

LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES CRÍTICOS: PERFIL CLÍNICO E RELAÇÃO COM PROCESSOS INFECCIOSOS GRAVES

ACUTE KIDNEY INJURY IN CRITICAL PATIENTS: PROFILE CLINICAL AND RELATIONSHIP WITH SERIOUS PROCESSES INFECTIOUS

LA LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CRÍTICOS: PERFIL CLÍNICO Y RELACIÓN CON GRAVES PROCESOS INFECCIOSOS

Larissa Schmidt¹
Luiz Paulo de Lemos Wiese²
Eduardo Manoel Pereira²
Kerolin Susan Possamai¹
Emily dos Santos¹
Fernando Miano Fernandes¹

1. Hospital Municipal São José
2. Universidade da Região de Joinville

RESUMO

Estabelecer um perfil clínico dos pacientes que desenvolveram lesão renal aguda durante a internação na unidade de terapia intensiva e a relação desta com processos infecciosos graves. Estudo observacional transversal, realizado na unidade de terapia intensiva do Hospital Municipal São José. Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos internados durante o período de maio a setembro de 2015. Pacientes que apresentaram lesão renal prévia e período de internação menor do que 48 horas foram excluídos. Foram coletados dados referentes aos fatores de risco para desenvolvimento de lesão renal, escores de gravidade de pacientes críticos, terapia antibacteriana administrada e classificação da lesão renal quando presente. A coleta de dados foi realizada nos prontuários eletrônicos dos pacientes. Foram incluídos 37 pacientes, com idade média de 46,6 anos, sendo 26 homens. Os fatores de risco mais encontrados foram hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus*. As médias dos escores SAPS 3 foram de, respectivamente, 67,20 e 61,89 para pacientes com e sem lesão renal aguda e as do SOFA foram de 9,80 e 6,94. O grupo acometido por lesão renal aguda apresentou proporcionalmente maior número de casos de sepse e mais associações de antibacterianos nefrotóxicos como tratamento. Dentre os pacientes com lesão renal aguda, a maioria apresentou perturbações renais significativas segundo a classificação de AKIN. Pacientes que receberam maior número de combinações de antibacterianos e sofreram episódios sépticos possivelmente são mais vulneráveis ao desenvolvimento de lesão renal aguda.

Palavras-chave: Unidades de Terapia Intensiva, Sepse, Antibacterianos, Lesão Renal Aguda.

ABSTRACT

To establish a common clinical profile of the patients who developed AKI during hospitalization in the intensive care unit and its relation to serious infections. Cross-sectional observational study carried out in the general intensive care unit of the Hospital Municipal São José. We included all patients over 18 years admitted during the period from May to September 2015. Patients who had prior kidney damage and less hospitalization than 48 hours were excluded. Data were collected on risk factors for development of renal injury, severity scores of critical patients, antibacterial therapy administered and classification of renal injury when detected. The data was collected in electronic medical records daily. Data were presented as mean \pm standard deviation, or percentage of registered parameters. 37 patients were included, mean age 46.6 years, 26 men. Risk factors found were more hypertension and diabetes mellitus. The mean SAPS 3 scores were 67,20 e 61,89 to patients with and without acute kidney failure, respectively and to the SOFA score, 9,80 e 6,94, respectively. It was observed that the group affected by acute kidney injury had proportionally higher number of cases of sepsis and more nephrotoxic antibacterial associations as treatment. Among patients with acute kidney injury, more than half showed significant renal impairment, according to the AKIN classification. Patients who received more antibacterial compounds, and were exposed to septic episodes, perhaps are more vulnerable to the development of acute kidney injury.

Keywords: Intensive Care Units, Sepsis, Anti-Bacterial Agents, Acute Kidney Injury.

Recebido em: 06/03/16

Aceito em: 22/09/16

Autor para Correspondência:
Larissa Schmidt
Hospital Municipal São José
E-mail:
larissa.ls@ch.gov.br

RESUMEN

Establecer un perfil clínico común de los pacientes que desarrollaron IRA durante la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos y su relación con infecciones graves. Estudio observacional transversal llevado a cabo en la unidad de cuidados intensivos general del Hospital Municipal San José. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años ingresados durante el período de mayo a septiembre de 2015. Los pacientes que tenían daño renal antes y menos hospitalización que se excluyeron 48 horas. Se recogieron datos sobre factores de riesgo para el desarrollo de lesiones renales, puntuaciones de gravedad de los pacientes críticos, terapia antibacteriana administrada y clasificación de la lesión renal cuando se detecta. Se recogieron los datos en los registros médicos electrónicos de los pacientes. 37 pacientes fueron incluidos, con una edad media de 46,6 años, 26 hombres. Los factores de riesgo encontrados fueron más la hipertensión y la diabetes mellitus. El valor medio de SAPS 3 fueron 67,20 y 61,89 para los pacientes con y sin lesión renal aguda, respectivamente, y para el score SOFA, 9,80 e 6,94, respectivamente. Se observó que el grupo afectado por la lesión renal aguda tenía proporcionalmente mayor número de casos de sepsis y asociaciones antibacterianas más nefrotóxicas como tratamiento. Entre los pacientes con lesión renal aguda, más de la mitad mostraron insuficiencia renal significativa, de acuerdo con la clasificación AKIN. Los pacientes que recibieron más compuestos antibacterianos, y fueron expuestos a episodios sépticos, quizás son más vulnerables al desarrollo de la lesión renal aguda.

Palabras clave: Unidades de Cuidados Intensivos, Sepsis, Antibacterianos, Lesión Renal Aguda.

INTRODUÇÃO

Em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), é comum os pacientes apresentarem lesão renal aguda (LRA). Este tipo de distúrbio está associado à maior propensão à mortalidade e tempo de permanência hospitalar¹. A LRA é uma patologia complexa, com múltiplas etiologias, caracterizada por uma rápida queda do ritmo de filtração glomerular, podendo ser acompanhada de retenção de produtos nitrogenados e distúrbios eletrolíticos. Quando associada ao número e gravidade de comorbidades apresentadas pelos pacientes, a LRA pode tornar-se uma grande complicação, ocorrendo em torno de 20 a 40 % nas UTIs². Harris *et al.* afirma que o rim é o órgão mais afetado em pacientes críticos, por meio da lesão renal aguda, com 20% das hospitalizações e 67% das entradas em UTI³.

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), *Diabetes Mellitus* (DM), doença coronariana, Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), neoplasias, infecções por HIV, sepsis e cirurgia cardíaca, são fatores de risco para o desenvolvimento de LRA e são relevantes no sentido de alertar os profissionais de saúde envolvidos no tratamento do paciente para necessidade de monitoramento mais rigoroso⁴.

Dentre as causas de LRA, a sepsis é uma das mais graves, e apresenta alta prevalência em doentes críticos. O desenvolvimento de sepsis nesses pacientes está relacionado à quantidade de medidas invasivas que o paciente é exposto no tratamento de doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas, ao uso de antibióticos cada vez mais potentes e de amplo espectro e de terapias imunossupressoras⁵.

Santos e Mendonça, em sua revisão, concluem que os principais fatores predisponentes para lesão renal aguda são sepsis e choque séptico seguido de toxicidade relacionada aos medicamentos como paracetamol e aminoglicosídeos⁶.

Segundo o último relatório nacional da Campanha Sobrevivendo à Sepsis, desenvolvido pelo Instituto Latino Americano de Sepsis, entre os anos de 2004 e 2015, 14,7% dos pacientes internados em UTIs brasileiras desenvolveram sepsis nesse local, 42,9% sepsis grave e 57,1% choque séptico, com mortalidades de 57,4%, 30,8% e 64,3%, respectivamente⁷.

A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) é a resposta do organismo a um insulto variado (trauma, pancreatite, grande queimado, infecção sistêmica), que, quando acompanhado de pelo menos dois dos parâmetros seguintes: febre ou hipotermia, taquicardia, taquipneia, leucocitose (com desvio à esquerda de 10%) ou leucopenia, são sugestivos de ameaça de sepsis, sendo que esta é confirmada com a comprovação de um processo infeccioso. Essa condição pode evoluir para sepsis grave, quando a sepsis está associada a manifestações de hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica, caracterizada por acidose láctica, oligúria, alteração do nível de consciência, ou hipotensão arterial com pressão sistólica menor do que 90 mmHg sem a necessidade de agentes vasopressores. Tem-se o choque séptico quando a sepsis é acompanhada por profundas anormalidades circulatórias e celulares/metabólicas capazes de aumentar a mortalidade substancialmente⁸⁻⁹.

Posto que a primeira linha de combate ao agente causador da infecção generalizada são os antibacterianos, conhecer o perfil microbiológico do ambiente de internação hospitalar permite uma escolha mais racional para cada tratamento e contribui para o uso dos medicamentos dentro de parâmetros máximos de eficácia e mínimos de toxicidade.

Mazzeo *et al.*¹⁰, apontam que os antibióticos estão entre as classes que mais causam eventos adversos, particularmente a nefrotoxicidade, passível de monitoramento por meio da observação da elevação dos níveis séricos de creatinina, efeito conhecido dos antibacterianos aminoglicosídeos, glicopeptídeos e polimixinas, e do antifúngico de eleição para infecções graves, anfotericina B. Porém, a incidência de nefrotoxicidade depende também de fatores relacionados com o paciente (idade avançada, função renal diminuída, gravidez, desidratação, redução da massa renal, hipotireoidismo, disfunção hepática, acidose metabólica, depleção de sódio), fatores relacionados ao tratamento (tratamento prolongado, dosagem elevada) e administração concomitante com outros fármacos (anti-inflamatórios não esteroidais, diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e imunossupressores)¹¹.

Considerando esse panorama, o presente estudo teve como objetivo estabelecer um perfil clínico comum entre os pacientes que desenvolveram LRA durante a internação na UTI e sua relação com processos infecciosos graves.

MÉTODOS

Tipo e local do estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal, realizado na UTI geral do Hospital Municipal São José (HMSJ) de Joinville/SC, composta por oito leitos, com ocupação plena. O HMSJ é um hospital de referência para o norte do estado de Santa Catarina em urgência e emergência, tratamento intensivo, neurocirurgia, oncologia, ortopedia e traumatologia, que recebe grande diversidade de pacientes em estados graves¹².

Considerações sobre Ética em Pesquisa

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, conforme consta no parecer de número 1.021.438.

Protocolo Experimental

Foram incluídos no estudo todos os pacientes maiores de 18 anos internados na UTI do HMSJ durante o período de maio a setembro de 2015. Pacientes que apresentaram lesão renal prévia e período de internação menor do que 48 horas foram excluídos do estudo.

A coleta dos dados foi realizada diretamente no prontuário eletrônico do paciente, disponível por meio de acesso individual com senha ao sistema

MV2000i, utilizando instrumento próprio elaborado para este fim, por um único pesquisador que recebeu treinamento para uso da ferramenta. Foram coletados dados demográficos, presença de fatores de risco para desenvolvimento de lesão renal (hipertensão, diabetes melitus, doença coronariana, ICC, DPOC, neoplasia, HIV, cirurgia cardíaca, cirrose, infecção na admissão) e localização hospitalar antes da internação na UTI. Para caracterização aprofundada do estado do paciente, foram analisadas a escala de gravidade fisiológica aguda 3 (*Simplified Acute Physiology Score 3 - SAPS 3*) e a avaliação sequencial de falência de órgãos (*Sequential Organ Failure Assessment - SOFA*), que permitiram a classificação do quadro em presença de sepse, sepse grave ou choque séptico. Outros fatores importantes que foram acompanhados incluíram a administração de antibióticos nefrotóxicos e drogas vasoativas (DVA). Exames clínicos referentes ao nível sanguíneo de creatinina e ao débito urinário, além da caracterização da presença de lesão renal, segundo o critério da Rede de Lesão Renal Aguda (*Acute Kidney Injury Network - AKIN*), necessidade de hemodiálise, período de internação e desfecho clínico (alta ou óbito) foram registrados.

A sepse foi definida como a presença de dois ou mais dos seguintes fatores: temperatura maior que 38°C ou menor que 36°C, frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto, frequência respiratória maior que 20 respirações por minuto ou PaCO₂ menor que 32 mmHg e contagem de leucócitos maior que 12.000 ou menor que 4.000 células por mm³, ou ainda, mais que 10% de células em sua forma imatura. A sepse grave foi definida como sepse associada à disfunção orgânica, como hipoperfusão ou hipotensão, podendo ainda manifestar acidose láctica, oligúria, ou alguma alteração aguda do estado mental. Choque séptico foi definido como sepse induzida por hipotensão, apesar de adequada reposição volêmica, podendo acompanhar também acidose láctica, oligúria, ou alguma alteração aguda do estado mental^{8,9}.

A presença de lesão renal, bem como sua classificação foram avaliadas pelo critério AKIN, sendo considerado estágio 1 quando ocorre um aumento da creatinina sérica $\geq 26,2 \mu\text{mol/L}$ ou aumento $\geq 150\text{--}199\%$ (1,5 a 1,9 vezes) a partir da basal, ou débito urinário $<0,5 \text{ mL/kg/h}$ em $\geq 6 \text{ h}$; estágio 2 quando ocorre um aumento da creatinina sérica $200\text{--}299\%$ (>2 a $2,9$ vezes) a partir da basal, ou débito urinário $<0,5 \text{ mL/kg/h}$ em $\geq 12 \text{ h}$ e estágio 3 quando ocorre aumento da creatinina sérica $\geq 300\%$ (≥ 3 vezes) a partir da basal ou creatinina sérica $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ com aumento agudo de pelo menos $44 \mu\text{mol/L}$ ou início de terapia de reposição renal¹³.

O score de gravidade SAPS 3 foi coletado durante as primeiras 24 horas de internação, enquanto a presença de disfunções orgânicas foi avaliada pelo escore SOFA, calculado a cada 24 horas durante a permanência do paciente na UTI, até alta ou óbito, considerando o pior valor para cada variável do período.

Os dados referentes aos parâmetros SAPS 3 e SOFA para os pacientes sem LRA e com LRA estão apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM). Os valores do SAPS 3 foram analisados por teste de Mann-Whitney e os do SOFA por teste t de Student, sendo considerada diferença estatisticamente significativa para valor de $P < 0,05$. Os demais dados estão apresentados como a porcentagem dos parâmetros registrados para os pacientes sem LRA e com LRA.

RESULTADOS

Foram analisados 79 pacientes, dos quais 42 foram excluídos (16 pacientes tiveram internação com duração menor do que 48 horas e 26 pacientes apresentaram lesão renal prévia à internação na UTI), sendo assim, 37 pacientes atenderam os critérios de inclusão do estudo, sem apresentar nenhum critério de exclusão.

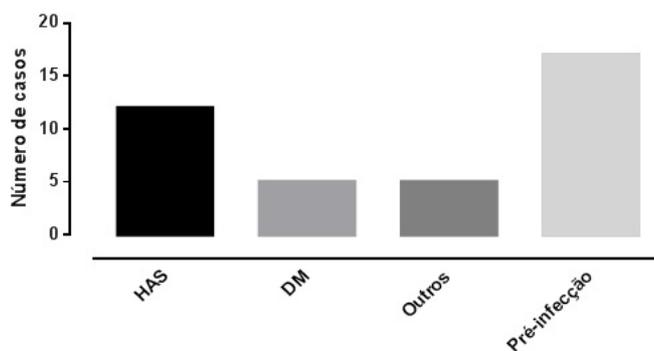
Dentre os pacientes incluídos no estudo, a idade média foi de $46,6 \pm 16,63$ anos, sendo que a distribuição por gênero e a localização hospitalar prévia à internação na UTI estão expressos no Quadro 1. A média do escore SAPS 3 dos pacientes que entraram no estudo foi de $64,54 \pm 12,14$ ilustrando a gravidade dos casos. A média do escore SOFA, que representa a intensidade da falência de órgãos, foi de $8,37 \pm 3,17$, sendo considerado um valor mediano para ocorrência de falência de órgãos¹⁴.

Quadro 1. Distribuição dos pacientes incluídos no estudo por gênero e procedência.

Gênero/Procedência	Número de pacientes
Masculino	26
Feminino	11
Pronto Socorro	16
Centro Cirúrgico	16
Enfermarias	5

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA avaliados, a sepse foi o mais presente ocorrendo em 20 (54,05%) pacientes, o choque séptico em 13 (35,13%) pacientes e a sepse grave em 4 (10,81%) pacientes. Em relação às doenças prévias, 12 (32%) pacientes eram portadores de HAS e 5 (14%) de DM. Estiveram presentes em proporção menos significativa, DPOC, neoplasias e infecção pelo HIV. Quase metade dos pacientes (17 – 46%) apresentou quadro infeccioso de origem secundária no momento da admissão (Gráfico 1).

Gráfico 1. Prevalência de fatores de risco dos pacientes incluídos no estudo.

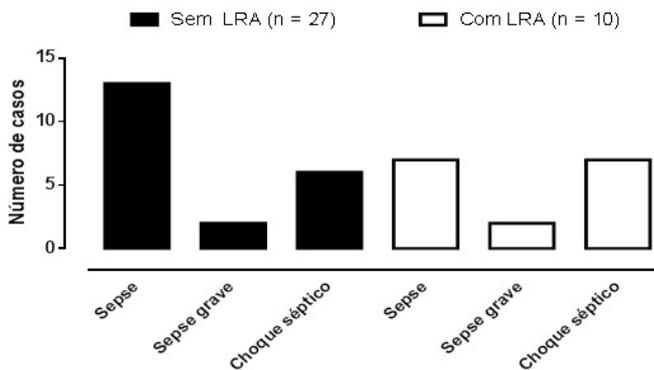


Legenda: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica. DM: Diabetes Mellitus.

Em relação aos 37 pacientes admitidos na UTI, monitorou-se o surgimento de LRA e a partir disso, foi acompanhada a relação entre o uso de antibacterianos nefrotóxicos e a evolução do quadro para sepse.

Dentre os pacientes que não evoluíram para LRA (grupo 1), houve desenvolvimento de sepse em 13 (48,15%), sepse grave em 2 (7,41%) e choque séptico em 6 (22,22%). A distribuição da incidência dessas variáveis entre os pacientes que evoluíram para LRA (grupo 2), apresenta que sepse ocorreu em 7 (70%) pacientes, sepse grave em 2 (20%) e choque séptico em 7 (70%) (Gráfico 2).

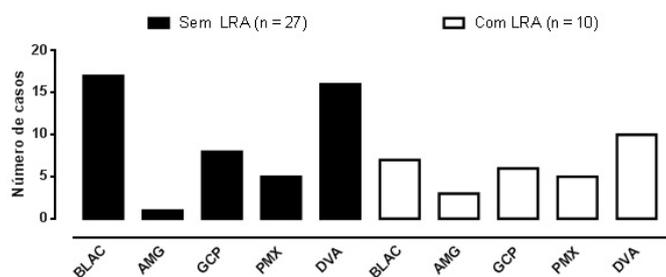
Gráfico 2. Incidência de sepse, sepse grave e choque séptico nos grupos sem e com LRA.



Dezessete pacientes do grupo 1 receberam β -lactâmico, dos quais 3 também foram tratados adicionalmente com glicopeptídeo, 1 com glicopeptídeo e polimixina e 1 com glicopeptídeo, polimixina e aminoglicosídeo. Três pacientes foram tratados exclusivamente com

glicopeptídeo e polimixina. Houve necessidade de aplicação de DVA em 16 (59,26%) dos pacientes desse grupo (Gráfico 3).

Gráfico 3. Perfil de medicamentos utilizados nos grupos de pacientes sem e com LRA.



Legenda: BLAC: beta-lactâmicos. AMG: aminoglicosídeos. GCP: glicopeptídeos. PMX: polimixina. DVA: droga vasoativa.

Dentre os pacientes pertencentes ao grupo 2, dois pacientes foram tratados unicamente com β -lactâmico e um apenas com glicopeptídeo. Dois pacientes receberam β -lactâmico e glicopeptídeo, 3 pacientes necessitaram de 3 antibacterianos (1 β -lactâmico + aminoglicosídeo + polimixina, 1 β -lactâmico + glicopeptídeos + polimixina e 1 aminoglicosídeo + glicopeptídeos + polimixina). Um paciente recebeu a combinação de β -lactâmico, glicopeptídeo, aminoglicosídeo e polimixina (Gráfico 3).

O valor médio da classificação SAPS 3 (Gráfico 4) para os pacientes do grupo 1, foi de $61,89 \pm 12,38$ e para os do grupo 2, foi de $67,2 \pm 11,15$. Não houve diferença estatisticamente significativa para esse parâmetro ($P = 0,27$). Em contrapartida, os valores médios para o índice SOFA (Gráfico 5) para os pacientes dos grupos 1 e 2 foram de, respectivamente, $6,94 \pm 2,51$ e $9,8 \pm 3,91$, cuja diferença foi estatisticamente significativa ($P = 0,012$).

Gráfico 4. Escore SAPS 3 dos pacientes sem e com LRA.

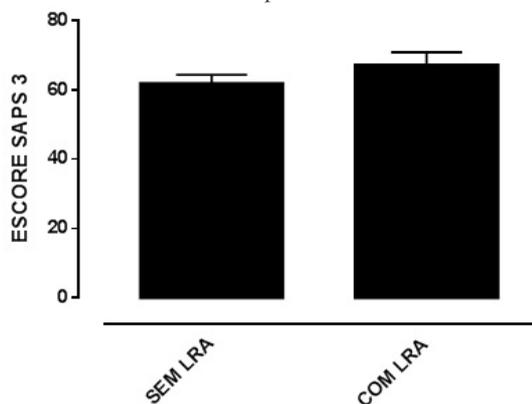
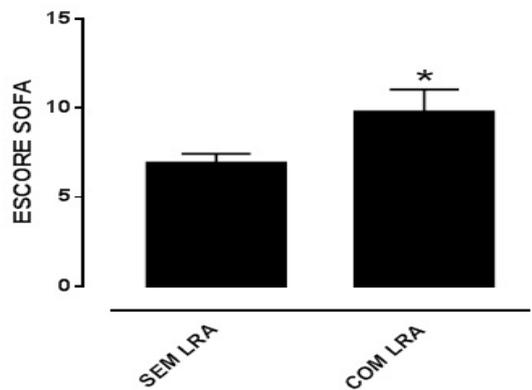


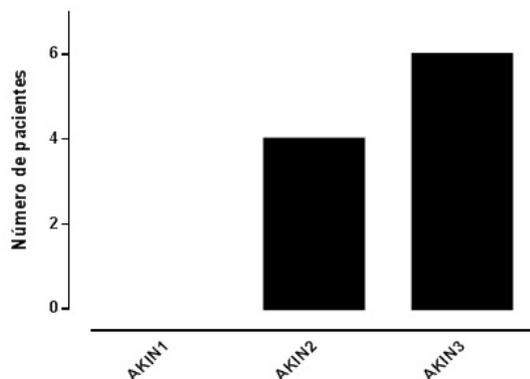
Gráfico 5. Escore SOFA dos pacientes sem e com LRA.



Os pacientes que desenvolveram LRA foram classificados de acordo com o critério de AKIN, sendo observados índices elevados nos pacientes que receberam mais associações de antibacterianos nefrotóxicos: quatro pacientes atingiram nível 2 de AKIN e seis atingiram nível 3 de lesão renal (Gráfico 6). Nota-se que mais da metade dos pacientes apresentou perturbações renais significativas, o que é concordante com a observação de que houve necessidade de diálise em 4 destes.

A duração da internação entre os pacientes que desenvolveram LRA ou não, foi de $18,7 + 15,94$ dias e $17,1 + 10,27$, respectivamente. A taxa de óbito foi de 50% (5/10) no grupo com LRA e 7,4% (2/27) no grupo sem LRA.

Gráfico 6. Classificação de AKIN dos pacientes que desenvolveram LRA



DISCUSSÃO

No presente estudo, 70% da amostra foram do gênero masculino. Uma vez que em 71,9% dos casos de acidentes de trânsito os principais envolvidos são homens¹⁵, pode-se possivelmente explicar tal prevalência, já que o HMSJ é uma instituição de referência em ortopedia e traumatologia, recebendo a maioria dos pacientes acidentados na região. Quanto às doenças prévias, as que mais apareceram foram HAS e DM em proporção de 32% e 14% respectivamente. Outras comorbidades como cardiopatias, não surgiram devido a este perfil de pacientes ser encaminhado à outra instituição da região.

Recentemente, outros autores trouxeram dados que alertam para uma possível elevação do número de LRA por paciente nos últimos anos. Dois estudos foram desenvolvidos com 498 e 454 pacientes onde 25,5% e 17,2% dos pacientes desenvolveram LRA, respectivamente¹⁶⁻¹⁷.

O choque séptico foi o fator contribuinte mais comum para LRA, aparecendo em 47,5% dos casos. Outro estudo¹⁸ relata que 30,6% dos pacientes com LRA apresentaram sepse, contra 16,7% sépticos e sem LRA. Estes estudos mostram a alta prevalência de infecções graves em pacientes com distúrbios renais, assim como nos resultados encontrados nesta pesquisa em que 70% dos insuficientes renais desenvolveram também choque séptico durante a internação. Contudo, sabe-se que a incidência de nefrototoxicidade depende também da população alvo e de fatores de riscos contribuintes como fatores relacionados com o paciente, com o tratamento e administração simultânea de outros fármacos nefrotóxicos¹¹.

Diretrizes internacionais¹⁹ para tratamento da sepse grave e choque séptico recomendam que antibióticos de amplo espectro sejam administrados na primeira hora de reconhecimento destes eventos. As escolhas de antibióticos devem ser orientadas por padrões locais de predomínio de patógenos bacterianos e dados de susceptibilidade. Há evidências de que a falha ao iniciar o tratamento adequado está relacionada ao aumento da mortalidade em pacientes com sepse grave ou choque séptico¹⁹. Assim como alertam as diretrizes, os pacientes envolvidos em processos infecciosos graves neste estudo receberam antibacterianos como β -lactâmicos, aminoglicosídeos, glicopeptídeos e polimixina.

Antibacterianos da classe dos β -lactâmicos podem ser relacionados à nefrite intersticial aguda de forma idiossincrática e não dose dependente.

Estes medicamentos ligam-se a antígenos nos rins, ou atuam como antígenos que são depositados no interstício, induzindo uma reação imunitária, porém, nem sempre os sintomas clássicos de hipersensibilidade são observados²⁰.

Um estudo realizado em pacientes internados em UTI, estimou que cerca de 76% destes, foram afetados por danos renais ligados ao uso de aminoglicosídeos²¹. Sabe-se que a nefrotoxicidade intrínseca aos aminoglicosídeos está relacionada à ligação do fármaco às células tubulares proximais dos néfrons, por meio de receptores específicos que realizam endocitose²².

A vancomicina é um glicopeptídeo utilizado em larga escala no combate de infecções causadas por cocos gram positivos resistentes a metilina ou oxacilina. A toxicidade renal induzida por este fármaco foi relatada em 10-20% e 30-40% de pacientes após doses convencionais e elevadas, respectivamente²³. O mecanismo mais provável para a sua nefrotoxicidade pode ser, pelo menos parcialmente, atribuída a um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo. Doses elevadas deste medicamento, tratamento concomitante com outros agentes nefrotóxicos e hospitalização prolongada em UTIs, são fatores de risco que potencializam desordens renais²³.

A toxicidade renal associada ao uso de polimixinas é considerada dose dependente. O mecanismo proposto para indução de nefrotoxicidade da polimixina B é através do aumento da permeabilidade da membrana, resultando no aumento do influxo de cátions, ânions e água, conduzindo ao inchaço e lise celular²⁴. Patewski *et al.*²⁵ em estudo realizado com pacientes de UTI, relata que houve nefrotoxicidade em 55% dos que receberam polimixina B com doses de 1,5-2,5 mg/kg/dia.

Percebe-se assim que as classes de fármacos preferidas para o tratamento da sepse abrigam potencial nefrotóxico variável e, como o quadro dessa patologia implica em evolução para a falência de órgãos e, dada a relevância crucial da função renal, a preocupação com o uso racional dos antibacterianos é essencial no sentido de minimizar a contribuição destes para o desenvolvimento de LRA.

Dos 37 pacientes incluídos neste estudo, 27 não tiveram LRA, 20 tinham sido tratados com fármacos antibacterianos nefrotóxicos, porém não houve expressão de nefrotoxicidade. Dos 10 que desenvolveram lesão renal e tinham sido tratados com mais combinações de antibacterianos nefrotóxicos, 6 apresentaram índice de AKIN máximo, evidenciando a intensidade da lesão e destes, 4 precisaram realizar hemodiálise. Além disso, é importante ressaltar que os pacientes que apresentaram LRA também apresentaram escore SOFA significativamente maior, evidenciando comprometimento mais intenso dos órgãos. Ainda em relação a esse grupo, pode-se observar que houve uma maior incidência de sepse e choque séptico do que entre os pacientes que não desenvolveram LRA. Assim, pode-se perceber que o desenvolvimento de LRA contribuiu significativamente para piora dos pacientes.

Considerando esses resultados, é possível que essas modificações da função renal estejam diretamente relacionadas com a exposição intensificada aos antibacterianos nefrotóxicos em comparação aos pacientes do grupo que não desenvolveu LRA. Apesar dos pacientes que não apresentaram LRA também terem sido tratados com esses fármacos, houve menor realização de associações entre eles, o que pode ter minimizado a exposição e, por conseguinte, a nefrotoxicidade.

CONCLUSÃO

Pacientes que receberam maior número de combinações de antibacterianos e que apresentaram episódios sépticos foram mais vulneráveis ao desenvolvimento de LRA. Há necessidade de mais estudos acerca do assunto, envolvendo maior número de pacientes para estimar mais detalhadamente a propensão do desenvolvimento de LRA causada por antibacterianos nefrotóxicos no sentido de estabelecer recomendações voltadas para sua prevenção.

Conflito de interesses

Não há conflitos de interesse relacionados à execução do estudo.

Colaboradores

LS foi responsável pela concepção e planejamento do projeto de pesquisa, obtenção e análise dos dados e redação do artigo. LPLW, FMF e KSP foram responsáveis pela concepção e planejamento do projeto de pesquisa, redação e revisão do artigo. ES foi responsável pela obtenção e análise dos dados. EMP foi responsável pela obtenção e análise dos dados e redação do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Agradecimentos

Os autores agradecem o Hospital Municipal São José e Univille e Universidade da Região de Joinville pelo apoio na execução do projeto de pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luo X, Jiang L, Du B, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(4):R144.
2. Bucucic EM, Ponde D, Balbi AL. Fatores de risco para mortalidade na lesão renal aguda. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(2):158-163.
3. Harris D, McCrone M, Koo G, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in critically ill surgical patients. *Journal of Critical Care*. 2015;30(1):102-106.
4. Liangos O, Wald R, O' Bell JW, et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: A national survey. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):43-51.
5. Bone R. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644.
6. Santos J, Mendonça M. Fatores predisponentes para lesão renal aguda em pacientes em estado crítico: revisão integrativa. *Ver. Soc. Bras. Clin. Med*. 2016;13(1):69-74.
7. Campanha Sobrevivendo a Sepse - Relatório Nacional [Internet]. 1st ed. São Paulo: Instituto Latino Americano de Sepse; 2015 [cited 29 November 2015]. Available from: <<http://ilas.org.br/ilasorgbr/upfiles/fckeditor/file/Relat%C3%B3rio%20Nacional%20Julho%202015.pdf>>
8. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864-874.
9. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock; for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-787.
10. Mazzeo F, Capuano A, Avolio A, et al. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. *Pharmacol Res*. 2004;51(3):269-74.
11. Lopez-Novoa J, Quiros Y, Vicente L, et al. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*. 2010;79(1):33-45.
12. Hmsj.sc.gov.br. Hospital Municipal São José [Internet]. 2015 [cited 2 December 2015]. Available from: <http://www.hmsj.sc.gov.br/>

13. Bagshaw S, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1569-1574.
14. Toma T, Abu-Hanna A, Bosman R. Discovery and inclusion of SOFA score episodes in mortality prediction. *J Biomed Inform*. 2007;40(6):649-660.
15. DNIT. Relatório Específico: Pesquisa Médico-Hospitalar – Acre – Distrito Federal – Paraíba – Paraná – Rio Grande do Sul – Santa Catarina – São Paulo, 2011.
16. Singh S, Patra A, Patel B, et al. Acute renal failure in the ICU setting: A prospective observational study. *Med J Armed Forces India*, 2016.
17. Ponce D, Zorzenon CPF, Santos NY, et al. Injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva: Estudo prospectivo sobre a incidência, fatores de risco e mortalidade. *Ver. Bras. Ter. Intensiva*. 2011;23(3):321-326.
18. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anesthesiol*. 2011;77(11):1072-83.
19. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, et al. Campanha de sobrevivência à sepse: Diretrizes internacionais para tratamento de sepse grave e choque séptico: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2).
20. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2001;60(2):804-817.
21. Oliveira JP, Cipullo JP, Burdmann EA. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2006; 21(4):444-452.
22. Kaloyanides GJ, Ramsammy LS. Possible role of altered polyamine metabolism in gentamicin toxicity in OK cells. *Contrib Nephrol*. 1993;101:199-205.
23. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1243-1255.
24. Falagas M, Kasiakou S. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10(1).
25. Pastewski A, Caruso P, Parris A, et al. Parenteral Polymyxin B Use in Patients with Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteremia and Urinary Tract Infections: A Retrospective Case Series. *Ann Pharmacother*. 2008;42(9):1177-1187.