio 2, aumento da CrS de > 200 a 300% (2 a 3 vezes) em relação ao valor basal e, estágio 3, aumento da CrS de $> 300\%$ (maior que 3 vezes) em relação ao valor basal, CrS ≥ 4 mg/dL com um aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dL ou início de terapia renal substitutiva (TRS). A ocorrência de IRA foi avaliada até 24 horas após o término da terapia com aminoglicosídeos ou meropenem ou até a morte, se esta última ocorreu durante a terapia.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalo interquartil (IIQ), enquanto as variáveis categóricas foram expressas em frequências e percentuais. Nossa variável dependente foi o desenvolvimento de IRA (sim ou não). A análise univariada foi realizada separadamente para cada variável. Os valores de p foram calculados usando-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas. As variáveis para as quais o valor de p foi $\leq 0,05$ na análise univariada foram incluídas em um modelo de regressão logística multivariada binária. Todas as variáveis foram verificadas quanto à colinearidade. O modelo multivariado foi realizado com a intenção de identificar fatores de risco independentes, além do nosso principal interesse neste estudo (aminoglicosídeos vs. meropenem).

Um conjunto de covariáveis demográficas e de drogas potencialmente nefrotóxicas (idade, sexo, uso de vancomicina, polimixina B, colistina, diurético de alça e anfotericina B desoxicolato) foi selecionado para estimar o escore de propensão (EP). O EP foi calculado por meio de regressão logística e os pacientes tratados com meropenem foram pareados com os controles, tratados com aminoglicosídeos, usando a técnica do vizinho mais próximo (*nearest neighbor technique*) com um calibre (*caliper*) predefinido de 0,2. Essa técnica tem por objetivo parear indivíduos com os valores de EP mais semelhantes, sendo instituído um calibre que representa a diferença máxima permitida entre esses valores. O tamanho da amostra entre os grupos foi diferente e, para otimizar o equilíbrio e precisão, os pacientes foram pareados em uma proporção de 1:4. Esse pareamento foi realizado usando o pacote MatchIt do *software* R. As análises estatísticas foram realizadas usando os *softwares* SPSS versão 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) e R versão 3.5.3 (The R Development Core Team, Vienna, Austria).

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Foram incluídos no estudo 494 pacientes, sendo 399 tratados com aminoglicosídeos e 95 com meropenem. Utilizando-se do escore de propensão já descrito previamente, foram pareados 297 pacientes, sendo 205 tratados com aminoglicosídeos (grupo AG) e 92 com meropenem (grupo MERO).

Não houve diferença estatística na incidência de IRA (MERO 23% vs. AG 28%, $p=0,324$), bem como na mortalidade entre os dois grupos (MERO 37% vs. AG 41%, $p=0,464$). A mediana da CrS ao término do tratamento antibiótico foi similar (1,0 mg/dL para meropenem e 0,9 mg/dL para aminoglicosídeos, $p=0,140$).

Vancomicina foi a droga nefrotóxica associada mais prescrita (75% no grupo MERO e 67% no AG, $p=0,183$), seguido por diurético de alça (38% no grupo MERO e 46% no AG, $p=0,163$). Polimixina B foi utilizada em 16% no grupo MERO e 18% no grupo AG ($p=0,715$), e anfotericina B em 3% para cada grupo ($p=0,877$).

Pacientes tratados com aminoglicosídeos apresentaram um tempo de internação maior do que aqueles que utilizaram meropenem, porém sem diferença estatística (MERO 19 dias vs. AG 28,5 dias, $p=0,719$).

Em se tratando de comorbidades, houve diferença estatística apenas com relação a hipertensão arterial, mais prevalente no grupo que usou meropenem (MERO 67% vs. AG 47%, $p=0,001$). Demais comorbidades são detalhadas na tabela 1.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes internados em UTI tratados com meropenem ou aminoglicosídeos.

Variáveis contínuas	MERO (n=92)		AG (n=205)		p
	Mediana	[IIQ]	Mediana	[IIQ]	
Idade (anos)	62,5	[50,3 - 73,0]	62,0	[50,0 - 71,0]	0,629
Hospitalização (dias)	19,0	[19,0 - 19,0]	28,5	[13,0 - 53,0]	0,719
CrS na admissão (mg/dL)	1,1	[0,7 - 2,0]	1,0	[0,7 - 1,7]	0,325
CrS após antibiótico (mg/dL)	1,0	[0,6 - 2,6]	0,9	[0,6 - 1,9]	0,140
Dias de antibiótico	8,0	[3,3 - 10,0]	6,0	[4,0 - 8,0]	0,245

Variáveis nominais	n	%	n	%	p
Injúria renal aguda	21	23%	58	28%	0,324
Mortalidade	34	37%	85	41%	0,464
Sexo masculino	57	62%	120	59%	0,579
Vancomicina	69	75%	138	67%	0,183
Polimixina B	15	16%	37	18%	0,715
Diurético de alça	35	38%	94	46%	0,163
Anfotericina B (desoxicolato)	3	3%	6	3%	0,877
HIV	0	0%	4	2%	0,177
Diabetes Mellitus	29	32%	75	37%	0,398
Com complicações	8	9%	16	8%	0,795
Sem complicações	21	23%	59	29%	0,285
Doença renal crônica	13	14%	18	9%	0,163
IAM prévio	20	22%	32	16%	0,199
Insuficiência cardíaca	9	10%	31	15%	0,213
Doença vascular periférica	8	9%	24	12%	0,456
Doença cerebrovascular	15	16%	25	12%	0,337
Hemiplegia	5	5%	9	4%	0,695
Demência	3	3%	6	3%	0,877
DPOC	13	14%	19	9%	0,211
Hipertensão arterial	62	67%	96	47%	0,001
Neoplasia	19	21%	30	15%	0,196
Linfoma	0	0%	2	1%	0,342
Leucemia	2	2%	4	2%	0,890
Neoplasia metastática	7	8%	8	4%	0,177
Doença reumatológica	4	4%	7	3%	0,694
Úlcera péptica	3	3%	5	2%	0,686
Doença hepática leve	3	3%	3	1%	0,309
Cirrose	1	1%	1	0%	0,559

MERO - meropenem; AG - aminoglicosídeos; IIQ – intervalo interquartil; CrS - creatinina sérica; HIV - *human immunodeficiency virus*, IAM - infarto agudo do miocárdio, DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica

4.2 FATORES DE RISCO PARA IRA

Dentre os 297 pacientes pareados, 79 desenvolveram algum grau de IRA (26,6%). IRA estágio 1 (AKIN) foi a mais comum, totalizando 44 (55,7%) pacientes, seguido por estágio 2 e 3, acometendo 22 (27,8%) e 13 (16,5%) pacientes, respectivamente.

Quando analisados os possíveis fatores predisponentes para nefrotoxicidade (tabela 2), constatamos que o uso de aminoglicosídeos não se confirmou como fator de risco independente para o desenvolvimento de IRA, sendo utilizado em 62% dos pacientes que não desenvolveram IRA e em 52% dos pacientes que apresentaram injúria renal ($p=0,104$), fato não observado com relação ao uso de vancomicina, utilizada em 85% dos pacientes com IRA e em 65% dos pacientes sem IRA ($p=0,002$), bem como diurético de alça que foi utilizado em 56% dos pacientes com IRA e em 39% dos que não apresentaram nefrotoxicidade ($p=0,033$).

A presença de nefrotoxicidade associou-se com o aumento da mortalidade, ocorrendo em 49% dos pacientes com IRA e em 37% dos pacientes sem injúria renal ($p=0,049$).

Em se tratando das comorbidades, apenas a presença de doença reumatológica (sem IRA 2% vs. com IRA 8%, $p=0,033$) e de doença hepática leve (sem IRA 1% vs. com IRA 6%, $p=0,001$) estiveram associadas ao aumento na incidência de IRA com significância estatística. Demais comorbidades são detalhadas na tabela 2.

Tabela 2. Dados associados a injúria renal aguda (IRA) em pacientes internados em UTI tratados com meropenem ou aminoglicosídeos.

Variáveis contínuas	Sem IRA (n=218)		Com IRA (n=79)		p
	Mediana	[IIQ]	Mediana	[IIQ]	
Idade (anos)	62,0	[47,8 - 73,0]	64,0	[56,0 - 71,0]	0,286
Hospitalização (dias)	28,5	[12,3 - 57,8]	28,0	[14,0 - 40,0]	0,887
CrS na admissão (mg/dL)	1,1	[0,7 - 1,8]	0,9	[0,7 - 1,6]	0,123
CrS após antibiótico (mg/dL)	1,0	[0,6 - 2,1]	0,9	[0,5 - 1,6]	0,040
Dias de antibiótico	6,5	[3,8 - 9,0]	6,0	[4,0 - 8,0]	0,974

Variáveis nominais	n	%	n	%	p
Aminoglicosídeo	136	62%	41	52%	0,104
Mortalidade	80	37%	39	49%	0,049
Sexo masculino	147	67%	58	73%	0,324
Vancomicina	141	65%	66	84%	0,002
Polimixina B	33	15%	19	24%	0,074
Diurético de alça	85	39%	44	56%	0,033
Anfotericina B (desoxicolato)	6	3%	3	4%	0,642
HIV	3	1%	1	1%	0,942
Diabetes Mellitus	76	35%	28	35%	0,926
Com complicações	18	8%	6	8%	0,853
Sem complicações	58	27%	22	28%	0,831
Doença renal crônica	25	11%	6	8%	0,335
IAM prévio	40	18%	12	15%	0,527
Insuficiência cardíaca	32	15%	8	10%	0,310
Doença vascular periférica	24	11%	8	10%	0,819
Doença cerebrovascular	30	14%	10	13%	0,806
Hemiplegia	8	4%	6	8%	0,158
Demência	8	4%	1	1%	0,286
DPOC	23	11%	9	11%	0,836
Hipertensão arterial	113	52%	45	57%	0,434
Neoplasia	37	17%	12	15%	0,715
Linfoma	0	0%	2	3%	*
Leucemia	3	1%	3	4%	0,192
Neoplasia metastática	8	4%	7	9%	0,071
Doença reumatológica	5	2%	6	8%	0,033
Úlcera péptica	5	2%	3	4%	0,479
Doença hepática leve	1	1%	5	6%	0,001
Cirrose	1	1%	1	1%	0,452

IRA - injúria renal aguda; IIQ - intervalo interquartil; CrS - creatinina sérica; HIV - *human immunodeficiency virus*;
IAM - infarto agudo do miocárdio, DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica
* zero

5. DISCUSSÃO

Os aminoglicosídeos são drogas antigas, porém ainda eficazes para o tratamento de diversas infecções graves. Entretanto, frente ao estigma de nefrotoxicidade, a sua prescrição acaba sendo aquém de suas possibilidades terapêuticas. Em nosso estudo constatamos que esse receio pode estar superestimado, e que essas drogas podem ser utilizadas com segurança, baixa incidência de nefrotoxicidade e sem aumento da mortalidade em relação ao uso de meropenem para tratamento de infecções em pacientes internados em UTI.

Com o surgimento de resistência aos carbapenêmicos por bacilos Gram negativos, iniciou-se uma busca por antibióticos que pudessem ser utilizados para o tratamento de infecções causadas por essas bactérias, e diversos estudos têm sido realizados com aminoglicosídeos com a intenção de avaliar sua efetividade (LAYEUX, 2010; HELPS, 2011; TOLEDO, 2014; GONZALEZ-PADILLA, 2014), a real incidência de nefrotoxicidade associada ao seu uso, bem como os fatores de risco relacionados com esse desfecho (OLIVEIRA, 2009; GERLACH, 2011). A dosagem terapêutica de drogas (DTD) para aminoglicosídeos vem sendo estudada há muitos anos com o objetivo de determinar posologias que se adequem ao perfil do paciente, com a possibilidade de diminuir o uso de dose sub-terapêutica e a incidência de IRA, bem como proporcionar redução dos custos de internação (BENNETT, 1979; STREETMAN, 2001; DUSZYNSKA, 2013; ROGER, 2015; BEN ROMDHANE, 2019).

A DTD não é rotineiramente realizada nos hospitais onde nosso estudo foi realizado, no entanto não evidenciamos aumento significativo na incidência de nefrotoxicidade entre os pacientes que utilizaram aminoglicosídeos em relação aos que utilizaram meropenem (MERO 23% vs. AG 28%, $p=0,324$), e a incidência global de IRA em pacientes utilizando aminoglicosídeos (25%, N=99) foi semelhante a estudo publicado por Duszynska (2013), este porém utilizando DTD e com menor número de pacientes. Esses resultados provavelmente sejam reflexo da baixa dose de gentamicina utilizada nas unidades de terapia intensiva onde ocorreu o nosso estudo, a qual tem se mostrado suficiente para o tratamento eficaz (PEIXOTO, 2018), assim como a administração de aminoglicosídeos em dose única e pelo menor período possível, medidas amplamente recomendadas no intuito de reduzir o efeito nefrotóxico desta classe antibiótica (NICOLAU, 1995; PEIXOTO, 2018; GOODLET, 2019). É interessante salientar também a

baixa incidência de IRA em estágios avançados durante o estudo, haja vista que a maioria dos pacientes que desenvolveram nefrotoxicidade foram classificados como AKIN estágio 1, que sabidamente associa-se a um melhor prognóstico (BAGSHAW, 2008; SELBY, 2009; VALETTE, 2013).

As causas de IRA são multifatoriais em ambiente de terapia intensiva, mas o uso de drogas nefrotóxicas apresentou correlação positiva com esse desfecho, com destaque para o uso de vancomicina e diurético de alça, esta última não responsável por nefrotoxicidade direta, no entanto provável potencializadora da nefrotoxicidade por outras drogas mediante diversos mecanismos, como redução do fluxo sanguíneo e aumento do estresse oxidativo renal (DOBROWOLSKI, 2000; DOBROWOLSKI, 2001; GERLACH, 2011; SILBERT, 2016).

Em 2009, SELBY e colaboradores afirmaram que o uso de gentamicina foi associado a aumento da nefrotoxicidade independentemente da dose administrada. Vale ressaltar que a dose de gentamicina foi semelhante à utilizada nas UTIs onde nosso estudo foi realizado (3 mg/kg/dia). A incidência de IRA nesse estudo foi de 24,4%. No entanto, como já demonstrado, a incidência de IRA entre pacientes usando meropenem e aminoglicosídeos não apresentou diferença estatística em nossa pesquisa (23% e 28%, respectivamente, $p=0,324$), percentuais muito semelhantes ao valor encontrado naquele estudo, corroborando com a constatação de que outros fatores devem estar envolvidos com o desenvolvimento de IRA.

Estudos demonstram que a presença de IRA, mesmo em estágios iniciais, aumenta a morbidade e a mortalidade a curto e longo prazo, assim como aumenta o risco de necessidade de cuidados em UTI e a taxa de reinternação hospitalar (SELBY, 2009; NG, 2011; BEDFORD, 2014). Em nosso estudo não constatamos aumento nos dias de hospitalização entre os pacientes que apresentaram IRA (sem IRA 28,5 dias vs. com IRA 28 dias, $p=0,887$), porém ficou evidente o aumento da mortalidade, indo de 37% entre os pacientes que não desenvolveram IRA para 49% dentre aqueles que apresentaram algum grau de injúria renal ($p=0,049$).

Dentre as limitações deste estudo citamos o fato de se tratar de uma análise retrospectiva. Com relação às análises da função renal, o *clearance* de creatinina dos pacientes não foi aferido, e não foi registrado a incidência de IRA com necessidade de terapia renal substitutiva. Além disso, como qualquer estudo que use a abordagem de

escore de propensão, esse método não pode ser considerado para confundidores não medidos, dentre eles a presença de sepse ou o uso de droga vasoativa. Por fim, a monitorização da DTD não foi realizada em todos os pacientes que participaram do estudo.

No entanto, a questão abordada em nosso estudo é relevante pela necessidade do uso racional de antibióticos, particularmente em programas com restrição de carbapenêmicos, e converge com dados publicados anteriormente sobre nefrotoxicidade por aminoglicosídeos.

6. CONCLUSÃO

A incidência de IRA assim como a mortalidade em pacientes em uso de aminoglicosídeos foram semelhantes em relação aos que usaram meropenem, fato que reforça o uso dessa classe de antibióticos como opção terapêutica segura na vigência de infecções com necessidade de cuidados intensivos.

Ficou demonstrado também o aumento estatisticamente significativo da mortalidade entre os pacientes com IRA, e que o uso de vancomicina e diurético de alça foram preditores independentes para o desenvolvimento de nefrotoxicidade.

Diante do volume crescente de infecções relacionadas à assistência à saúde por bactérias multirresistentes é de fundamental importância o uso racional de antibióticos, e a utilização de aminoglicosídeos deve ser considerada em protocolos institucionais com o objetivo de redução do uso de carbapenêmicos.

APÊNDICE

Tabela 3. Características gerais dos pacientes internados em UTI tratados com meropenem ou aminoglicosídeos (pré-pareamento).

Variáveis contínuas	MERO (n=95)		AG (n=399)		p
	Mediana	[IIQ]	Mediana	[IIQ]	
Idade (anos)	63,0	[51,0 - 74,0]	61,0	[47,0 - 71,0]	0,073
Hospitalização (dias)	11,0	[7,0 - 20,0]	30,0	[13,0 - 56,0]	0,001
Cr na admissão (mg/dL)	1,1	[0,7 - 2,0]	1,0	[0,7 - 1,5]	0,139
Cr após antibiótico (mg/dL)	1,0	[0,6 - 2,7]	0,9	[0,6 - 1,5]	0,017
Dias de antibiótico	8,0	[3,0 - 10,0]	6,0	[4,0 - 8,0]	0,230

Variáveis nominais	n	%	n	%	p
Injúria renal aguda	21	22%	99	25%	0,580
Mortalidade	35	37%	163	41%	0,474
Sexo masculino	60	63%	247	62%	0,821
Vancomicina	72	76%	144	36%	< 0,001
Polimixina B	16	17%	76	19%	0,620
Diurético de alça	36	38%	210	53%	0,010
Anfotericina B (desoxicolato)	3	3%	10	3%	0,721
HIV	0	0%	9	2%	0,140
Diabetes Mellitus	30	32%	141	35%	0,489
Com complicações	8	8%	45	11%	0,419
Sem complicações	22	23%	97	24%	0,813
Doença renal crônica	13	14%	27	7%	0,026
IAM prévio	21	22%	56	14%	0,051
Insuficiência cardíaca	9	9%	51	13%	0,375
Doença vascular periférica	9	9%	44	11%	0,682
Doença cerebrovascular	16	17%	47	12%	0,184
Hemiplegia	5	5%	18	5%	0,755
Demência	9	9%	3	1%	0,608
DPOC	14	15%	42	11%	0,245
Hipertensão arterial	64	67%	174	44%	< 0,001
Neoplasia	20	21%	48	12%	0,022
Linfoma	0	0%	3	1%	0,397
Leucemia	2	2%	4	1%	0,371
Neoplasia metastática	7	7%	11	3%	0,031
Doença reumatológica	4	4%	11	3%	0,458
Úlcera péptica	3	3%	9	2%	0,608
Doença hepática leve	3	3%	5	1%	0,186
Cirrose	1	1%	4	1%	0,965

MERO - meropenem; AG - aminoglicosídeos; IIQ – intervalo interquartil; CrS - creatinina sérica; HIV - *human immunodeficiency virus*; IAM - infarto agudo do miocárdio, DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica

Tabela 4. Dados associados a injúria renal aguda (IRA) em pacientes internados em UTI tratados com meropenem ou aminoglicosídeos (pré-pareamento).

Variáveis contínuas	Sem IRA (n=374)		IRA (n=120)		p
	Mediana	[IIQ]	Mediana	[IIQ]	
Idade (anos)	60,0	[46,0 - 71,2]	63,5	[54,0 - 71,0]	0,088
Hospitalização (dias)	24,0	[11,0 - 51,0]	21,0	[10,0 - 39,0]	0,209
CrS na admissão (mg/dL)	1,0	[0,7 - 1,6]	0,9	[0,7 - 1,4]	0,066
CrS após antibiótico (mg/dL)	0,9	[0,6 - 1,7]	0,7	[0,5 - 1,4]	0,004
Dias de antibiótico	7,0	[4,0 - 9,0]	7,0	[4,0 - 8,0]	0,896
Variáveis nominais	n	%	n	%	p
Aminoglicosídeo	241	64%	66	55%	0,064
Mortalidade	140	37%	58	48%	0,034
Sexo masculino	300	80%	99	83%	0,580
Vancomicina	148	40%	68	57%	0,001
Polimixina B	59	16%	33	28%	0,004
Diurético de alça	172	46%	74	62%	0,003
Anfotericina B (desoxicolato)	5	1%	8	7%	0,227
HIV	7	2%	2	2%	0,884
Diabetes Mellitus	125	33%	46	38%	0,325
Com complicações	38	10%	15	13%	0,471
Sem complicações	87	23%	32	27%	0,448
Doença renal crônica	31	8%	9	8%	0,783
IAM prévio	55	15%	22	18%	0,340
Insuficiência cardíaca	44	12%	16	13%	0,647
Doença vascular periférica	40	11%	13	11%	0,973
Doença cerebrovascular	48	13%	15	13%	0,924
Hemiplegia	15	4%	8	7%	0,230
Demência	10	3%	2	2%	0,533
DPOC	43	11%	13	11%	0,842
Hipertensão arterial	173	46%	65	54%	0,131
Neoplasia	54	14%	14	12%	0,443
Linfoma	0	0%	3	3%	0,002
Leucemia	3	1%	3	3%	0,141
Neoplasia metastática	11	3%	7	6%	0,141
Doença reumatológica	8	2%	7	6%	0,040
Úlcera péptica	7	2%	5	4%	0,155
Doença hepática leve	3	1%	5	4%	0,011
Cirrose	3	1%	2	2%	0,410

IRA - injúria renal aguda; IIQ - intervalo interquartil; CrS - creatinina sérica; HIV - *human immunodeficiency virus*;
IAM - infarto agudo do miocárdio, DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica

REFERÊNCIAS

- AVENT, M. L.; ROGERS, B. A.; CHENG, A. C.; PATERSON, D. L. Current use of aminoglycosides: Indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. **Internal Medicine Journal**, v. 41, n. 6, p. 441–449, 2011.
- BAGSHAW, S. M.; GEORGE, C.; BELLOMO, R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 5, p. 1569–1574, 2008.
- BEDFORD, M.; E STEVENS, P.; WHEELER, T.; FARMER, C. What is the real impact of acute kidney injury? **BMC nephrology**, v. 15, p. 95, 2014.
- BEN ROMDHANE, H.; BEN FREDJ, N.; CHAABANE, A.; et al. Interest of therapeutic drug monitoring of aminoglycosides administered by a monodose regimen. **Nephrologie et Therapeutique**, v. 15, n. 2, p. 110–114, 2019.
- BENNETT, W. M.; PLAMP, C. E.; GILBERT, D. N.; PARKER, R. A.; PORTER, G. A. The influence of dosage regimen on experimental gentamicin nephrotoxicity: Dissociation of peak serum levels from renal failure. **Journal of Infectious Diseases**, v. 140, n. 4, p. 576–580, 1979.
- BOUCHER, H. W.; TALBOT, G. H.; BENJAMIN, D. K.; et al. 10 × '20 progress - Development of new drugs active against gram-negative bacilli: An update from the infectious diseases society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 12, p. 1685–1694, 2013.
- COBUSSEN, M.; DE KORT, J. M. L.; DENNERT, R. M.; LOWE, S. H.; STASSEN, P. M. No increased risk of acute kidney injury after a single dose of gentamicin in patients with sepsis. **Infectious Diseases**, v. 48, n. 4, p. 274–280, 2015.
- DECKER, B. S.; MOLITORIS, B. A. Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity. **Comprehensive Toxicology: Third Edition**. v. 14–15, p. 256–273, 2017.
- DOBROWOLSKI, L.; BĄDZYŃSKA, B.; GRZELEC-MOJZESOWICZ, M.; SADOWSKI, J. Renal Vascular Effects of Frusemide in the Rat: Influence of Salt Loading and the Role of Angiotensin II. **Experimental physiology**, v. 86, p. 611–616, 2001.
- DOBROWOLSKI, L.; BĄDZYŃSKA, B.; SADOWSKI, J. Differential Effect of Frusemide on Renal Medullary and Cortical Blood Flow in the Anaesthetised Rat. **Experimental Physiology**, v. 85, p. 783–789, 2000.
- DUSZYŃSKA, W.; TACCONE, F.; HURKACZ, M.; et al. Therapeutic Drug Monitoring of Amikacin In Septic Patients. **Critical care (London, England)**, v. 17, p. 165, 2013.
- FALAGAS, M.; KASTORIS, A.; KAPASKELIS, A.; KARAGEORGOPOULOS, D. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: A systematic review. **The Lancet infectious diseases**, v. 10, p. 43–50, 2010.

GERLACH, A.; STAWICKI, S.; COOK, C.; MURPHY, C. Risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in surgical intensive care unit patients. **International Journal of Critical Illness and Injury Science**, v. 1, n. 1, p. 17, 2011.

GONZALEZ-PADILLA, M.; TORRE-CISNEROS, J.; RIVERA-ESPINAR, F.; et al. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 3, p. 905–913, 2014.

GOODLET, K. J.; BENHALIMA, F. Z.; NAILOR, M. D. A systematic review of single-dose aminoglycoside therapy for urinary tract infection: Is it time to resurrect an old strategy? **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 1, p. 02165-18, 2019.

HELPS, A.; CHRISTOPHER, D.; GOURLAY, Y.; SEATON, R. Gentamicin and acute kidney injury requiring renal replacement therapy in the context of a restrictive antibiotic policy. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 66, p. 1936–1938, 2011.

HIRSCH, E. B.; TAM, V. H. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): An emerging cause of multidrug-resistant infection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 6, p. 1119–1125, 2010.

LAYEUX, B.; TACCONE, F. S.; FAGNOUL, D.; VINCENT, J. L.; JACOBS, F. Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 11, p. 4939–4941, 2010.

LOPEZ-NOVOA, J. M.; QUIROS, Y.; VICENTE, L.; MORALES, A. I.; LOPEZ-HERNANDEZ, F. J. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: An integrative point of view. **Kidney International**, v. 79, n. 1, p. 33-45, 2011.

MAGIORAKOS, A. P.; SRINIVASAN, A.; CAREY, R. B.; et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268–281, 2012.

NATION, R. L.; LI, J. Colistin in the 21st century. **Current Opinion in Infectious Diseases**, dez. 2009. NG, K. P.; CHANOUZAS, D.; FALLOUH, B.; BAHARANI, J. Short and long-term outcome of patients with severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. **QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians**, v. 105, p. 33–39, 2011.

NICOLAU, D. P.; FREEMAN, C. D.; BELLIVEAU, P. P.; et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 39, n. 3, p. 650–655, 1995.

NG, K. P.; CHANOUZAS, D.; FALLOUH, B.; BAHARANI, J. Short and long-term outcome of patients with severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. **QJM : Monthly journal of the Association of Physicians**, v. 105, p. 33–39, 2011.

OLIVEIRA, J. F. P.; SILVA, C. A.; BARBIERI, C. D.; et al. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 7, p. 2887–2891, 2009.

ONG, D. S. Y.; FRENCKEN, J. F.; KLEIN KLOUWENBERG, P. M. C.; et al. Short-course adjunctive gentamicin as empirical therapy in patients with severe sepsis and septic shock: A prospective observational cohort study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 12, p. 1731–1736, 2017.

PAUL, M.; BENURI-SILBINGER, I.; SOARES-WEISER, K.; LEIBOVICI, L. Beta Lactam Monotherapy Versus Beta Lactam-Aminoglycoside Combination Therapy for Sepsis in Immunocompetent Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. **Bmj**, v. 328, n. 7441, p. 668, 2004.

PEIXOTO, B. C.; CONTRERA, G. G.; CIESLINSKI, J.; GASPARETTO, J.; TUON, F. F. Acute kidney injury in patients using low dose (3 mg/kg/day) of gentamicin under therapeutic dose monitoring. **Journal of Infection**, v. 76, n. 5, p. 496–498, 2018.

POULIKAKOS, P.; TANSARLI, G. S.; FALAGAS, M. E. Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 33, n. 10, p. 1675–1685, 2014.

RAMIREZ, M. S.; TOLMASKY, M. E. Amikacin: Uses, resistance, and prospects for inhibition. **Molecules**, v. 22, n. 12, p. 2267, 2017.

ROGER, C.; NUCCI, B.; MOLINARI, N.; et al. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 46, n. 1, p. 21–27, 2015.

SELBY, N.; SHAW, S.; WOODIER, N.; FLUCK, R.; KOLHE, N. Gentamicin-associated acute kidney injury. **QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians**, v. 102, p. 873–880, 2009.

SERIO, A. W.; KEEPERS, T.; ANDREWS, L.; KRAUSE, K. M. Aminoglycoside Revival: Review of a Historically Important Class of Antimicrobials Undergoing Rejuvenation. **EcoSal Plus**, v. 8, n. 1, 2018.

SILBERT, B. I.; HO, K. M.; LIPMAN, J.; et al. Does Furosemide Increase Oxidative Stress in Acute Kidney Injury? **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 26, n. 5, p. 221–226, 2016.

SPANGGAARD, M. H.; HØNGE, B. L.; SCHØNHEYDER, H. C.; NIELSEN, H. Short-term gentamicin therapy and risk of renal toxicity in patients with bacteraemia. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 43, n. 11–12, p. 953–956, 2011.

STREETMAN, D. S.; NAFZIGER, A. N.; DESTACHE, C. J.; BERTINO, J. S. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. **Pharmacotherapy**, v. 21, n. 4, p. 443–451, 2001.

TOLEDO, P. V. M.; TUON, F. F.; AREND, L.; ARANHA JUNIOR, A. A. Efficacy of tigecycline, polymyxin, gentamicin, meropenem and associations in experimental *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* non-lethal sepsis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 5, p. 574–575, 2014.

TUON, F. F.; ROCHA, J. L.; FORMIGHIERI, M. S.; SFAIR, S.; BERTOLDI, M. B. Fosfomycin susceptibility of isolates with blaKPC-2 from Brazil. **Journal of Infection**, v. 67, n. 3, p. 247–249, 2013.

TUON, F. F.; SANTOS, T. A.; ALMEIDA, R.; et al. Colistin-resistant Enterobacteriaceae bacteraemia: Real-life challenges and options. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 22, n. 2, p. e9-e10, 2016a.

TUON, F. F.; ARAGAO, B. Z. DE; SANTOS, T. A.; et al. Acute kidney injury in patients using amikacin in an era of carbapenem-resistant bacteria. **Infectious Diseases**, v. 48, n. 11–12, p. 869–871, 2016b.

VALETTE, X.; DU CHEYRON, D. A critical appraisal of the accuracy of the RIFLE and AKIN classifications in defining “acute kidney insufficiency” in critically ill patients. **Journal of Critical Care**, v. 28, n. 2, p. 116–125, 2013.

WARGO, K. A.; EDWARDS, J. D. Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 27, n. 6, p. 573–577, 2014.

YAHAV, D.; FARBMAN, L.; LEIBOVICI, L.; PAUL, M. Colistin: New lessons on an old antibiotic. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 1, p. 18-29, 2012.

ZAVASCKI, A. P. Polymyxins for the treatment of extensively-drug-resistant Gram-negative bacteria: From pharmacokinetics to bedside. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 12, n. 5, p. 531-533, 2014.