

SEGURANÇA DE POLIMIXINA B EM ALTAS DOSES PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES CAUSADAS POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

Josiane F. John, Diego R. Falci, Maria Helena Rigatto, Natane T. Lopes, Renata D. Oliveira, Thaysa G. Kremer, Alexandre P. Zavascki
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: As polimixinas são antibióticos antigos que reemergiram como uma das últimas opções terapêuticas para o tratamento de bactérias Gram-negativas multirresistentes, em especial as resistentes aos carbapenêmicos. Esquemas com altas doses de polimixinas são necessários para otimizar seu uso conforme padrões farmacocinéticos/farmacodinâmicos, e potencialmente melhorando desfechos clínicos e diminuir o surgimento de resistência a esta classe. Porém, a toxicidade dos regimes de altas doses – incluindo-se a toxicidade aguda relacionada a infusão, neurotoxicidade, e nefrotoxicidade (NFX) – permanece desconhecidas.

Objetivo: Avaliar eventos adversos graves relacionados à infusão e falência renal nos pacientes que receberam altas doses de Polimixina B (PMB) intravenosa.

Materiais e métodos: Estudo de coorte retrospectivo realizado em dois hospitais universitários de Porto Alegre, entre Janeiro/2013 e Dezembro/2015.

Critérios de inclusão

- ✓ Pacientes ≥18 anos;
- ✓ Doses de PMB ≥ 250mg/dia ou >3mg/kg/dia.

Desfechos Primários

- ✓ Efeitos adversos graves relacionados à infusão, classificados em três categorias: severo ou clinicamente significativo, risco de vida, ou morte (de acordo com *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, v4.0) do *National Cancer Institute*).
- ✓ Injúria renal aguda (IRA) durante o tratamento com PMB (critérios de RIFLE);

Tabela 1 – Critérios de terminologia comum de efeitos adversos, Versão 4.0 do *National Cancer Institute*

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO
GRAU 1	Sintoma leve ou assintomático. Sem indicação de intervenção.
GRAU 2	Moderado. Intervenção mínima: local ou não invasiva
GRAU 3	Grave ou significativo, porém que não representa risco à vida. Indica limitação do auto cuidado e das atividades cotidianas. Indica prolongamento da hospitalização.
GRAU 4	Risco de morte. Indica intervenção urgente.
GRAU 5	Morte relacionada ao evento adverso.

Resultados: Um total de 222 pacientes foram incluídos no estudo. Dentre eles, dois apresentaram efeitos adversos graves durante a infusão de PMB (incidência de 0,9%, IC 95%: 0,2%-3,2%), sendo um classificado como risco de vida (grau IV) e o outro como grave (grau III). O efeito adverso com risco de vida ocorreu em paciente internado na UTI, incidência na UTI de 0,7% (IC 95%: 0,1%-3,7%). O efeito adverso grave (grau III) ocorreu em paciente em leito de enfermaria, incidência fora de UTI de 1,3% (IC 95%: 0,2%-7,2%). Insuficiência renal aguda foi avaliada em 115 pacientes: foram incluídos nessa análise pacientes com mais de 48 horas de uso de PMB e que não estavam em diálise no início do tratamento. Destes, 54 (47%) desenvolveram algum grau de lesão renal aguda durante o tratamento, sendo estratificados conforme os critérios de RIFLE: Risco, 15 (27,8%); Injúria, 14 (25,9%) e Falência 25 (21,7%). Em uma análise multivariada, a dose de PMB não foi associada com maior incidência de falência renal (Hazard Ratio [HR] 0,9; IC 95%, 0,5-1,4; p=0,53). O uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos (HR 2,7; IC 95%: 1,1-6,6; p=0,03), uso de vasopressores (HR 3,0; IC 95%: 1,3-7,2; p=0,01), e maior *clearance* de creatinina estimado (HR 1,01; IC 95%, 1,00-1,01; p=0,04) foram fatores independentes associados à falência renal. A mortalidade intra-hospitalar em 30 dias foi de 60% (134/222); 26% (57/222) faleceram durante o tratamento, nenhum destes durante a infusão do medicamento.

Tabela 2 – Características da coorte

VARIÁVEL	TOTAL (n=222)
Sexo feminino	96 (43%)
Idade, anos (média ± DP)	57 ± 17
Peso, kg (média ± DP)	75 (62-90)
Uso concomitante	
Sedativos	145 (65%)
Bloq. neuromuscular	26 (11%)
Vasopressores	137 (61%)
Diálise	965 (43%)
TFG (mL/min)	91 (139-52)
Dose de PMB (mg/Kg/dia) (média ± DS)	3,61 ± 0,97
Dose total diária (mg) (média ± DS)	272 ± 59
Mortalidade intra-hospitalar:	
Em 30 dias	112 (50%)
Durante o tratamento	57 (26%)
Durante a infusão	0 (0%)

Tabela 3 - Resultados

DESFECHOS PRIMÁRIOS	TOTAL DE CASOS
Efeitos adversos graves durante a infusão (total de 222 pacientes avaliados)	2 (0,9%)
Grave : Dispnéia (74 pacientes fora da UTI)	1 (0,67%)
Risco de vida : Hipóxia (149 pacientes em UTI)	1 (1,3%)
IRA - critérios de RIFLE (115 pacientes avaliados)	
Risco	54 (27,8%)
Injúria	14 (25,9%)
Falência	25 (21,7%)

Conclusão: A incidência de efeitos adversos graves associados à infusão de altas doses de PMB é baixa. Com relação às taxas de lesão renal aguda, são semelhantes às encontradas nos esquemas com as dosagens convencionais. Entretanto, foi observada uma incidência aparentemente mais elevada de falência renal. Esse estudo sugere que altas doses de PMB tem perfil de segurança similar aos esquemas com as doses padrões atuais, sustentando que tais esquemas sejam avaliados em outros estudos clínicos em relação aos seus aspectos de eficácia e segurança.

XXIX
Semana
De
Iniciação
Científica
UFRGS

Porto Alegre
2017