

Lesão renal aguda pós uso de antibióticos

Acute kidney injury after use of antibiotics

Renata Q. Lima¹, Carlos P. Nunes²

¹Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

²Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

Resumo

Introdução: A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma entidade muito comum entre pacientes críticos, sobretudo aqueles internados em Centros de Terapia Intensiva (CTI). A LRA prolonga a internação hospitalar, o que, por si só, piora a taxa de mortalidade. Pacientes internados em CTI são ainda mais suscetíveis a essa complicação, visto o grande número de drogas potencialmente nefrotóxicas a que são submetidos, dentre elas os antibióticos. Antibióticos como aminoglicosídeos, polimixinas e glicopeptídeos são sabidamente nefrotóxicos e de uso rotineiro em CTIs de todo o mundo, os quais podem contribuir para o desenvolvimento da LRA nestes pacientes e, conseqüentemente, agravar seu quadro clínico, elevando os custos da internação. **Objetivo:** estabelecer o risco relativo de desenvolvimento de lesão renal aguda em pacientes internados no CTI do HCTCO que foram submetidos à terapêutica antibiótica durante a internação. **Métodos:** A metodologia utilizada foi a de um estudo retrospectivo transversal, através da análise de 109 prontuários de pacientes internados no CTI do HCTCO no período de 14 de fevereiro de 2015 a 08 de agosto de 2015. **Resultados:** o risco relativo de desenvolvimento de lesão renal aguda foi três vezes maior nos pacientes que usaram antibióticos em relação aos que não usaram. **Conclusões:** entender os mecanismos associados à injúria renal aguda ajuda a prevenir desfechos ruins e melhorar a qualidade do serviço médico no centro de terapia intensiva.

Descritores: Lesão renal aguda, antibacterianos, unidade de terapia intensiva, efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

Abstract

Introduction: Acute Kidney Injury (AKI) is a very common entity among critical patients, especially those hospitalized in Intensive Care Units (ICUs). The AKI prolongs hospital stay, which, in itself, worsens the hospital mortality rate. Patients hospitalized in ICUs are even more susceptible to this complication, given the large number of potentially nephrotoxic drugs to which they are submitted, among them antibiotics. Antibiotics such as aminoglycosides, polymyxins and glycopeptides are known to be nephrotoxic and routinely used in ICUs around the world, which can contribute to the development of AKI in these patients and, consequently, aggravate their clinical condition, increasing hospitalization costs. **Aims:** to establish the relative risk of development of acute kidney injury in patients admitted to the ICU of HCTCO who underwent antibiotic therapy during hospitalization. **Methods:** the methodology used was a cross-sectional retrospective study, through the analysis of 109 charts of patients admitted to the ICU of the HCTCO from February 14, 2015 to August 8, 2015. **Results:** the relative risk of developing acute kidney injury was three times higher in patients who used antibiotics than in those who did not. **Conclusion:** understanding the mechanisms associated with acute kidney injury helps to prevent poor outcomes and improve the quality of medical service in the intensive care unit.

Key Words: Acute kidney injury, anti-bacterial agents, intensive care units, drug-related side effects and adverse reactions.

1. Introdução

A Lesão Renal Aguda (LRA) ou Insuficiência Renal Aguda (IRA) é uma entidade muito comum em pacientes críticos, os quais em sua maioria estão internados em Unidade de Terapia Intensiva, seja ela a patologia de base que determinou sua internação, ou uma comorbidade que surge durante seu período de internação no CTI, com prevalência média de 20 a 30% dos casos.¹ A LRA pode ser definida como a deterioração aguda da função renal em horas ou dias, mais facilmente evidenciada pela redução do ritmo de filtração glomerular e/ou do volume urinário, acarretando distúrbios do equilíbrio hidro-eletrolítico e ácido-básico.^{2,3,4}

A LRA responde por cerca de 7% das complicações hospitalares e possui alta taxa de mortalidade a depender da população estudada, com números que podem variar entre 20 a 90%.^{1,4,5,6} Seu desenvolvimento prolonga a internação hospitalar – pacientes com IRA tendem a ficar 2.4 vezes mais tempo internados do que aqueles que não a desenvolvem⁴ - o que piora ainda mais a morbimortalidade dos pacientes críticos,^{1,4,5} e predispõe à progressão futura para Doença Renal Crônica (DRC).^{4,5} Além disso, aumenta os custos hospitalares, os quais são sobrepostos apenas pelos custos de um infarto agudo do miocárdio (IAM) ou um Acidente Vascular Encefálico (AVE).⁴

A IRA pode ter diversas causas, sendo estas classificadas quanto ao mecanismo da injúria renal: IRA pré-renal (hipotensão arterial, hipovolemia); IRA renal (necrose tubular aguda isquêmica e/ou tóxica, nefrites túbulo-intersticiais, pielonefrites, glomerulonefrites); IRA pós-renal ou obstrutiva (cálculos, tumores, traumas).³

O risco de desenvolvimento de LRA pode ser determinado por suscetibilidades do paciente - como DRC pré-existente, idade avançada, doenças crônicas tal qual Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM) e afecções hepáticas - além de exposição a grandes cirurgias, drogas nefrotóxicas e sepse.^{4,5}

Segundo a AKIN (AcuteKidneyInjury Network)⁶, pode-se classificar a IRA com base na dosagem de creatinina sérica e no volume urinário, segundo os seguintes estágios:

Estágio 1: aumento de 0,3 mg/dL ou aumento de 1,5 - 2 vezes o valor basal da creatinina sérica OU diurese < 0,5 ml/kg/h por 6 horas;

Estágio 2: aumento de > 2 – 3 vezes o valor basal da creatinina sérica OU diurese < 0,5 ml/kg/h por mais de 12 horas;

Estágio 3: aumento > 3 vezes o valor basal ou creatinina sérica \geq 4,0 mg/dL com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dL OU diurese < 0,3 ml/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), um efeito adverso de um medicamento pode ser definido como “qualquer resposta prejudicial e indesejada a um medicamento que ocorre com doses habitualmente usadas na prevenção, diagnóstico ou tratamento, ou para modificação de funções fisiológicas”.⁸

Os rins possuem diversos papéis dentro da fisiologia humana, que são caracterizados por filtração, reabsorção, secreção, manutenção da homeostase, além de funções metabólicas e endócrinas.⁹ Devido a seu papel como via de eliminação de muitos fármacos, torna-se órgão vulnerável à ação tóxica destes medicamentos, sobretudo por algumas de suas características como alta

vascularização e túbulo renal proximal com grande área para transporte de toxinas para o próprio epitélio renal.^{7,8}

LRA induzida por drogas é associada em 8 a 60% de todos os casos de IRA, sendo uma importante causa de Necrose Tubular Aguda (NTA).⁷ As formas de lesão induzida por drogas atingem tanto a função tubular quanto a glomerular renal, podendo resultar em alterações agudas ou crônicas. Entretanto, o reconhecimento da injúria renal por drogas ainda é muito difícil, sobretudo quando a exposição dura pouco tempo.¹⁰

No que tange os antibióticos, eles estão entre as drogas mais utilizadas no mundo, sendo prescritos a mais da metade dos pacientes hospitalizados.⁷ Os efeitos adversos associados a estas drogas atingem diversos sistemas orgânicos, causando efeitos gastrintestinais (diarréia, náuseas, vômitos), hematológicos (leucopenia, anemia, hemorragia), neurológicos (ototoxicidade, convulsões, encefalopatia), cardiovasculares (hipotensão), dentre outros.⁸

Injúria renal é o efeito adverso mais comum associado à antibioticoterapia, podendo a incidência de nefrotoxicidade chegar a 36%.⁷ Qualquer classe de antibióticos pode causar efeitos adversos. A toxicidade renal associada às terapias com aminoglicosídeos, por exemplo, pode variar de 5% até 58% dos pacientes em uso,^{5,7,11} tendendo a ser maior quando o tempo de tratamento é prolongado.^{10,12} Antibióticos glicopeptídeos, como a vancomicina, também têm seu papel na indução de LRA, podendo variar entre taxas de incidência de 1% a 40%, a depender da população estudada.¹³ Essa incidência tende a ser maior na terapia combinada de vancomicina + piperacilina/tazobactam, associação comum em pacientes hospitalizados.¹⁴ Outro fator potencializador da nefrotoxicidade antibiótica, além de

ser uma causa direta de injúria renal, é a sepse – afecção presente em até 50% dos pacientes em terapia intensiva.^{15,16} Visto a alta incidência do desenvolvimento de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados, sobretudo aqueles criticamente enfermos, o objetivo primário deste trabalho foi avaliar a relação entre a exposição ao uso de antibióticos nos pacientes internados no Centro de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO), e o risco relativo de desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA), compreendendo alguns dos demais fatores de risco para o seu desenvolvimento.

2. Métodos

A metodologia utilizada foi a de um estudo retrospectivo transversal, a partir da análise dos prontuários dos pacientes internados no CTI do HCTCO em Teresópolis – RJ/Brasil, no período de 14 de fevereiro de 2015 a tal dia de 08 de agosto de 2015, compreendendo um total de 109 pacientes. O Comitê de Ética em pesquisa do UNIFESO aprovou o projeto em outubro de 2016 e o estudo dos prontuários durou de março a junho de 2017.

Em cada prontuário foram colhidas informações como idade, sexo, cor, duração da internação, procedência do paciente (enfermaria, pronto socorro, UPA), diagnóstico de internação e comorbidades à internação (neoplasia; diabetes mellitus; doença cardiovascular como hipertensão arterial sistêmica, coronariopatias, insuficiência cardíaca; doença pulmonar como DPOC, asma; nefropatia; hepatopatia; AIDS).

Para o determinado estudo foram incluídos apenas os pacientes com idade \geq 18 anos e com tempo de internação \geq 48 horas. Foram excluídos pacientes com insuficiência renal crônica à internação, $<$ 18 anos, $>$ 70 anos, transplantados renais e estadia $<$ 48 horas no CTI.

Foram analisados dados laboratoriais (contagem de leucócitos, hematócrito, hemoglobina, creatinina sérica, uréia, sódio, potássio) e diurese horária, de modo a compreender: (1) valores basais à internação no CTI; (2) valores durante a internação no CTI; (3) valores pré-alta do CTI ou pré-óbito. Os pacientes também foram avaliados quanto à necessidade de ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas, necessidade de uso de antibióticos e quais deles, uso de diuréticos, realização de diálise e se havia sepse diagnosticada.

Para determinar os pacientes que desenvolveram LRA durante a internação era necessário preencher os critérios da AKIN (AcuteKidneyInjury Network)⁶ para injúria renal aguda estágio 1:

(1) aumento de 0,3 mg/dL ou aumento de 1,5 - 2 vezes o valor basal da creatinina sérica OU

(2) diurese $<$ 0,5 ml/kg/h por 6 horas;

O valor basal da creatinina sérica foi determinado através do exame laboratorial mais recente pré-internação no CTI (exame realizado na enfermaria/UPA). Naqueles pacientes em que não foi possível obter no prontuário o valor da creatinina sérica basal, seu valor foi estimado através do cálculo da equação simplificada do estudo de Modificação da Dieta em Doenças Renais (MDRD) para adultos até 70 anos: $TFG = 186 \times Cr \text{ Sérica}^{-1,154} \times idade^{-0,205} \times$ multiplicador, sendo a TFG (taxa de filtração glomerular) média no adulto estimada

em 75 ml/min e o multiplicador variando segundo sexo e etnia (1,21 para negros; 0,742 para mulheres não negras; 1,0 para todas as demais pessoas).

3. Resultados

Dos 109 prontuários analisados, 14 foram excluídos por não preencherem os requisitos para o estudo, totalizando uma amostra final de 95 pacientes. Após coleta de dados das prescrições e aplicação da definição da AKIN para Injúria Renal Aguda estágio I, a amostra foi classificada em:

- Aqueles que tiveram Lesão Renal Aguda durante a internação no CTI (44,2%) e aqueles que não tiveram;
- Aqueles que usaram antibióticos (ATB) durante a internação no CTI (54,7%) e aqueles que não usaram.

TABELA 1	Com LRA	Sem LRA	Total geral
Com ATB	33	19	52
Sem ATB	9	34	43
Total geral	42	53	95

Utilizando-se o teste do Qui-Quadrado para análise da tabela de contingência número 1, o Risco Relativo (RR) de desenvolver Injúria Renal usando antibióticos – RR = 3,0321 (para um intervalo de confiança de 95%, de 1,6369 a 5,6165). Ou seja, o risco de desenvolver LRA é três vezes maior em um paciente que fez antibioticoterapia do que em um paciente sem uso de antibióticos na internação.

A média de idade da amostra estudada foi de 62,5 anos, variando entre 18 e 70 anos. Quanto ao sexo, 60 pacientes eram homens (60,1%) e 35 mulheres (39,9%). Quanto à cor, 64,2% dos pacientes eram brancos, 20% eram pardos e 15,2% eram negros. Dentre as comorbidades à internação, 49,5% dos pacientes tinham alguma doença cardiovascular, principalmente Hipertensão Arterial Sistêmica; 33,7% tinham Diabetes Mellitus; 10,5% tinham alguma doença pulmonar, sobretudo Asma; 4,2% tinham alguma neoplasia; e 3,1% tinham alguma doença hepática. Quando estudados os 42 pacientes que tiveram LRA, 52,4% tinham doença cardiovascular pré internação e 33,3% tinham Diabetes Mellitus.

Quanto à procedência, 35,8% dos pacientes foram encaminhados da Unidade de Pronto Atendimento (UPA), 18,9% eram do setor de Clínica Médica, 14,7% do Pronto Socorro, 13,7% da Clínica Cirúrgica, 9,5% eram do setor Particular e 7,4% da Ortopedia. A média de duração da internação no CTI foi de 13 dias, variando entre 2 e 66 dias. No caso dos pacientes que tiveram LRA, essa média foi de 11,2 dias; nos pacientes que não tiveram LRA, a média foi de 6,7 dias.

Tabela

2

Características	Número de Pacientes		
		Com VM	61
		Sem VM	34
Sexo		Drogas	
Sexo Masculino	60	Vasoativas	
Sexo Feminino	35	Com DV	47
Cor		Sem DV	48
Branca	61	Antibióticos	
Parda	19	Com ATB	52
Negra	15	Sem ATB	43
Procedência		Lesão Renal	
UPA	34	Aguda	
Clínica Médica	18	Sim	42
Pronto Socorro	14	Não	53
Clínica Cirúrgica	13	Diálise	
Particular	9	Sim	14
Ortopedia	7	Não	81
Ventilação		Óbito	20
Mecânica		Alta do CTI	75

Quanto ao manejo do paciente na internação, 64,2% dos pacientes estiveram sob ventilação mecânica e 49,5% necessitaram de drogas vasoativas. Nos pacientes que tiveram LRA, essas taxas foram de 71,4% e 59,5%, respectivamente. Sepsis estava presente em 10,5% da amostra; no caso dos pacientes com injúria renal, essa taxa foi de 11,9%. Quanto aos antibióticos, os que mais se associaram aos casos de injúria renal foram Vancomicina (10 casos), Ceftriaxone (7 casos) e Ciprofloxacina (5 casos), principalmente quando a duração do tratamento foi prolongada – 54,5% dos casos de LRA que usaram antibióticos tiveram duração do tratamento superior a 7 dias. Dos 42 pacientes com lesão renal aguda, 33,3%

necessitaram de terapia dialítica e 23,8% foram a óbito. Nos pacientes que não tiveram injúria renal, a taxa de mortalidade foi de 18,9%.

4. Discussão

A principal dificuldade encontrada neste estudo foi encontrar na literatura uma definição universal para Injúria Renal Aguda, o que não existe. Isso dificulta muito a comparação entre as pesquisas na área. Por exemplo, um grande estudo sobre falência renal aguda em pacientes críticos¹⁶ que levantou dados de 23 países utilizou os níveis do marcador BUN (bloodureanitrogen) como critério laboratorial definidor de LRA. Isto dificulta a comparação com os estudos feitos no Brasil, já que aqui se utiliza os níveis de creatinina como critério.

Outra dificuldade encontrada foi a falta da informação sobre o peso do paciente no prontuário, o que não permitiu o uso do segundo critério da AKIN para determinar injúria renal (diurese < 0,5 ml/kg/h por 6 horas). Da mesma forma, em cerca de 25% dos prontuários estudados, não havia informação sobre as comorbidades dos pacientes, não sendo possível determinar se realmente não havia nenhuma doença a relatar, ou se essa informação não estava anotada no prontuário.

A prevalência da LRA no CTI do HCTCO foi maior do que a esperada pela literatura (44,5% em comparação a 20-30%¹), provavelmente pelos parâmetros mais sensíveis utilizados neste trabalho para determinar a injúria renal. Da mesma forma, Uchino et al, ao avaliarem 1738 pacientes críticos que tiveram injúria renal aguda durante a internação, encontraram uma taxa de mortalidade de 52% no CTI. Em

nosso estudo, a taxa de mortalidade foi de 23,8%, um desfecho melhor do que em comparação ao estudo de Uchino et al, também pela definição de LRA ser muito sensível, o que abarcou pacientes que não tinha alterações renais tão proeminentes ainda.

Quanto à prevalência de sepse nos pacientes com LRA, a taxa de 11,8% é muito distante do valor esperado comparado aos demais estudos (de cerca de 50% dos pacientes). Entretanto, somente os prontuários que tinham o diagnóstico de “sepse” descrito foram contabilizados neste trabalho, podendo essa taxa ser maior do que a avaliada.

Quanto às comorbidades à internação, doença cardiovascular foi a que mais se associou a LRA, com mais da metade dos pacientes tendo uma alteração cardiovascular, sobretudo Hipertensão Arterial. Esta poderia ser uma variável a ser observada como alerta no CTI.

5. Conclusão

É difícil comparar os estudos acerca de Lesão Renal Aguda, visto os diferentes métodos para definir a injúria renal. O risco relativo de desenvolver LRA foi três vezes maior nos pacientes que fizeram terapêutica antibiótica do que naqueles que não fizeram. Os antibióticos mais relacionados com o desfecho de injúria renal foram Vancomicina, Ceftriaxone e Ciprofloxacina. A taxa de mortalidade foi maior nos pacientes com LRA do que naqueles sem alteração renal. Por fim, entender os mecanismos associados com o desenvolvimento de injúria renal ajuda a

melhorar a qualidade do serviço médico e a prevenir desfechos ruins, sobretudo em um ambiente onde todos os pacientes são críticos, como o CTI.

6. Referências

- 1- Pinto PS, Carminatti M, Lacet T, Rodrigues DF, Nogueira LO, Bastos MG, et al. Insuficiência renal aguda nefrotóxica: prevalência, evolução clínica e desfecho. *J Bras Nefrol* 2009;31:32-41.
- 2- Shah SR, Tunio AS, Arshad MH, Moazzam Z, Noorani K, Feroze AM. Acute Kidney Injury Recognition and Management: A Review of the Literature and Current Evidence. *Glob J Health Sci*. 2016;8:120-124.
- 3- Sociedade Brasileira de Nefrologia, Comitê de Insuficiência Renal Aguda. Diretrizes de Insuficiência Renal Aguda, 2007.
- 4- Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Older Adults With Critical Illness: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:860-869.
- 5- Paquette F, Bernier-Jean A, Brunette V, Ammann H, Lavergne V, Pichette V. Acute Kidney Injury and Renal Recovery with the Use of Aminoglycosides: A Large Retrospective Study. *Nephron* 2015;131:153-160.
- 6- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007;11:R31.

- 7- Khalili¹ H, Bairami¹ S, Kargar M. Antibiotics Induced Acute Kidney Injury: Incidence, Risk Factors, Onset Time and Outcome. *Acta Med Iran.* 2013;51:871-878.
- 8- Moreira MM. Efeitos Hepatotóxicos e Nefrotóxicos dos Antibacterianos [Trabalho de Conclusão de Curso]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Mestrado integrado de Ciências Farmacêuticas, 2012.
- 9- Sodré FL, Costa JC, Lima JC. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. *J Bras Patol Med Lab.* 2007;43:132-138.
- 10- Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol.* 2017;18:124.
- 11- Picard W, Bazin F, Clouzeau B, Bui N, Soulat M, Guilhon E, et al. Propensity-Based Study of Aminoglycoside Nephrotoxicity in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:7468-7474.
- 12- Johansson S, Christensen OM, Thorsmark AH. A retrospective study of acute kidney injury in hip arthroplasty patients receiving gentamicin and dicloxacillin. *Acta Orthop.* 2016;87:589-591.
- 13- Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Neth J Med.* 2011;69:379-383.
- 14- Kim T, Kandiah S, Patel M, Rab S, Wong J, Xue W. Risk factors for kidney injury during vancomycin and piperacillin/tazobactam administration, including increased odds of injury with combination therapy. *BMC Res Notes.* 2015;8:579.
- 15- Swaminathan S, Rosner MH, Okusa MD. Emerging Therapeutic Targets of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol.* 2015;35:38-54.

16- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005;294:813-818.