

Nefropatia por polimixina B: a tubulopatia pode ser muito séria!

Polymyxin Acute Kidney Injury: a case of severe tubulopathy

Autores

Lucas Alexandre de Mello Goldin¹

Leticia Nicoletti Silva¹

Thiago Florencio da Silva¹

Vinicius Daher Alvares Delfino^{1,2,3}

¹Hospital Evangélico de Londrina, Departamento de Nefrologia, Londrina, PR, Brasil.

²Pontifícia Universidade Católica, Departamento de Nefrologia, Londrina, PR, Brasil.

³Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Nefrologia, Londrina, PR, Brasil.

RESUMO

Polimixinas são um grupo de antibióticos desenvolvidos na década de 1950. Seus efeitos neurotóxicos são comumente descritos na literatura, porém há menos relatos sobre seus efeitos nefrotóxicos, especialmente tubulopatias. O objetivo deste relato é descrever o uso de polimixina B em uma paciente para tratamento de infecção de ferida operatória, promovendo grande aumento das frações de excreção de cálcio, magnésio e potássio e acarretando reduções graves e persistentes desses íons, com sérias consequências para a paciente. Hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalemia severas podem ocorrer durante terapia com polimixina e é sugerido que sejam monitorizadas as concentrações séricas desses eletrólitos durante o tratamento como forma de evitar condições de risco à vida.

Descritores: Polimixina B; Lesão Renal Aguda; Túbulos Renais Proximais; Toxicidade; Eletrólitos.

ABSTRACT

Polymyxins are antibiotics developed in the 1950s. Polymyxin-induced neurotoxicity has been often described in medical literature. The same cannot be said of nephrotoxicity or tubulopathy in particular. This report describes the case of a patient prescribed polymyxin B to treat a surgical wound infection, which led to significant increases in fractional excretion of calcium, magnesium, and potassium and subsequent persistent decreases in the levels of these ions, with serious consequences for the patient. Severe hypocalcemia, hypomagnesemia, and hypokalemia may occur during treatment with polymyxin. Calcium, magnesium and potassium serum levels must be monitored during treatment to prevent life-threatening conditions.

Keywords: Polymyxin B; Acute Kidney Injury; Kidney Tubules, Proximal; Toxicity; Electrolytes.

INTRODUÇÃO

Polimixinas são um grupo de antibióticos descobertos na década de 1950 a partir de cepas de *Bacillus polymyxa*. Atuam deslocando competitivamente os íons cálcio e magnésio da membrana celular, levando à ruptura da parede celular de bactérias Gram negativas (G⁻)¹. Foram menos usadas no passado devido à existência de antibióticos com menos efeitos colaterais. Atualmente, passaram a ser comumente utilizadas por causa da grande resistência bacteriana enfrentada².

Os efeitos adversos, especialmente neuro e nefrotoxicidade, são os fatores que limitam a utilização da droga³. A nefrotoxicidade é multifatorial e inclui alta concentração do fármaco na célula tubular proximal,

aumento do estresse oxidativo e apoptose/necrose celular⁴⁻⁶.

Injúria Renal Aguda (IRA) é a apresentação clínica mais comum da nefrotoxicidade das polimixinas. Em artigo de revisão muito recentemente publicado sobre nefrotoxicidade por drogas, os autores relatam que hipocalemia e hipomagnesemia estão frequentemente presentes nos casos de IRA por polimixinas⁷.

Não conseguimos localizar relatos clínicos de alterações tubulares causadas pela polimixina B acarretando hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia tão graves como as aqui reportadas. Portanto, o presente relato tem o objetivo de descrever o caso de uma paciente na qual o uso da polimixina B esteve associado a intenso

Data de submissão: 15/09/2020.

Data de aprovação: 23/02/2021.

Correspondência para:

Lucas Alexandre de Mello Goldin.
E-mail: lucasgoldin@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0191>



dano tubular com consequente perda renal exagerada de cálcio, magnésio e potássio.

RELATO DE CASO

Uma senhora de 67 anos foi encaminhada ao hospital pelo infectologista após falha de tratamento ambulatorial de infecção de ferida operatória após cirurgia ortopédica no ombro esquerdo, realizada 20 dias antes. Portadora de transtorno depressivo de longa data, controlado com escitalopram. Como cirurgia prévia relevante, nefrectomia à direita há 20 anos por cálculo coraliforme. Na admissão, o nível sérico de creatinina era de 0,6 mg/dL.

Como não apresentou melhora após tratamento inicial com teicoplanina por 5 dias, nem mesmo após a adição de piperacilina com tazobactan, foi realizada limpeza do sítio cirúrgico e enviado material para cultura, com crescimento de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

Iniciado tratamento com polimixina B na dose de 1,5 mg/kg/dia. Após 4 dias de tratamento, a paciente passou a referir piora da ansiedade, parestesia de membros superiores e insônia. Nos dois dias subsequentes, somaram-se ao caso tremores de extremidades e dispneia. A avaliação da psiquiatria concluiu por possível piora do transtorno depressivo devido ao tempo de internamento. Durante o período em tratamento com polimixina, a creatinina da paciente foi dosada algumas vezes, aumentando de 0,6 mg/dL para 1 mg/dL, estabilizando-se nesse valor durante o tratamento. Após 15 dias do uso de polimixina, a paciente apresentou dispneia, dificuldade na deglutição e rigidez muscular, associadas à alteração da função renal já descrita, sendo então solicitada avaliação da equipe da nefrologia. A polimixina B foi suspensa nesse momento.

Na avaliação pela nefrologia, em adição aos exames já disponíveis, foram solicitados cálcio, albumina, magnésio, gasometria venosa e urina I. O nível sérico do cálcio total era 3,8 mg/dL (VR 8,8 a 10,3 mg/dL)

e o de albumina, 2,6 mg/dL (VR 3,5-5 mg/dL). A concentração de fósforo sérico encontrava-se normal (2,7 mg/dL; VR 2,5-4,8 mg/dL). O nível de potássio era de 2,5 mEq/l (VR 3,5 a 5 mEq/l) e do magnésio 0,52 mg/dL (VR 1,7 a 2,5 mg/dL), caracterizando-se hipocalcemia, hipocalemia e hipomagnesemia graves. A gasometria venosa apresentava os seguintes valores: pH: 7,44, pCO₂: 40,1 mmHg, HCO₃⁻: 26,6 mEq/l e H⁺: 36,3 nmol/l, apontando a presença de leve alcalose metabólica. A urina I não evidenciava glicosúria ou proteinúria e apresentava densidade urinária 1015, pH 6,5, leucócitos 29.000, células epiteliais 23.000 e hemácias 7.000/mL.

A reposição endovenosa dos eletrólitos foi iniciada, com melhora importante da sintomatologia da paciente após 24 horas de terapia. Durante o seguimento da nefrologia, a creatinina retornou ao valor basal e a paciente recebeu diariamente reposições com sulfato de magnésio a 50% (5 gramas ao dia); gluconato de cálcio a 10% (1 grama, três vezes ao dia) e cloreto de potássio 19,1% (50 mEq por dia).

No 3º dia de reposição dos eletrólitos, por não ocorrer aumento expressivo das concentrações séricas, foram solicitadas determinações de cálcio, magnésio e potássio na urina para cálculo das frações de excreção (FE) desses elementos.

No caso do magnésio, o nível sérico foi multiplicado por 0,7, como recomendado. A FE de cálcio foi apresentada apenas para a observação de sua redução com o tempo de tratamento, uma vez que deveriam ter sido utilizados valores de cálcio iônico (que é a fração efetivamente filtrada), mas, na ausência destes, foram utilizados valores de cálcio total.

Os dados referentes às FE dos dias 3, 5 e 7 das reposições endovenosas de cálcio, magnésio e potássio são apresentados na Tabela 1.

A paciente recebeu alta hospitalar duas semanas após o término de uso da polimixina B, curada da infecção cirúrgica, com a função renal recuperada aos seus níveis basais e com normalização dos níveis séricos de cálcio, magnésio e potássio.

TABELA 1 VARIÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E DAS FRAÇÕES DE EXCREÇÃO DOS ELETRÓLITOS, EM DIAS DE REPOSIÇÃO PARENTERAL

	Ca ⁺²	Ca ⁺² u	FE Ca ⁺²	Mg ⁺²	Mg ⁺² u	FE Mg ⁺²	K ⁺	K ⁺ u	FE K ⁺
D3	7.5	16.6	13%	1.1	8.8	73%	2.5	21	54%
D5	8.3	43	9%	1.2	18	36%	4.1	54	21%
D7	8.3	13.5	5%	1.7	3.8	10%	4.07	40	33%

Legendas: Ca⁺², nível sérico de cálcio em mg/dL; FE Ca⁺², fração de excreção de cálcio; Ca⁺² u, nível urinário de cálcio em mg/dL; Mg⁺², nível sérico de magnésio em mg/dL; FE Mg⁺², fração de excreção de magnésio; Mg⁺² u, nível urinário de magnésio em mg/dL; K⁺, nível sérico de potássio em mEq/l; FE K⁺, fração de excreção de potássio; K⁺ u, nível urinário de potássio em mEq/l; D, dias de reposição dos eletrólitos.

DISCUSSÃO

O uso de polimixinas vem crescendo na prática médica atual devido ao número crescente de infecções multirresistentes por bactérias G- encontradas no ambiente hospitalar. As polimixinas atualmente utilizadas na prática clínica são a B e a E (colistina).

Polimixinas são filtradas e quase totalmente reabsorvidas no túbulo contorcido proximal (TCP). Em estudo com células tubulares renais proximais humanas, foi observado que a concentração intracelular de polimixina B foi cerca de 4.000 vezes maior que sua concentração luminal⁵. O acúmulo intracelular das polimixinas nas células tubulares proximais ocorre via endocitose mediada por megalina⁸.

De fato, o mecanismo de nefrotoxicidade apontado para as polimixinas é o de citotoxicidade, particularmente para as células tubulares renais proximais^{7,9}. Acredita-se que a vasoconstrição renal induzida pelas polimixinas sensibilize as células tubulares proximais à injúria⁸.

Referente às alterações eletrolíticas associadas ao uso da polimixina do caso apresentado, alguns comentários devem ser feitos sobre o manejo renal de cálcio, magnésio e potássio.

Cálcio: em relação à excreção urinária de cálcio, deve ser lembrado que cerca de 50% da sua concentração sérica é iônica (forma filtrada). Uma vez filtrado, o cálcio é reabsorvido ao longo dos túbulos por via paracelular no TCP e no segmento espesso da AH (65% e 25%, respectivamente) e transcelular nos túbulos contorcidos distais e conectores (8%), sendo que, em condições habituais, apenas cerca de 2% da quantidade filtrada é excretada na urina (FE)¹⁰. No caso descrito, o cálcio dosado foi o cálcio total, o que não possibilita o cálculo correto de sua FE, mas foi utilizado como uma forma de monitorização da calciúria em resposta ao tempo e à reposição de cálcio. Ressalte-se que a paciente apresentava grande perda urinária de cálcio, sendo essa uma resposta francamente inapropriada no grave quadro de hipocalcemia.

Magnésio: a maioria do magnésio filtrado é reabsorvido na porção espessa da alça de Henle (AH) via modulação na permeabilidade das “tight junctions”. O TCP reabsorve cerca de 10%-20% e o túbulo contorcido distal, cerca de 5% do magnésio filtrado¹¹. A resposta renal à depleção de magnésio é reduzir a excreção urinária de magnésio a níveis muito baixos. Portanto, uma excreção diária de mais de 10-30 mg ou uma FE acima de 2% são indicativos de perda

renal inapropriada de magnésio¹². A paciente deste caso clínico chegou a apresentar valores urinários de magnésio superiores a 70% da carga filtrada.

Potássio: o potássio é livremente filtrado e quase completamente reabsorvido no TCP e alça de Henle (AH). A excreção de potássio varia de acordo com a ingestão, sendo essa resposta influenciada por fatores como níveis circulantes de aldosterona, fluxo urinário e equilíbrio ácido-base. Em estudo envolvendo 312 pacientes normais (idade entre 21-69 anos e 213 homens) a média das FE de K⁺ foi 8%, variando de 4-16%¹³. Se há depleção importante de potássio, sua excreção urinária pode cair para níveis mínimos, como 5 a 10 mEq/dia^{14,15}. Em casos de hipocalcemia significativa, o achado de valores maiores que 13 mEq/dia de excreção urinária de potássio indica um componente renal na perda de potássio¹⁵.

As alterações eletrolíticas verificadas, somadas à sintomatologia da paciente e aos efeitos neurotóxicos da polimixina, acarretaram grandes prejuízos à paciente, inclusive motivando a transferência para a unidade de terapia intensiva pela intensa dispneia associada ao quadro.

Na ausência de outro fármaco possivelmente nefrotóxico, a combinação de níveis séricos baixos de cálcio, magnésio e potássio e FE elevadas deles, o aumento da creatinina e a melhora do quadro após a suspensão da droga e reposição parenteral desses eletrólitos levaram ao diagnóstico clínico de grave tubulopatia associada ao uso de polimixina.

CONCLUSÃO

A presença de nefrotoxicidade é fator bastante conhecido durante o uso de polimixinas. Embora não tenhamos encontrado na literatura relatos clínicos de significativas hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia durante o tratamento com polimixinas, no caso ora apresentado essas alterações eletrolíticas foram extremamente ameaçadoras à vida, razão pela qual recomenda-se a monitoração da concentração sérica desses eletrólitos, em adição à da creatinina, durante o tratamento com polimixinas.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Lucas Alexandre de Mello Goldin: levantamento de dados, elaboração, confecção, revisão. Leticia Nicoletti Silva: levantamento de dados, elaboração, confecção. Thiago Florencio da Silva: levantamento de dados, elaboração, confecção. Vinicius Daher

Alvares Delfino: levantamento de dados, elaboração, confecção, revisão.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Mendes CA, Burdmann EA: [Polymyxins – review with emphasis on nephrotoxicity]. *Rev Assoc Med Bras*, 2009; 55(6): 752–59.
2. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, et al. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multidrug resistant gram negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:115–121
3. Justo JA, Bosso JA. 2015. Adverse reactions associated with systemic polymyxin 351 therapy. *Pharmacotherapy* 35:28-33.
4. Zavascki AP, Nation RL. Nephrotoxicity of polymyxins: is there any difference between colistimethate and Polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):e02319-16.
5. Azad MA, Roberts KD, Yu HH, Liu B, Schofield AV, James SA, Howard DL, Nation RL, Rogers K, de Jonge MD, Thompson PE, Fu J, Velkov T, Li J. 2015. Significant accumulation of polymyxin in single renal tubular cells: a medicinal chemistry and triple correlative microscopy approach. *Analytical chemistry* 87:1590- 390 1595.
6. Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, et al. How does colistin-induced nephropathy develop and can it be treated? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):3463–3469.
7. Sales, Gabriel Teixeira Montezuma, & Foresto, Renato Demarchi. (2020). Drug-induced nephrotoxicity. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(Suppl. 1), s82-s90. Epub January 13, 2020
8. Downes KJ, Hayes M, Fitzgerald JC, Pais GM, Liu J, Zane NR, Goldstein SL, Scheetz MH, Zuppa AF. Mechanisms of antimicrobial-induced nephrotoxicity in children. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Jan 1;75(1):1-13.
9. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Jan;27(1):31-37
10. Moor MB, Bonny O. Ways of calcium reabsorption in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Jun 1;310(11):F1337-50.
11. Curry JN, Yu ASL. Magnesium Handling in the Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 May;25(3):236-243.
12. Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Jul;10(7):1616-22.
13. Elisaf M, Siamopoulos KC. Fractional excretion of potassium in normal subjects and in patients with hypokalaemia. *Postgrad Med J*. 1995;71(834):211-212. doi:10.1136/pgmj.71.834.211
14. Rose, Burton and Post, Theodore. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. New York: McGraw-Hill Education, 2001.
15. B.F. Palmer, D.J. Clegg. *Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019*. *Am. J. Kidney Dis.*, 74 (5) (2019), pp. 682-695.