



Uso de antibacterianos e insuficiência renal aguda no Brasil: uma análise de farmacovigilância, 2018-2023

Palavras-chave: Antibacterianos; Insuficiência renal aguda; Farmacovigilância;

Autores:

Ana Carolina da Purificação Costa, Universidade Estadual de Campinas,

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Marcus Tolentino Silva, Universidade de Brasília

Haroon Ahmed, Cardiff University

Ana Wanda Guerra Barreto Marinho, Hospital Universitário Getúlio Vargas

Tais Freire Galvão (orientadora), Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Objetivo

O objetivo do estudo é testar a associação entre o uso de antibacterianos e suspeita de insuficiência renal aguda no Brasil e observar quais medicamentos são frequentemente relacionados a relatos de suspeita de insuficiência renal aguda. Tais análises forneceriam informações relevantes sobre medicamentos para melhorar a orientação farmacoterapêutica na área.

Contexto

A insuficiência renal aguda é descrita como uma perda súbita da função renal que é determinada com base no aumento dos níveis de creatinina sérica e na redução do débito urinário e é limitada a uma duração de até 3 meses (1, 2). É considerada uma doença de alta mortalidade e tem como principal causa a sepse, sendo geralmente tratada com antibióticos de amplo espectro (3). Esses medicamentos podem ser

considerados nefrotóxicos em pacientes suscetíveis, como pacientes hemodinamicamente instáveis, idosos, diabéticos, aqueles em uso de diuréticos, expostos ao uso de anticoncepcionais, combinações com outros medicamentos e pacientes em pós-operatório de grandes cirurgias (3, 4).

A insuficiência renal aguda é um problema frequente e importante em pacientes críticos, prolongando o período de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e aumentando os custos hospitalares, principalmente quando necessitam de tratamento de suporte dialítico (3).

Métodos

Trata-se de uma análise de desproporcionalidade (estudo de caso/não caso) de notificações de reações adversas a medicamentos submetidas ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos no Uso de Medicamentos (VigiMed) para investigar a associação entre uso de medicamentos antibacterianos e insuficiência renal aguda, de dezembro de 2018 a abril de 2023 (datas em que as notificações de reações adversas a medicamentos estavam disponíveis para análise). Seguimos o REporting of A Disproportionality Analysis for DrUG Safety Signal Detection Using Individual Case Safety Reports in PharmacoVigilance (5) para orientar a pesquisa.

Relatos de reações adversas a medicamentos registrados no banco de dados VigiMed de 2018 a 2023 foram elegíveis para o estudo. O desfecho primário foi a frequência de insuficiência renal aguda após uso de medicamentos antibacterianos. As variáveis independentes foram ano (2019, 2020, 2021, 2022, 2023), região geográfica brasileira (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul, Centro-Oeste), faixa etária (criança [0-12], adulto [>12-59], idoso [>60]), sexo (feminino, masculino) e medicamento

antibacteriano (sim, não). Para simplificar, os registros de dezembro de 2018, quando o relatório de dados começou, foram codificados como 2019.

Com base nos registros disponíveis, os seguintes termos preferenciais (PT) do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) foram considerados como possíveis codificações para insuficiência renal aguda: ‘lesão renal aguda’, ‘lesão tubular aguda’, ‘necrose tubular aguda’, ‘lesão renal’ e ‘insuficiência renal’.

Fármacos pertencentes ao subgrupo terapêutico J01 do Sistema de Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC) (antibacterianos para uso sistêmico) constituíram a exposição. No total, 49 antibacterianos foram selecionados para o estudo.

Estatísticas descritivas foram usadas para obter as frequências absolutas e relativas das variáveis e do desfecho. Usamos as *reporting odds ratios* (ROR) e intervalos de confiança de 95% (95% IC) para investigar a ocorrência do desfecho por variáveis independentes para investigar potenciais associações. O ROR de insuficiência renal aguda por todos os antibacterianos em comparação a essa reação por outros medicamentos foi calculado para investigar a associação entre antibacterianos e insuficiência renal aguda. Análises separadas por cada antibacteriano também foram conduzidas. A significância foi testada pelo teste qui-quadrado de Pearson, considerando $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

Uma análise ajustada foi realizada com as variáveis que apresentaram valores de p estatisticamente significativos para verificar como os resultados seriam afetados quando houvesse uma análise mais sensível.

Resultados e Conclusão

No total, 18.434 (10,75%) suspeitas de reações adversas a medicamentos foram relatadas, incluindo relatos de insuficiência renal aguda. A maioria dos relatos foi em

2021 (n = 267; 0,41%), os indivíduos no estudo eram idosos (n = 303; 0,70%) do sexo masculino (n = 347; 0,59%) do Sudeste (n = 216; 0,35%); 153 (0,83%) relatos de medicamentos adversos foram relacionados à insuficiência renal aguda.

Após o ajuste, a insuficiência renal aguda foi significativamente maior em 2023 (ROR 2,58, IC 95% 1,71-3,91), Nordeste (ROR 3,79, IC 95% 1,71-8,39), idosos (ROR 2,59, IC 95% 1,49-4,50) e homens (ROR 2,46, IC 95% 1,94-3,12).

Entre os antibacterianos, a insuficiência renal aguda foi maior com amicacina, cefotaxima, ceftazidima, daptomicina, ertapenem, eritromicina, linezolida, associação piperacilina e tazobactam, polimixina B, tigeciclina e vancomicina (p<0,02).

Tabela 1. reporting odds ratios (ROR) e intervalos de confiança de 95% de insuficiência renal aguda por variáveis independentes

Variables	Adjusted		Variables	Adjusted	
	ROR (95% CI)	p-value		ROR (95% CI)	p-value
Year		<0.001	Ceftazidime		<0.001
2019	2.24 (1.35-3.72)		No	1	
2020	1.83 (1.23-2.71)		Yes	5.98 (2.19-16.35)	
2021	1.00		Daptomycin		0.024
2022	1.86 (1.33-2.59)		No	1	
2023	2.58 (1.71-3.91)		Yes	5.06 (1.23-20.75)	
Region		0.011	Ertapenem		0.010
North			No	1	
Northeast	3.79 (1.71-8.39)		Yes	6.46 (1.56-26.72)	
Southeast	3.48 (1.64-7.40)		Erythromycin		0.004
South	3.41 (1.51-7.71)		No	1	
Midwest	1.00		Yes	7.96 (1.92-33.09)	

Variables	Adjusted		Variables	Adjusted	
	ROR (95% CI)	p-value		ROR (95% CI)	p-value
Age		<0.001	Linezolid		0.381
Child	1.00		No	1	
Adult	1.61 (0.93-2.80)		Yes	1.87 (0.46-7.57)	
Elderly	2.59 (1.49-4.50)		Piperacillin And Tazobactam		<0.001
Sex		<0.001	No	1	
Female	1.00		Yes	2.76 (1.65-4.61)	
Male	2.46 (1.94-3.12)		Polymyxin B		<0.001
Antibacterial		<0.001	No	1	
No	1.00		Yes	9.73 (6.44-14.7)	
Yes	3.18 (2.49-4.06)		Tigecycline		0.002
Amikacin		<0.001	No	1	
No	1		Yes	6.16 (1.93-19.65)	
Yes	20.26 (12.26-33.49)		Vancomycin		<0.001
Cefotaxime		0.007	No	1	
No	1		Yes	6.99 (5.06-9.67)	
Yes	16.36 (2.13-125.65)				

Referências

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. International Society of Nephrology. 2012;2(1):138.
2. Reis T, Colares VS, Rocha E, Younes-Ibrahim M, Lima EQ, Andrade LDC, et al. Acute kidney injury and renal replacement therapy: terminology standardization. J Bras Nefrol. 2022;44(3):434-42.
3. Critical Care Nephrology and Acute Kidney Injury. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2022;17.
4. Turgut F, Awad AS, Abdel-Rahman EM. Acute Kidney Injury: Medical Causes and Pathogenesis. J Clin Med. 2023;12(1).
5. Fusaroli M, Salvo F, Begaud B, AlShammari TM, Bate A, Battini V, et al. The REporting of A Disproportionality Analysis for DrUg Safety Signal Detection Using Individual Case Safety Reports in PharmacoVigilance (READUS-PV): Explanation and Elaboration. Drug Safety. 2024;47(6):585-99.