

FATORES DE RISCO PARA INJÚRIA RENAL AGUDA (IRA) EM PACIENTES TRATADOS COM POLIMIXINA B: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

Maria Helena S. P. Rigatto¹; Natane T. Lopes²; Leonardo Costa²; Diego Falci³; Mariá Nunes²; Tainá Behle⁴; Thiela Freitas³; Alexandre P. Zavascki⁴.
¹Serviço de Infectologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; ²FAMED da UFRGS; ³Serviço de Controle de Infecção do Hospital Nossa Senhora da Conceição; ⁴Serviço de Infectologia; Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos, Porto Alegre, 90.035-903, Brasil.

INTRODUÇÃO

- As Bactérias Gram - negativas multirresistentes são um grande problema mundial.⁽¹⁾
- As polimixinas têm sido crescentemente utilizadas nos últimos 15 anos como uma das poucas opções terapêuticas nesses casos.⁽³⁾
- A nefrotoxicidade é o principal efeito adverso dessas drogas.⁽²⁾
- Fatores de risco para injúria renal aguda (IRA) por polimixina B ainda não são totalmente compreendidos.⁽²⁾
- Até o momento, a maioria dos estudos usaram doses de polimixina B ajustadas para função renal⁽³⁾ e não utilizaram critérios padronizados para definir nefrotoxicidade e/ou não relacionaram nefrotoxicidade a dose e dose/peso.⁽⁴⁾

OBJETIVOS PRIMÁRIOS

Avaliar fatores de risco para IRA, utilizando o escore modificado (sem avaliação de diurese) de RIFLE e o escore de AKIN em pacientes tratados com polimixina B.

MÉTODOS

- Estudo de coorte prospectivo multicêntrico de 1 de fevereiro de 2013 a 31 de janeiro de 2014 em três hospitais terciários de Porto Alegre.
- Os critérios de inclusão foram pacientes > 18 anos, uso de polimixina B intravenosa > 48 horas, ausência de uso prévio de polimixina B.
- Os critérios de exclusão foram pacientes com diálise no início do tratamento, clearance de Creatinina < 10 ml/min e pacientes que não tinham registro de creatinina sérica após o início do tratamento.

RIFLE		AKIN	
RISCO	Cr x1.5 ou TFG 25%	ESTÁGIO 1	Cr x1.5 ou > 0.3mg/dl
LESÃO	Cr x2 ou TFG 50%	ESTÁGIO 2	Cr x2
FALÊNCIA	Cr x3 ou TFG 75% Cr > 4mg/dl (aumento agudo > 0.5mg/dl)	ESTÁGIO 3	Cr x3 Cr > 4mg/dl (aumento agudo > 0.5mg/dl)
PERDA	IRA > 4 semanas		
ESKD	Doença Renal em estágio terminal		

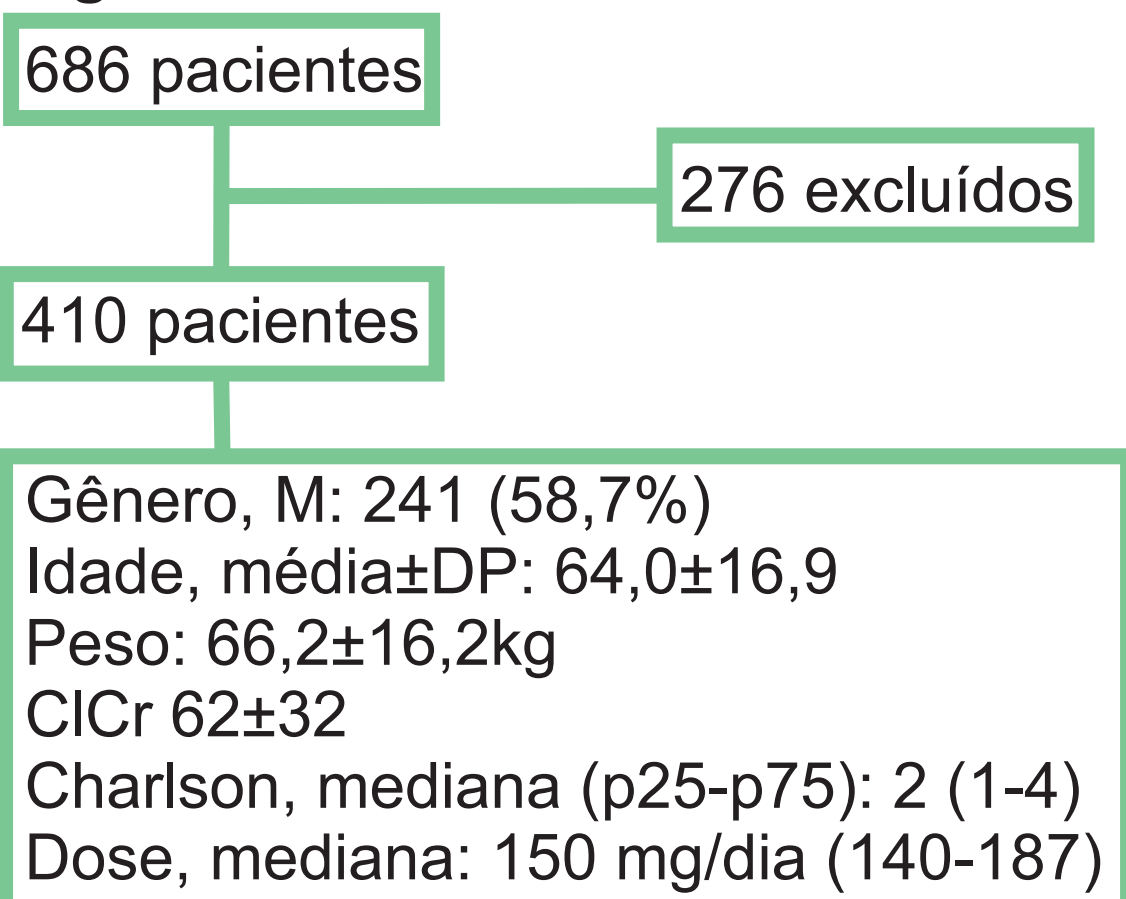
Cr: creatinina, TFG: taxa de filtração glomerular, IRA: insuficiência renal aguda

Desfecho principal: desenvolvimento de IRA, de acordo com o escore modificado de RIFLE e escore de AKIN (ver tabela ao lado), durante a terapia com polimixina B.

Análises estatísticas: as informações foram analisadas por meio do SPSS, versão 18.0; potenciais fatores de risco para nefrotoxicidade com P < 0.02 em análise bivariada foram incluídos no modelo de regressão de cox e variáveis com P < 0,10 foram mantidas no modelo final.

RESULTADOS

Figura 1



- 410 pacientes foram analisados
- A dose diária média de polimixina B por mg/Kg foi 2.4+ 0.69 resultando em uma dose diária proporcional média de 150mg (Interquartile Range [IQR], 140- 187), (**figura 1**).
- A incidência de IRA de acordo com os critérios de RIFLE e AKIN está apresentada no **gráfico 1**.
- O tempo médio para desenvolver IRA foi 6 dias (IQR, 3-10) e 6 dias (IQR, 3-9), considerando os escores RIFLE e AKIN, respectivamente.
- A probabilidade de desenvolver IRA conforme a dose está apresentada no **gráfico 2 e 3**.
- A análise bivariada de fatores de risco para IRA de acordo com RIFLE e AKIN são mostradas na **Tabela 1**.
- Na análise multivariada, dose de polimixina B >150mg foi um fator de risco independente para IRA em ambos critérios, assim como idade avançada e excesso de peso (**Tabela 2**).

Tabela 1

Variáveis	RIFLE		P	AKIN		P
	IRA (n=189)	S/ IRA (n=221)		IRA (n=204)	S/ IRA (n=206)	
Gênero Masculino	108 (57.1)	132 (59.7)	.668	122 (59.5)	118 (57.6)	.764
Idade, anos	66.7 ± 15.3	61.7 ± 17.9	.03	67.3 ± 15	60.8 ± 18.1	<.001
Peso (kg)	68.7 ± 15.7	64.0 ± 16.3	.03	68.9 ± 15.7	63.4 (16.3)	.001
Charlson	2 (1-4)	2 (1-6)	.033	2 (1-4)	2 (1-6)	.032
Clearance de Cr Basal	68.9 ± 48.7	69.0 ± 45.6	.319	63.9 ± 46.9	74.1 ± 46.6	.055
Outras drogas nefrotóxicas	123 (65.1)	153 (69.2)	.371	136 (66.3)	138 (67.3)	.833
Uso de drogas vasoativas	53 (28.0)	54 (24.4)	.474	55 (26.8)	52 (25.4)	.822
Uso de contraste nefrotóxico	21 (11.1)	24 (10.9)	.99	21 (10.2)	24 (11.7)	.752
Internações em UTI	111 (58.7)	111 (50.2)	.105	119 (58.0)	103 (52.2)	.137
Polimixina B dose ≥ 150mg/dia	156 (82.5)	151 (68.3)	.001	170 (82.9)	137 (66.8)	<.001

Gráfico 1

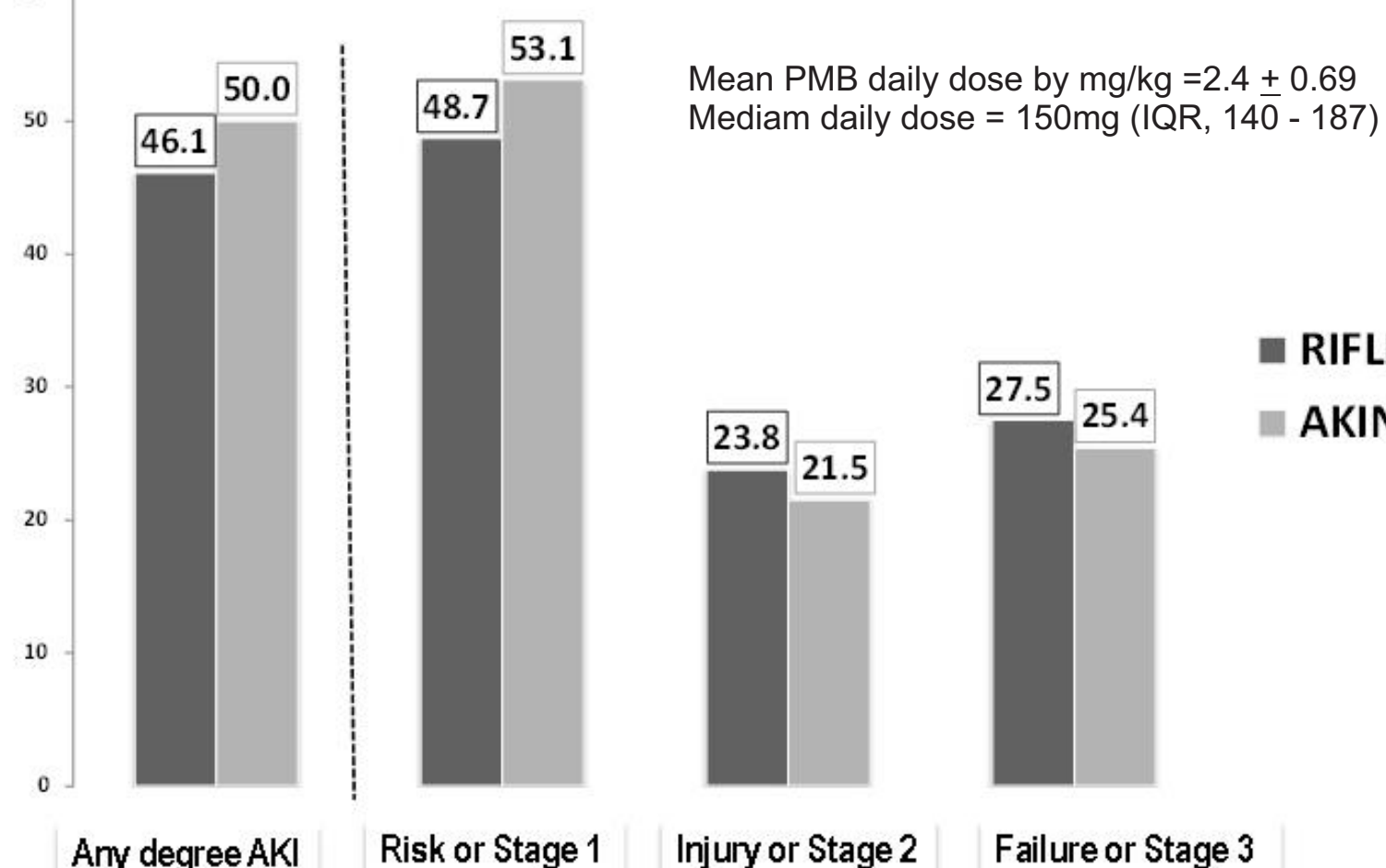


Gráfico 2

Probabilidade de IRA pelo RIFLE

Probabilidade de IRA por modelo de regressão logística de acordo com a dose diária média de polimixina B, pelo escore de RIFLE.

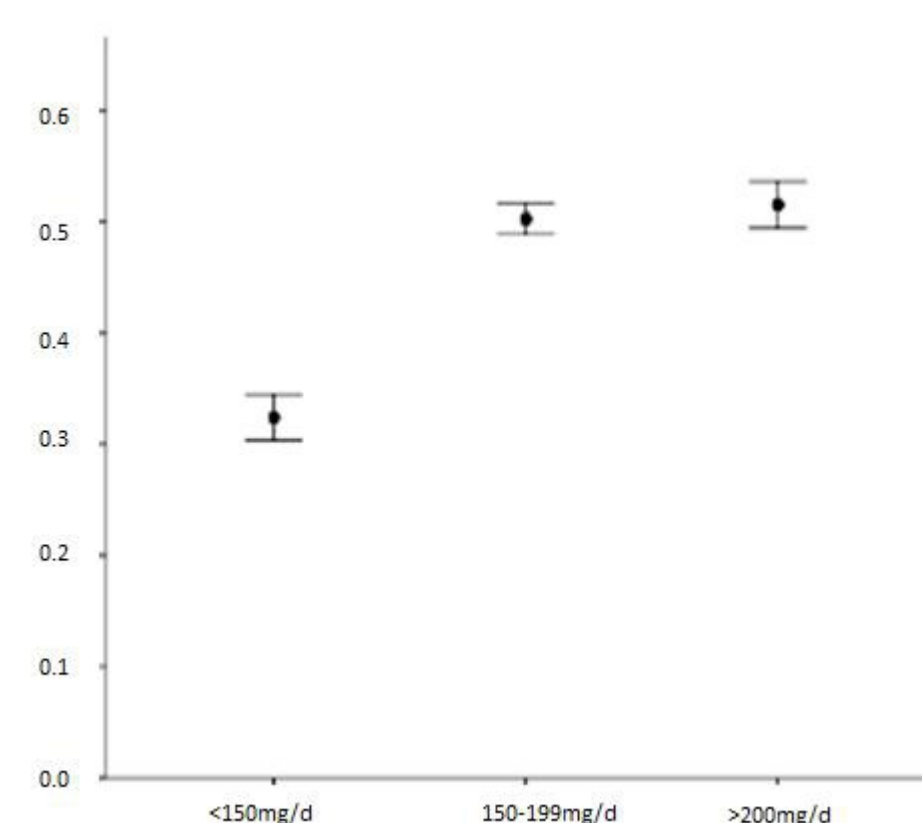


Gráfico 3

Probabilidade de IRA pelo AKIN

Probabilidade de IRA por modelo de regressão logística de acordo com a dose diária média de polimixina B, pelo escore de AKIN.

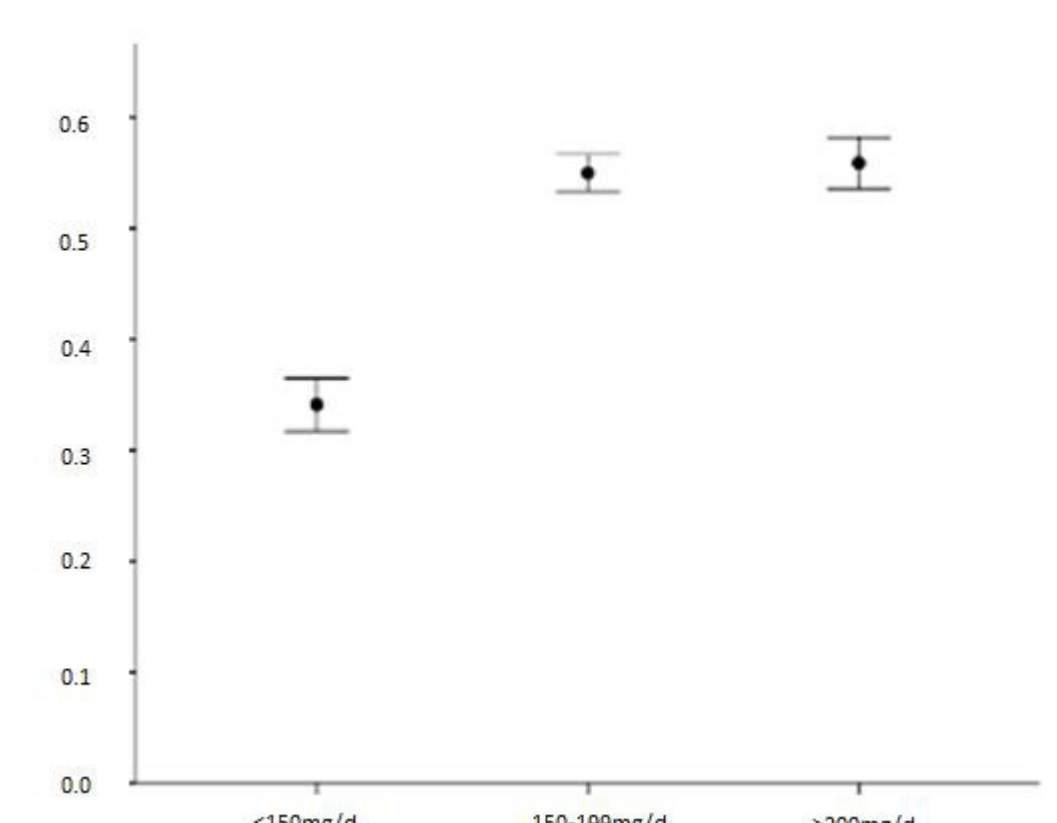


Tabela 2

Modelo de Regressão de Cox

VARIÁVEIS	RIFLE		AKIN	
	HR (IC95%)	P	HR (IC95%)	P
POLIMIXINA B dose ≥ 150mg/dia	1,95 (1,31-2,89)	0,001	2,09 (1,43-3,06)	<0,001
Idade, anos	1,02 (1,01-1,03)	0,006	1,01 (1,00-1,02)	0,016
Peso (kg)	1,01 (1,00-1,02)	0,041	1,01 (1,01-1,02)	0,004
Internação em UTI	1,09 (0,81-1,47)	0,573	1,09 (0,82-1,45)	0,564
Clearance de Cr basal	1,00 (1,00-1,01)	0,627	1,00 (0,99-1,00)	0,040

Abreviações: HR, Hazard ratio; IC, intervalo de confiança.

CONCLUSÃO

- Houve alta incidência de IRA (aproximadamente 50%) em pacientes recebendo polimixina B.
- A dose de polimixina B ≥ 150mg/dia está significativamente relacionada à IRA, independente do peso do paciente, sugerindo que a injúria renal relaciona-se à dose total da droga e não à dose em mg/Kg.
- Idade avançada e peso elevado também são fatores independentes de IRA.
- Estes achados sugerem que existe um limite de dose tóxica de Polimixina B.

BIBLIOGRAFIA

- Bergen PJ et al, Diagn Microbiol Infect Dis, 2012
- Akajagbor DS et al, Clin Infect Dis, 2013
- Kubin et al, J Infect, 2012
- Elias LS et al, J Antimicrob Chemother 2010