

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À MORTALIDADE DE PACIENTES TRATADOS
COM POLIMIXINA B ENDOVENOSA**

LAURA DA SILVA ELIAS

Orientador: Alexandre Prehn Zavascki

Dissertação de Mestrado

2010

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À MORTALIDADE DE PACIENTES TRATADOS
COM POLIMIXINA B ENDOVENOSA

LAURA DA SILVA ELIAS

Orientador: Alexandre Prehn Zavascki

Dissertação de Mestrado

2010

Agradecimentos

Ao professor Dr. Alexandre Prehn Zavascki pela oportunidade de aprendizagem, dedicação, compreensão, profissionalismo e amizade;

Às alunas de Medicina, Daniele Konzen e Juliana Mazzaferro Krebs pela colaboração na revisão dos prontuários.

Às colegas de trabalho do Serviço de Controle de Infecção do Hospital São Lucas PUCRS, Dra. Ana Maria Sandri, Enfermeiras Geórgia Lopes da Silva, Luciana Ruschel Alcântara e Silvia Pedroso Tavares Soares e secretária Matiele Cavalheiro Alves pelo apoio, compreensão e incentivo.

Aos funcionários do SAME do Hospital São Lucas PUCRS, pela atenção prestada ao fornecimento dos prontuários para revisão.

À minha irmã Daniela Elias Bongnolo, ao meu cunhado Everton Bongnolo e minhas amigas Elisa Costabeber e Dóris Maria Hart, pelo incentivo.

Ao amigo Luís Augusto Lopes pela revisão do português.

À minha mãe Maria Terezinha da Silva Elias, pelos cuidados e paciência.

Aos demais amigos, pelos momentos de ausência.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	5
Lista de Figuras e Tabelas	6
Resumo	7
1. Introdução	9
2. Revisão da Literatura	12
2.1 Histórico.....	12
2.2 Estrutura Química	12
2.3 Preparações comerciais	16
2.4 Mecanismo de ação	16
2.5 Espectro de ação	17
2.6 Re-emergência na prática clínica	18
2.6.1 O problema da multirresistência em Bacilos Gram-negativos	18
2.7 Dosagem	19
2.8 Farmacocinética	21
2.9 Farmacodinâmica	22
2.10 Toxicidade	23
2.11 Epidemiologia	26
2.11.1 Resistência	26
2.11.2 Estudos clínicos	27
2.11.2.1 Estudos com colistina	27
2.11.2.2 Estudos com polimixina B	32
3. Objetivos.....	35
3.1 Objetivo Geral	35
3.2 Objetivos Específicos	35
4. Referências Bibliográficas	36
5. Artigo	50
6 Considerações Gerais	74
7. Anexos	76
7.1 Anexo 1- Ficha de coleta de dados –Questionário.....	76

Lista de abreviaturas

CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CIM ou MIC	Concentração Inibitória Mínima
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
SENTRY	Programa de Vigilância Epidemiológica e Resistência Antimicrobiana

Lista de Figuras e Tabelas

<i>Título</i>	<i>pg</i>
Figura 1A. Estrutura da polimixina B e seus componentes	13
Figura 1a. Estrutura química da polimixina B	15
Figura 1b. Estrutura química da colistina	15
Figura 1c. Estrutura química do colistimetato de sódio	15
Tabela 1a. Dosagem de polimixina B e Colistimetato de sódio	20
Tabela 1b. Dosagem Renal de polimixina B IV	20

Resumo

As polimixinas são antibióticos polipeptídicos com potente ação sobre várias bactérias Gram-negativas. Seu uso foi abandonado na década de 1960 devido a relatos de nefrotoxicidade e neurotoxicidade. No entanto, o aumento progressivo das infecções nosocomiais por bactérias Gram-negativas multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, e a ausência de novos antimicrobianos para combater esses patógenos, desencadearam a sua re-introdução nos últimos anos. Somente as polimixinas B e E são utilizadas na prática clínica.

As publicações referem-se, na grande maioria, à polimixina E. Encontramos poucos estudos clínicos sobre polimixina B, o que despertou o interesse para o desenvolvimento deste trabalho.

Mais recentemente, um crescente número de publicações sobre a farmacocinética (FC) e a farmacodinâmica (FD), efetividade e segurança, das polimixinas, sobretudo, da colistina (polimixina E) tem sido publicado. Por exemplo, demonstrou-se em modelo experimental que o padrão FC/FD da colistina associado com sua atividade bactericida é a área sob a curva/concentração inibitória mínima. Esse achado corrobora os resultados de um único estudo clínico com essa droga, demonstrando que doses maiores estão associadas a melhores desfechos clínicos.

No presente estudo, de coorte retrospectivo, avaliaram-se os fatores de risco associados à mortalidade hospitalar em pacientes tratados com polimixina B endovenosa, com especial ênfase para o efeito da dose nesse desfecho.

Os pacientes ≥ 18 anos que receberam polimixina B por ≥ 72 horas foram incluídos no estudo. O desfecho foi mortalidade hospitalar. Análise de subgrupos foi realizada em pacientes com infecções microbiologicamente confirmados e os com bacteremia. Toxicidade renal também foi avaliada. Para análise dos grupos e subgrupos utilizou-se Modelos de Regressão Logística (MRL). A mortalidade hospitalar global foi de 60,5%. Sepses grave ou choque séptico (*Odds Ratio ajustado* (ORa) 4,07; [Intervalo de Confiança] IC 95% 2,22-7,46), ventilação mecânica (ORa 3,14; IC 95% 1,73-5,71), escore de Charlson (ORa 1,25; IC 95% 1,09-1,44) e idade (ORa 1,02; IC 95% 1,01-1,04) foram independentemente associados com aumento da mortalidade intra-hospitalar, enquanto doses ≥ 200 mg/dia de polimixina B foram associadas com menor risco para o desfecho mortalidade (ORa 0,43; IC 95% 0,23-0,79). A dose ≥ 200 mg/dia de polimixina B sobre a mortalidade foi maior no subgrupo de pacientes com infecções microbiologicamente

documentadas e bacteremia. Os pacientes com $\geq 200\text{mg}/\text{dia}$ de polimixina B apresentaram um risco significativamente maior de insuficiência renal grave.

O estudo demonstrou que polimixina B em doses $\geq 200\text{mg}/\text{dia}$ foi associada com menor mortalidade hospitalar, e o benefício destas doses mais elevadas sobrepõe o risco de disfunção renal grave durante o tratamento.

1. INTRODUÇÃO

Os antibióticos desde sua descoberta têm sido efetivos no controle de infecções. Entretanto, os micro-organismos adquiriram, com o passar do tempo, a capacidade de resistência a vários desses compostos. O aumento de resistência a antimicrobianos tem sido mais importante no ambiente hospitalar, onde encontramos patógenos resistentes a praticamente todos antimicrobianos disponíveis comercialmente [1].

As bactérias Gram-negativas *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* apresentam mecanismos de resistência a várias classes de antibióticos [2-6] e são importantes patógenos causadores de infecções nosocomiais, particularmente em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) [7].

A emergência de isolados de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistentes a praticamente todos os antibióticos tem sido um problema comum em todo o mundo [8, 9]. Infelizmente, na América Latina e, especialmente, no Brasil, encontram-se as taxas de resistência a *P. aeruginosa* mais altas do mundo [10]. Essa realidade tem se confirmado no Rio Grande do Sul, mais precisamente em Porto Alegre. Em recentes estudos conduzidos por Zavascki e colaboradores, elevados níveis de resistência são relatados em hospitais universitários de Porto Alegre [11-13]. Isolados de *P. aeruginosa* resistentes à maioria das drogas disponíveis nesses hospitais são geralmente devido à produção de metalo-beta-lactamases, enzimas que hidrolisam os principais antibióticos beta-lactâmicos usados no combate a infecções por *P. aeruginosa* [13, 14]. Além disso, isolados de *A. baumannii* produtores da carbapenemase OXA-23 também são endêmicos no Brasil, incluindo Porto Alegre [15-17]. Tem se demonstrado que a ocorrência de multirresistência está associada ao importante aumento na mortalidade de pacientes com infecções causadas por *P.*

aeruginosa, especialmente em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica [14, 18].

Com exceção da tigeciclina, uma droga recentemente lançada, que apresenta atividade contra *A. baumannii*, inclusive multirresistentes (MRs), mas sem atividade contra *P. aeruginosa*, não há previsão de novos antimicrobianos com atividade contra Gram-negativos em um futuro próximo [19, 20]. Conseqüentemente, o resgate de antigas drogas, como as polimixinas, para o tratamento das infecções por patógenos Gram-negativos MRs tem sido necessário [21-24].

As polimixinas são antimicrobianos polipeptídeos, derivadas do *Bacillus* spp. descoberto na década de 1940 [25]. Somente as polimixinas B e E (colistina) têm sido usadas na prática clínica, sendo a colistina com mais relatos clínicos [24, 26-28]. Como no momento não há perspectivas de novas drogas surgirem no mercado, tem sido retomado o interesse na polimixina B, que esteve suspenso seu uso devido relatos de nefrotoxicidade e neurotoxicidade reportados na década de 1960 [29]. No entanto, em recente revisão da literatura, demonstrou-se que as toxicidades das polimixinas são inferiores àquelas reportadas nos primeiros estudos com uso parenteral dessas drogas [30].

Não há estudos bem desenhados comprovando a eficácia de polimixina B intravenosa para infecções causadas por bactérias Gram-negativas MR. Por conseqüência, o uso desse antimicrobiano no tratamento de infecções graves por bacilos Gram-negativos MR não está baseado em evidências clínicas consistentes, apoiando sua eficácia [31]. Contudo, atualmente, existem diversas séries de casos relatando a experiência clínica com o uso de polimixina B em infecções por bacilos Gram-negativos MR [14, 32-38]. São limitações desses estudos o pequeno tamanho de amostra, a ausência de comparação entre as diferentes formas de administrar a droga e ausência de investigação de fatores associados a piores desfechos clínicos, incluindo mortalidade.

Além disso, o conhecimento da farmacocinética (FC) e farmacodinâmica (FD) da polimixina B é extremamente limitado [39], o qual foi obtido antes de 1970, mas apresenta várias limitações metodológicas e seus resultados devem ser analisados com parcimônia [21, 27, 31]. Na literatura, não há um consenso quanto à administração correta para polimixina B, pois em pacientes com função renal normal recomenda-se 1 hora de infusão [40] ou a administração endovenosa em infusão contínua [21]. O conhecimento dos padrões FC/FD da polimixina B é extremamente importante, e estudos que contribuam para esse conhecimento são urgentes a fim de definir o modo de administração associado à maior eficácia e à menor toxicidade e potencial para resistência [31].

Muitos estudos sobre a FD das polimixinas têm focado na colistina [24, 27]. Somente um deles examinou a FD relacionando à polimixina B [39], que sugere que a área sob a curva (ASC)/concentração inibitória mínima (CIM) seja o padrão FC/FD mais fortemente associado à atividade bactericida dessa droga. Em recente estudo experimental com a colistina, foi claramente demonstrada essa associação [41].

Em virtude do crescente uso da polimixina B em diversas partes do mundo e da necessidade de maior conhecimento sobre os fatores associados ao melhor prognóstico clínico, incluindo a dosagem adequada para o tratamento das infecções hospitalares por germes multirresistentes, este estudo objetiva avaliar a efetividade da polimixina B intravenosa, com ênfase especial na avaliação da dose, bem como identificar fatores de risco para mortalidade nesses pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico

As polimixinas pertencem ao grupo de antibióticos lipopeptídeos isolados do *Bacillus* spp [25]. Cinco diferentes compostos químicos, designados como polimixina A, B, C, D e E estão presentes neste grupo de antibióticos. Porém, somente as polimixina B e E são disponíveis para uso clínico [21]. Em 1947, foi isolada a polimixina B do *Bacillus polymyxa* [25]. A polimixina E, chamada de colistina, foi isolada do *Bacillus colistinus* em 1950 [21].

As formulações intravenosas de colistina e polimixina B foram usadas por aproximadamente duas décadas após sua descoberta, mas foram gradualmente abandonadas no mundo em 1970, porque houve relatos de severos efeitos tóxicos [42-48]. Durante as últimas décadas, a administração intravenosa de colistina foi restrita para tratamento de infecções do trato respiratório causadas por patógenos Gram-negativos multirresistentes em pacientes com fibrose cística [49-51].

Por outro lado, as polimixinas continuavam sendo utilizadas no mundo em soluções oftálmicas e tópicas por décadas.

2.2 Estrutura Química

A estrutura química básica das polimixinas B e E é composta por um anel peptídeo policatiônico, contendo de 10 aminoácidos com elevada porcentagem de resíduos de ácido 2,4-diaminobutírico (Dab) e uma cadeia de ácido graxo aderida ao anel peptídeo, através de uma ligação amida. O anel se completa através dos grupos α -amino e carboxil do resíduo do Dab na posição 4. O ácido graxo normalmente é o ácido 6-metiloctanóico ou 6-metilheptanóico. A

colistina (polimixina E) diferencia-se da polimixina B pela presença do aminoácido D-leucina no lugar de D-fenilalanina na posição 6 [31, 52].

Polimixina B é uma mistura de sulfatos de polipeptídeos produzidos pelo crescimento do *B. polymyxa*, ou obtidos por outros meios, contendo quatro componentes relacionados, polimixina B1 a B4, sendo a maioria dos componentes a polimixina B1 (C₅₆H₉₈N₁₆O₁₃) e polimixina B2 (C₅₅H₉₆N₁₆O₁₃) que contém ácido 6-metiloctanoico e ácido 6-metilheptanoico, respectivamente [53]. Os quatro componentes diferem entre si apenas pelo ácido graxo, como demonstra a Figura 1A [31, 52, 54].

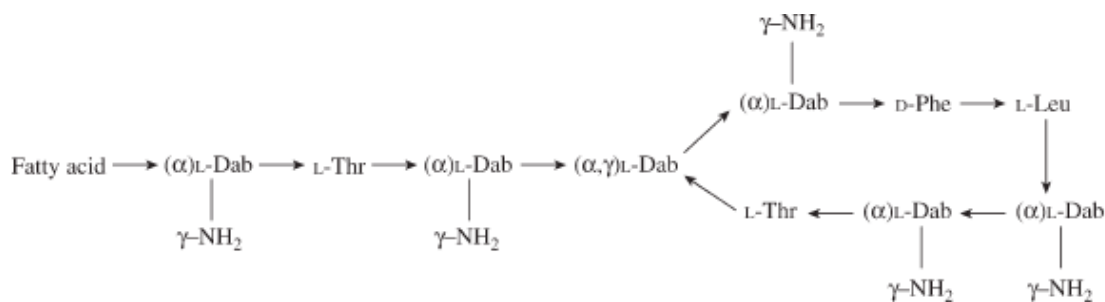


Figura 1A. Estrutura da polimixina B*

Fatty acid (ácido graxo): ácido 6-metiloctanoico para B₁; ácido 6-metilheptanoico para B₂; ácido octanoico para B₃ e ácido heptanoico para B₄. Thr: treonina; Leu: leucina; Dab: ácido alfa gama diaminobutírico; Phe: fenilalanina. O α e γ indica o grupo amino envolvido na ligação peptídica.

* Adaptado de Zavascki AP, et al., 2007 [31]

A degradação da polimixina B é muito rápida em pH 7.4. Sulfato de colistina é mais estável em meio ácido; é menos estável em solução de pH maior que 5 e em água com pH abaixo de 6 [55-57].

São consideradas pela sua molécula como antibióticos anfipáticos, conferindo, assim, uma propriedade de distribuição boa em ambientes aquosos ou não aquosos, o que resulta em boa solubilidade em água ou sangue, e em membranas lipídicas procarióticas e eucarióticas [21].

Em termos de potência *in vitro*, sulfato de polimixina B (Figura 1a) é o mais potente composto, comparado com sulfato de colistina (Figura 1b) e colistimetato de sódio (Figura 1c) [53].

Os termos colistina e colistimetato não são intercambiáveis. O colistimetato de sódio (CMS) é menos potente e menos tóxico que o sulfato de colistina [58]. Foi demonstrado recentemente que o colistimetato de sódio é uma pró-farmaco da colistina [59].

Ambas as preparações são hidrolisadas a uma mistura complexa de derivados parcialmente sulfonatados, os quais possuem diferentes atividades antibacterianas. Colistina e colistimetato de sódio têm estruturas distintas. A colistina é um polication e o colistimetato de sódio um poliânion em pH fisiológico [27]. Colistina é duas a quatro vezes mais ativa contra *P. aeruginosa* que o CMS. A presença de colistina no plasma de pacientes com fibrose cística após a administração do CMS foi demonstrada, assim como a rápida conversão do colistimetato de sódio para colistina após administração em ratos [60].

Estrutura química das polimixinas*:

A) Polimixina B

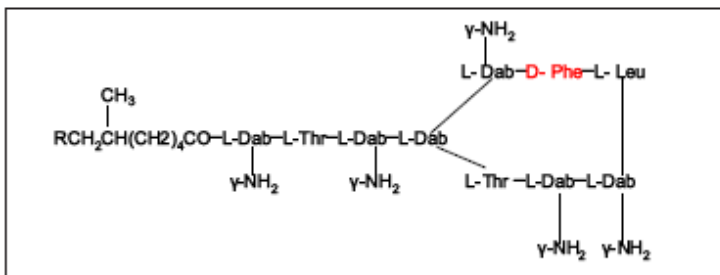


Figura 1a. Dab: ácido diaminobutirico; Thr: treonina; Leu: leucina; Phe: fenilalanina; γ : grupo amino envolvido na ligação peptídica.

B) Colistina

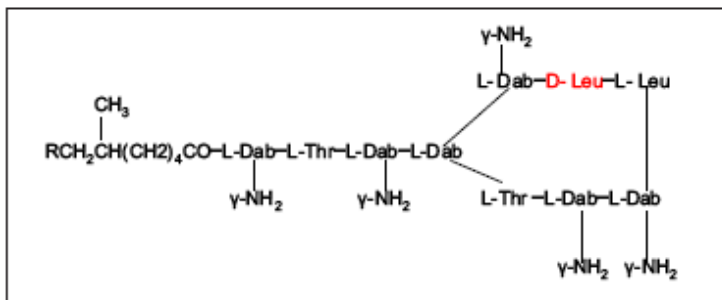


Figura 1b. Dab: ácido diaminobutirico; Thr: treonina; Leu: leucina; γ : grupo amino envolvido na ligação peptídica.

C) Colistimetato de sódio

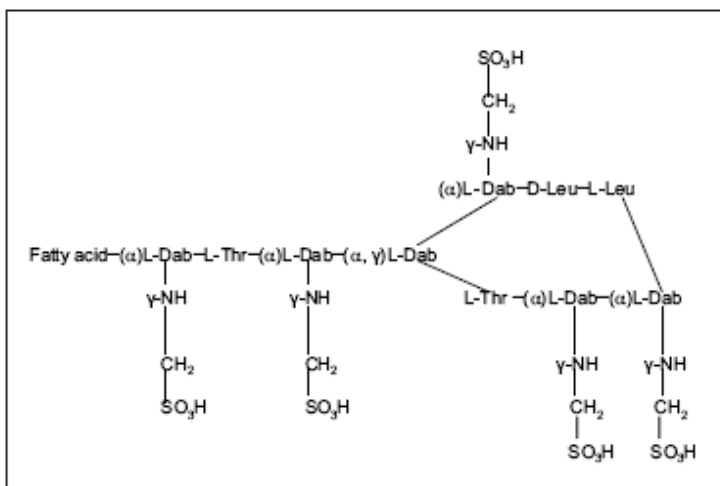


Figura 1c. Fatty acid: ácido graxo; Dab: ácido diaminobutirico; Thr: treonina; Leu: leucina; α e γ : grupo amino envolvido na ligação peptídica.

* Adaptado de Kwa AL., et al., 2008 [58]

2.3 Preparações comerciais

A polimixina E (colistina) é encontrada comercialmente como sulfato, usada topicamente para descontaminação intestinal, e como colistimetato de sódio para uso parenteral (intravenoso, intramuscular, intratecal) e inalatório. A polimixina B na forma de sulfato é utilizada topicamente (pele, ouvidos e olhos) e por via parenteral (intravenosa, intramuscular e intratecal) [61].

2.4 Mecanismo de ação

As polimixinas são antibióticos anfipáticos e atuam primariamente nas membranas externa e citoplasmática, com ação semelhante a detergentes catiônicos simples. Ligam-se a componentes do envelope celular como fosfolipídios e lipopolissacarídeos (LPS), deslocando competitivamente os íons Ca^{2+} e Mg^{2+} que agem como estabilizadores da membrana, provocando ruptura da mesma, levando à perda do conteúdo celular e ocasionando morte da bactéria. Essa ação parece ser inibida na presença desses cátions divalentes [25]. A capacidade de ligação e inativação do lipopolissacarídeo, molécula relacionada com o desencadeamento da sepse e do choque séptico, tem suscitado estudos com o objetivo de avaliar a sua capacidade para o tratamento destas síndromes, inibindo ou reduzindo o estímulo inflamatório induzido pelo LPS [62]. Neste sentido, aparatos para remoção de LPS e mediadores inflamatórios, como filtros de diálise impregnados de polimixina B, têm sido utilizados com algum sucesso [63-64].

2.5 Espectro de Ação

As polimixinas em concentração $<2 \mu\text{g/mL}$, são ativas contra espécies de *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pasteurella*, *Brucella*. Têm ação contra *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., incluindo isolados resistentes a outras classes de antibióticos [65]. *Stenotrophomonas maltophilia* normalmente é sensível, entretanto, algumas cepas são resistentes [65-66]. *Burkholderia cepacia* são resistentes para polimixina B [65-66]. *Klebsiella* spp. e *Citrobacter* spp. são normalmente sensíveis [65-66]. Contudo, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii* e *Serratia marcescens* são resistentes [65-66]. As bactérias Gram-positivas, anaeróbias e *Neisseria* são resistentes para polimixinas [25].

Em 2007, o CLSI propôs recomendação para teste de suscetibilidade às polimixinas [67]. Os *breakpoints* de polimixina B para *P.aeruginosa* são: sensível, $\text{MIC} \leq 2\text{mg/L}$; intermediária, $\text{MIC} = 4\text{mg/L}$; e resistente, $\text{MIC} \geq 8\text{mg/L}$. Para o *Acinetobacter* spp., o $\text{MIC} \geq 4\text{mg/L}$ é considerado resistente [67]. A zona de diâmetro interpretativo padrão para o método de disco de difusão é adicionada somente para *P.aeruginosa*, sendo $\leq 11 \text{ mm}$ indicando resistência e $\geq 12 \text{ mm}$, sensível.

2.6 Re-emergência na prática clínica

2.6.1 O problema da multirresistência em Bacilos Gram-negativos

A resistência a antimicrobianos tem aumentado drasticamente nos últimos anos [68].

A escolha da terapêutica empírica é extremamente importante, pois uma evolução clínica desfavorável poderá ocorrer se a terapêutica antimicrobiana adequada for retardada. O reconhecimento dos patógenos mais prováveis parece ser um dos mais importantes fatores para facilitar a escolha do antimicrobiano empírico [69]. Porém, os resultados do perfil de sensibilidade a antimicrobianos desses patógenos devem ser obtidos através de estudos de vigilância locais e regionais.

A prevalência de resistência dos patógenos em unidades de terapia intensiva é alta, 21% na maioria dos hospitais terciários [70]. Estão associados a altas taxa de mortalidade. Por exemplo, as taxas de mortalidade de infecções pelo *A. baumannii* têm sido reportadas em torno de 52% para bacteremias e 23% a 73% para pneumonias [71].

Em um estudo do Programa SENTRY, que avaliou o perfil de sensibilidade dos antimicrobianos do trato respiratório baixo de pacientes com pneumonia internados em hospitais brasileiros do período de 1997 e 1998, encontrou a *P. aeruginosa* como patógeno mais frequente (30,1%) e demonstrou altas taxas de resistência para a maioria dos antibióticos testados. O *Acinetobacter* spp. foi o terceiro patógeno mais frequente, e os carbapenêmicos foram ativos contra 80,9% das amostras [72]. A alta prevalência de bacilos Gram-negativos não-fermentadores, especialmente *Acinetobacter* spp., como causa de pneumonia e outras infecções hospitalares, foi um dos resultados mais interessantes do Programa SENTRY no Brasil [73-74].

Em um outro estudo no Brasil realizado em um hospital terciário no período de 2002-2005, foi encontrada alta taxa de resistência da *P. aeruginosa* para os carbapenêmicos, 56,7-58,3% e 50-52,2% para imipenem e meropenem, respectivamente [11-12, 75].

Podemos considerar que *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*, sobretudo as duas primeiras, estão entre as bactérias que possuem mecanismos múltiplos de resistência para várias classes de antibióticos [2-6]. São importantes patógenos nosocomiais afetando pacientes imunocompetentes e imunossupressos e responsáveis pela considerável proporção de infecções em unidades de terapia intensiva no mundo [7].

Além disso, uma vez introduzido no ambiente hospitalar, sua erradicação se torna difícil, e a disseminação tanto intra quanto inter-hospitalar pode ocorrer de maneira rápida e ampla [76].

2.7 Dosagem

As doses de polimixina B e colistimetato de sódio utilizados na prática clínica estão demonstrados na Tabela 1a [58]. Vale ressaltar, entretanto, que essas doses foram definidas a partir da experiência empírica no uso dessas drogas, não tendo nenhum embasamento em estudos farmacocinéticos metodologicamente apropriados mais recentes [24]. O mesmo se pode dizer para as recomendações de ajuste de doses na perda de função renal (Tabela 1b) ou nas diversas modalidades de hemodiálise [77-78].

Tabela 1a. Dosagem de polimixina B e Colistimetato de sódio *

<i>Colistimetato de sódio</i>	<i>Polimixina B</i>
Para pacientes com ≤ 60 kg e função renal normal: IV ou IM: 4 a 6 mg/kg/dia dividida em 3 doses.	Para adultos e crianças maiores de 2 anos e com função renal normal:
Para pacientes com ≥ 60 kg e função renal normal: IV ou IM:	IV: 15,000 – 25,000 UI/kg/dia divididas em 2 doses.
240-480 mg/dia até 720mg/dia dividida em 3 doses.	IM: 25,000 – 30,000 UI/kg/dia dividida em 4 a 6 doses.
Inalação:	Intratecal: 50,000UI diária por 3-4 dias;
40mg (500,000 IU) a cada 12h em pacientes ≤ 40 kg.	50,000UI todos os dias por até 2 semanas, após
80mg (1,000.000 UI) a cada 12h em pacientes ≥ 40 kg.	cultura de líquido cerebrospinal ser negativo
Para infecções pulmonares recorrentes, a dose aerossol pode ser aumentada para 160 mg (2 milhões de UI) a cada 8h.	e/ou glicose normal.
Intratecal/ Intraventricular: 10mg.	

IV: intravenoso; IM: intramuscular

* Adaptado de Kwa AL., et al., 2008 [58]

Tabela 1b. Dosagem Renal de polimixina B IV

CCT 20-50 mL/min	75-100% da dose total diária de 2,5 mg/kg (25.000 UI/kg)
CCT 5-20 mL/min	50% da dose total diária de 2,5 mg/kg (25.000 UI/kg)
CCT < 5 mL/min	15% da dose total diária de 2,5 mg/kg (25.000 UI/kg)

* Adaptado de Kwa AL., et al., 2008 [58]

2.8 Farmacocinética

Estudos referentes à farmacocinética da polimixina B são necessários para conhecimento e otimização do uso, pois os relatos publicados a mais de 30 anos referem-se à administração intramuscular. A recomendação atual intravenosa da polimixina B ao paciente com função renal normal é de 1,5-2,5 mg/kg/dia dividida em 2 doses, administradas em 1 hora de infusão [79]. Administração intravenosa por infusão contínua tem sido recomendada [21]. Tem sido sugerido para pacientes com disfunção renal, doses ajustadas que incluem decréscimo de dose diária e administração de intervalos prolongados [80].

Estudos mais antigos, com metodologia não conhecida, indicam que uma dose de 50mg intramuscular, o pico sérico de concentração é aproximadamente de 8µg/mL em duas horas [81], com concentrações de nível sérico de 8 a 12 horas. A meia-vida é em torno de 6 horas, aumentando para 2 a 3 dias em pacientes anúricos [82]. Após sete dias na dose de 2,5mg/kg/dia, por acumulação, o nível sérico de concentração pode chegar a 15µg/ml [83]. Entretanto, esses resultados têm sido questionados em recentes estudos que avaliaram a farmacocinética das polimixinas com metodologia apropriada para detecção dessas drogas no plasma ou no soro [77-78].

O colistimetato de sódio se elimina intacto por via renal (aproximadamente 60% nas primeiras 24 horas), enquanto que a colistina se elimina por vias diferentes não totalmente conhecidas. Não há descrição de excreção biliar [24, 78].

Um estudo recente determinou a concentração sérica de polimixina B1 (o maior constituinte do sulfato de polimixina B) em nove pacientes após uso endovenoso. A meia vida encontrada foi de 13h. Em outro estudo usando polimixina B 0,5-1,25 mg/kg a cada 12 horas, em infusão de 60 minutos, atingiu-se concentração no plasma de 2,38-13,9 µg/ml após dois dias de tratamento, obtendo no sangue proteína sérica alta (78,5%-92,4%). Neste estudo, menos de 1% de polimixina

B infundida foi recuperada inalterada na urina [77]. Também se observou uma alta ligação protéica (> 95%) e um volume de distribuição de aproximadamente 1,39 L/kg [77].

A penetração no líquido cefalorraquidiano é baixa, sendo necessário recorrer à administração intratecal para tratar infecções deste nível. Há publicações que encontraram com colistina em líquido cefalorraquidiano 25% dos valores plasmáticos em pacientes com meningites [84]. A distribuição de colistina na pleura, pulmão e ossos é pobre [85].

2.9 Farmacodinâmica

Somente um estudo avaliou a farmacodinâmica da polimixina B contra *P. aeruginosa*, observando que a dose diária (mas não a frequência de doses) sugere atividade bactericida em que demonstrou concentração-dependente e parece estar relacionado a ASC/CIM (*area under curve / minimal inhibitory concentration* - AUC/MIC) [39].

Mais recentemente, um estudo *in vivo* em camundongos neutropênicos, com colistina em infecções musculares e pulmonares por *P. aeruginosa*, demonstrou claramente que o perfil FC/FD ótimo dessa droga é a ASC/CIM. Assim, ressalta-se a importância de atingir um equilíbrio de exposição a altas concentrações da drogas e tempo de exposição à mesma [41].

2.10 Toxicidade

Entre os efeitos adversos descritos com as polimixinas, encontram-se febre, erupção cutânea e dor no local da injeção. Entretanto, a toxicidade mais importante envolve o sistema nervoso e os rins [86]. A incidência de toxicidade renal é de 20-25% em pacientes com dose recomendada. A nefrotoxicidade é dose-dependente, sendo normalmente reversível [87]. A função renal normalmente retorna ao nível basal em três a nove semanas [87]. A polimixina causa necrose tubular aguda, manifestada por albuminúria, cilindros celulares, redução do débito urinário e elevação da ureia e creatinina [47, 87, 89].

Em um estudo experimental com administração de polimixina B intravenosa em cães, na dose de 2,5 mg/kg, encontrou-se redução da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal. A mesma dose por via intramuscular não causou alterações renais significativas. No exame histológico dos animais que apresentaram alteração renal, observou-se um edema difuso dos túbulos renais [90].

Em recente publicação de um estudo de revisão sistemática, os autores concluíram que a incidência de nefrotoxicidade com polimixinas é menos comum e menos severa, comparada com os estudos de 1970. A incidência de toxicidade renal demonstra ser de 0% a 37% [30]. Os efeitos podem ser reduzidos se na clínica forem considerados ajustes de dose de acordo com a função renal e deve-se evitar administrar concomitantemente drogas nefrotóxicas [30]. Outro estudo indicou que a nefrotoxicidade com polimixinas foi menor que de aminoglicosídeos [91].

Em estudos humanos, podemos destacar o trabalho que avaliou a administração de polimixina B (2,5 mg/kg) em dez indivíduos saudáveis, encontrando disfunção renal em três de quatro indivíduos que apresentavam $\text{ClCr} < 85 \text{ mL/min}$. Avaliaram também 26 pacientes em tratamento de infecção por *P. aeruginosa* e não encontraram alterações renais significativas [92].

Podemos citar outro estudo, que avaliou 60 pacientes que fizeram uso de polimixina B, encontrando 14% de Insuficiência Renal Aguda (IRA). Esses pacientes eram mais velhos (média de 76 vs 59 anos, $\rho = 0,02$) e apresentaram maior mortalidade (57% vs 15%, $\rho < 0,02$). Nove pacientes apresentavam CrBasal alterada, fator considerado relevante para evolução para IRA, porém, curiosamente nenhum evoluiu com IRA. Em outro estudo com polimixina B com 23 pacientes apresentando infecção pulmonar, somente um paciente evoluiu com IRA. A mortalidade no final do tratamento foi de 21% e a mortalidade hospitalar de 48% [33]. Em outra publicação, foram avaliados 74 pacientes com pneumonia nosocomial causada por *P. aeruginosa* e que fizeram uso de, no mínimo, dois dias de polimixina B. A taxa de nefrotoxicidade foi de 9,4%. Não houve diferença com relação à IRA entre os pacientes que evoluíram favoravelmente ou não [36]. Em outro estudo recente utilizando polimixina B, em pacientes de UTI com bacteremia e infecção do trato urinário (ITU), observou-se 55% de IRA [93].

Um importante estudo retrospectivo [94-95] com o colistimetato de sódio foi publicado e corrobora para considerar que a dose total e duração do tratamento de colistina estiveram associadas com nefrotoxicidade, e não a dose diária do antibiótico. É atenta para os critérios de avaliação da nefrotoxicidade, a fim de evitar disparidade na definição de comprometimento da função renal. O colistimetato de sódio demonstrou ocasionar disfunção renal leve na maioria dos pacientes em estudo; entretanto, disfunção renal permanente foi rara. Considera ainda que a avaliação periódica dos níveis de creatinina, modificação da dose, evitar fármacos nefrotóxicos concomitantes, encurtamento de duração do tratamento com polimixina e cuidados de hidratação tendem a minimizar os potenciais efeitos tóxicos.

Neurotoxicidade com polimixinas é considerada bem menos frequente, sendo resolvida após a descontinuação da terapia [30], como demonstra a publicação [96] de dois casos que

reportam ter ocorrido parestesias em pacientes tratados com polimixina B intravenosa com infecção por Gram-negativo multirresistente, mas que reverteu após descontinuação do fármaco [96]. A incidência de neurotoxicidade (a maioria parestesia) relatada com uso de polimixina B tem sido reportada ser de aproximadamente 7% em recentes estudos [33]. Bloqueio e fraqueza neuromuscular foram constatados em dois estudos com polimixina B [33]. Também foram observadas em outro estudo alteração mental e parestesia distal [34].

Verificou-se que a administração intratecal está relacionada com alta frequência (20%) de irritação meníngea e eventualmente convulsões [84].

O uso de polimixina B via inalatória tem sido associado com alta incidência de broncoconstrição comparado com colistimetato de sódio. Isto provavelmente possa ser explicado pelo fato de a polimixina B induzir degranulação de células, liberando histamina, ou mediador IgE reação alérgica [30].

2.11 Epidemiologia

2.11.1 Resistência

A resistência a polimixinas é infrequente, provavelmente pelo escasso uso nas últimas décadas. Entretanto, recentemente se tem observado um fenômeno de heterorresistência à colistina em cepas de *A. baumannii* e *K. pneumoniae* multirresistentes, independentemente da exposição prévia a polimixinas. Desse modo, cepas teoricamente sensíveis apresentam subpopulações resistentes não detectáveis por métodos de diluição, o que teoricamente poderia condicionar o fracasso terapêutico [28]. Esse fenômeno parece ter uma frequência preocupante; verifica-se prevalências que oscilam entre 23 a 100% dos isolados de *A. baumannii* [97]. No entanto, o fenômeno da heterorresistência ainda é bastante controverso na literatura [38, 98-99]. Alguns autores se referem a esse fenômeno como resistência adaptativa [38, 98-99]. Além disso, o significado clínico desse fenômeno não está estabelecido [100].

Estudo de vigilância global SENTRY, de 2001-2004, avaliou a atividade da polimixina B contra 54.731 isolados de bacilos Gram-negativos, tendo a polimixina B apresentado excelente potência contra 8.705 *P. aeruginosa* e 2.621 *Acinetobacter* spp. A taxa de resistência à polimixina B foi baixa para *P. aeruginosa* (2,7%) e *Acinetobacter* spp. (2,8%). *P. aeruginosa* isolada na América Latina tem demonstrado baixa taxa de suscetibilidade para agentes antimicrobianos, exceto para polimixina B. A polimixina B apresenta taxa de resistência de 2,9% na região da Ásia-Pacífico e 1,1% na Europa, América Latina e América do Norte. Em isolados de *Acinetobacter* spp., a frequência de resistência da polimixina B varia de 2,7% na Europa para 1,9% na região da Ásia-Pacífico e 1,7% na América Latina e América do Norte [65].

A resistência às polimixinas pode ser desenvolvida por mutação ou adaptação. Resistência mutacional é herdada, sendo considerada de baixo nível, enquanto por adaptação requer contínua presença do antibiótico e é considerado de alto nível [21]. O provável mecanismo de resistência

são alterações na composição da molécula lipopolissacarídeo ou a substituição da proteína H1 por magnésio em outra membrana. Resistência à polimixina B confere tipicamente resistência para colistina e vice-versa [21].

Alguns estudos têm demonstrado que os isolados resistentes às polimixinas são geralmente sensíveis a outras classes de drogas, por razão ainda não conhecida [101-103]. Dessa forma, isolados realmente pan- resistentes são, felizmente, ainda raros.

2.11.2 Estudos clínicos

2.11.2.1 Estudos com colistina

Para conhecimento do panorama de estudos publicados com colistina, seguem descritos importantes trabalhos realizados, que suportam o retorno deste antimicrobiano na terapia no atual momento de aumento significativo de germes multirresistentes.

Na Espanha, foi realizado um estudo prospectivo comparativo de colistimetato de sódio intravenoso para 21 pacientes e imipenem para 14 pacientes, com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) causada por *A. baumannii*. A cura clínica foi de 57% nos dois grupos. Constatou-se para PAV 38% de mortalidade no grupo da colistina e 35,7% do imipenem [9].

Um estudo de coorte retrospectivo em um hospital terciário em Atenas avaliou a segurança e eficácia de colistina intravenosa, em combinações com outros agentes antimicrobianos para tratamento de infecções graves em pacientes sem fibrose cística. O desfecho primário desse estudo foi mortalidade intra-hospitalar, e os secundários foram a evolução clínica e a ocorrência de toxicidade. As infecções predominantes foram pneumonia (33,3%), bacteremia (27,8%), trato urinário (11,1%) e intra-abdominal (11,1%). E os patógenos responsáveis pelas infecções foram *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, e *K. pneumoniae*. A mortalidade hospitalar foi de 24% e a resposta clínica, 66,7% sendo que a toxicidade renal observada foi de 8%. Neste trabalho, houve ausência

de grupo controle e houve administração concomitante de outros antimicrobianos constituindo limitações deste estudo. Mas sugere ser eficaz e seguro o uso deste fármaco [104].

Em outro estudo de caso de série retrospectivo, realizado em UTI de um hospital terciário em Atenas, avaliou a eficácia e segurança da colistina intravenosa contra infecções por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* multirresistentes em 43 pacientes. A resposta clínica de cura ocorreu em 32 dos pacientes (74,4%) e destes, 29 (67,4%) obtiveram erradicação microbiológica. A mortalidade foi de 27,9%, sendo a toxicidade renal de 18,6%. Foi observado no estudo que a idade superior a 50 anos (OR 5,4; IC 95% 1,3-2,4) e insuficiência renal aguda (OR 8,2; IC 95% 2,9-23,8) foram preditores independentes de mortalidade [105].

Na Argentina em um hospital terciário, realizou-se um estudo de coorte prospectivo comparativo com tratamento de colistina (n= 55) e outros antimicrobianos (n =130) para avaliar a segurança e a efetividade. A infecção mais frequente foi a PAV, sendo 53% para o grupo da colistina e 66% para o grupo não-colistina. O *A. baumannii* foi o patógeno mais frequente, 65% e 60% nos grupos com e sem colistina, respectivamente, seguido pela *P. aeruginosa* em 35% e 53%. No grupo não-colistina, 81% dos pacientes foram tratados com carbapenêmicos. Em 6 dias de tratamento, houve cura clínica em 15% dos tratados no grupo com colistina e 17% no outro grupo não-colistina. A taxa de mortalidade foi de 29% e 24%, respectivamente (sem significância estatística) [106].

No estudo de coorte retrospectivo que avaliou a efetividade e a nefrotoxicidade da colistina intravenosa como monoterapia *versus* combinação de colistina mais β -lactâmico em pacientes com infecções por bactérias Gram-negativas multirresistentes, não ocorreu diferença estatisticamente significativa na resposta clínica de cura (85,7% vs 68,4%; $p = 0,32$) e no desenvolvimento de nefrotoxicidade (0% vs 7%; $p = 0,32$) entre os grupos [107].

Um estudo avaliou a eficácia da colistina intravenosa para tratamento de infecções por germes multirresistentes, sendo eles: *A. baumannii* e *P. aeruginosa*. Foi um trabalho prospectivo, envolvendo 78 pacientes. Os sítios de infecções foram: 78,2% pulmonar, 7,7% trato urinário, 11,5% corrente sanguínea e 2,6% meningites. A resposta clínica foi favorável: 76,9%. Nesse trabalho, somente sete casos apresentaram comprometimento renal, sendo considerado pelos autores como um antimicrobiano seguro e efetivo para infecções nosocomiais por patógenos multirresistentes [108].

Na Grécia também, foi realizado um estudo observacional em um hospital de trauma para avaliar a eficácia da colistina intravenosa no tratamento de pacientes com infecções, em uma unidade de terapia intensiva, causada por bacilos Gram-negativos resistentes a todos os antibióticos testados, exceto para colistina. Vinte quatro pacientes receberam 26 cursos de colistina. A *P. aeruginosa* foi a bactéria predominante, estando presente em 20 pacientes. A média de duração do tratamento com colistina foi de 13,5 dias. A resposta clínica foi observada em 73%. A sobrevivência de 30 dias foi de 57,7%. Nefrotoxicidade foi encontrada em 14,3% dos pacientes. A falta de um grupo controle para o presente estudo e o pequeno número de pacientes comprometeram o trabalho para conclusão sobre a eficácia da colistina [29].

Realizou-se em Singapura um estudo de revisão retrospectiva com 21 pacientes apresentando pneumonia nosocomial por bactérias multirresistentes, tratados com nebulização de colistina. O *A. baumannii* esteve presente em 17 pacientes e a *P. aeruginosa* em 4 casos. O tempo médio de duração do tratamento foi de 14 dias. A resposta clínica foi de 57,1% e microbiológica, de 85,7%. O estudo com amostra limitada sugere ser eficaz e segura no uso inalatório da colistina para tratamento de pneumonia por multirresistentes, mas necessita maiores investigações em estudos comparativos [109].

Um estudo prospectivo recente por Michalopoulos e colaboradores avaliou a segurança e a eficácia da administração de colistina aerossol como adjuvante à terapia antimicrobiana intravenosa para o tratamento de PAV por patógenos Gram-negativos multirresistentes, sendo estes, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*. A duração média de administração foi 16,4 dias. Cinquenta e sete pacientes receberam tratamento intravenoso concomitante com colistina. A resposta clínica de PAV encontrada foi de 83,3%, e a mortalidade atribuída foi de 16,7. Não foram observados efeitos adversos relacionados à colistina inalatória. Este trabalho considerou segura e eficaz a colistina intravenosa associada à administração inalatória [110].

Em outro estudo de coorte retrospectivo de pacientes com PAV, os quais receberam colistina intravenosa, com ou sem uso de colistina inalatória, o resultado encontrado de cura pela infecção foi de 79,5% para os pacientes que receberam colistina intravenosa, além de inalatória, contra 60,5% dos que receberam isoladamente colistina intravenosa. O estudo observou que o uso de colistina inalatória foi associado de modo independente com a cura da PAV em análise multivariada. Nesse estudo, a toxicidade não foi avaliada; entretanto, efeitos adversos como broncoconstrição foram registrados com o uso de colistina inalatória. Mas considerou-se que o resultado de PAV foi melhor nos pacientes que receberam colistina inalatória e intravenosa do que aqueles que receberam somente injetáveis [111].

Para fortalecer a consideração do uso de polimixinas para tratamento de infecções por germes multirresistentes a drogas, encontramos publicado recentemente o maior estudo de coorte retrospectivo, envolvendo 258 pacientes com infecção por bactérias Gram-negativas, que avaliou sobrevida e nefrotoxicidade com o uso de colistina intravenosa. A cura de infecção ocorreu em 79,1% dos pacientes, a nefrotoxicidade em 10% e sobrevida hospitalar em 65,1%. Na análise multivariada, os preditores independentes de sobrevida foram colistina dose diária e cura da infecção, enquanto a proporção das alterações da creatinina, da APACHE II e de doença

hematológica foi associada com a mortalidade. A eficácia da colistina não foi dependente do tipo de patógeno. Nenhum preditor independente de nefrotoxicidade foi observado. Os autores consideram no estudo que a colistina intravenosa é um antibiótico com nível aceitável para nefrotoxicidade e eficaz, que depende da dose e local da infecção [112].

Outro estudo de coorte prospectivo muito recente, realizado por Paul e colaboradores, que envolveu um grande número de pacientes (n = 200) com colistina comparado a outros antibióticos (imipenem n= 111; meropenem n= 54; ampicilina/sulbactam n= 130), verificou uma pior sobrevida e sugere ser menos eficaz e mais tóxico do que os antibióticos beta-lactâmicos. A mortalidade em 30 dias foi de 39% para colistina *versus* 28,8% para os antibióticos comparados. Os autores observaram neste trabalho que o tratamento com colistina no acompanhamento de três meses foi seguido por um aumento da incidência de *Proteus* spp. [113]. Vale ressaltar que nesse estudo o efeito da dose não foi avaliado e pode-se observar que, em média, os pacientes usaram doses intermediárias no espectro de doses recomendadas.

2.11.2.2 Estudos com polimixina B

Alguns estudos publicados sugerem a polimixina B como sendo uma alternativa terapêutica efetiva e segura, mas como observado na revisão a seguir, verificamos estudos com limitado número de pacientes e escassas séries de casos relatando a experiência clínica com o uso deste antimicrobiano. Encontramos a maioria contra *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *K. pneumoniae* [14, 32-35].

Em recentes estudos retrospectivos clínicos, envolvendo 60 pacientes com infecção respiratória nosocomial causada na maioria por *A. baumannii* (n= 48), tratados com polimixina B intravenosa, foi verificado 20% (12/60) de mortalidade, e a bactéria foi eliminada em 88% dos pacientes. A dose média administrada foi 110mg, sendo 87% fracionada em duas tomadas. Nesse estudo, a nefrotoxicidade encontrada foi 14% [32].

Em outro estudo retrospectivo realizado em Atlanta, com 37 pacientes com *A. baumannii* sensível somente para polimixina B, 33 pacientes foram tratados com a droga e 4 pacientes com doxiciclina. A cura clínica foi observada em 76% pacientes tratados com polimixina B e 50% tratados com doxiciclina. A cura microbiológica foi observada em 81% tratados com polimixina B e a nefrotoxicidade desenvolvida em 21% e neurotoxicidade em 6% dos pacientes com administração de polimixina B. Em geral, a mortalidade bruta foi de 27% (9/33) e 75% (3/4) entre os tratados com polimixina B e doxiciclina, respectivamente. Neste estudo, três mortes (9%) foram atribuídas à falha no tratamento com polimixina B [34].

Um estudo recente no Brasil com 19 pacientes avaliou o resultado de polimixina B inalada para infecções por bacilos Gram-negativos multirresistentes como tratamento inicial para pneumonia (n= 14) e traqueobronquites (n= 5). A maioria dos pacientes (89%) estava em unidade de terapia intensiva. Entre os casos de pneumonia, 93% (13/14) apresentaram cura. Entretanto, 64% (9/14) pacientes com pneumonia evoluíram para óbito durante a hospitalização. Efeito

adverso durante administração de polimixina B inalatória ocorreu em 21%, mas não houve suspensão do tratamento. Destes efeitos, broncoespasmo foi predominante [35].

Em outro estudo prospectivo brasileiro, conduzido por Zavascki e colaboradores, com 13 pacientes tratados com polimixina B intravenosa contra infecção causada por *P. aeruginosa* produtora de metalo- β -lactamase de dois hospitais terciários de ensino, a mortalidade foi de 54% [14]. Outro estudo publicado no Brasil com 74 pacientes com pneumonia nosocomial por *P. aeruginosa* resistente a múltiplas drogas, tratados com a polimixina B intravenosa infusão contínua, 35 deles (47,3%) apresentaram cura. Não houve dose média administrada. No estudo, 46 pacientes (62,2%) fizeram uso de monoterapia com esta droga, e 28 pacientes (37,8%) receberam terapia concomitante, sendo a maioria associada com imipenem (32,4%). A taxa de mortalidade no hospital foi de 74,3% (55/74pacientes) e a toxicidade renal encontrada, foi de 9,5% (7/74) [36].

Um estudo recente, realizado por Teng e colaboradores em Singapura, que comparou administração de polimixina B infusão contínua e intermitente para tratamento de infecções por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* no período de janeiro 2001 a junho de 2004, não encontrou diferença entre os grupos quanto à eficácia clínica (resposta clínica e microbiológica) e à toxicidade. A resposta clínica foi de 70% e a taxa global de nefrotoxicidade foi de 20% . A mortalidade atribuída encontrada foi de 11%. Com administração de polimixina B contínua, a nefrotoxicidade foi 25% e 15% para o grupo intermitente ($P > 0.05$). Neste estudo, não foi encontrado nenhum caso de neurotoxicidade e consideraram não haver benefício da administração contínua da polimixina B, sendo conveniente na prática a administração da dose diária total ser dividida em duas (a cada 12h) em infusão de 60 a 120 minutos [37].

Outro estudo demonstrou o sucesso de dois casos tratados com polimixina intravenosa associada com rifampicina para celulite, causada por *P. aeruginosa* em pacientes neutropênicos. Não houve toxicidade renal durante o tratamento [114].

Em estudo retrospectivo que avaliou a eficácia clínica e microbiológica e seguridade profilática da polimixina B intravenosa e/ou aerossol no tratamento de infecções por Gram-negativos multiresistentes do trato respiratório de pacientes críticos, com tratamento combinado de outros antimicrobianos, constatou-se uma mortalidade de 48%. A taxa de cura encontrada foi de 76%. A nefrotoxicidade observada foi de 10% e não houve descontinuidade da droga por esse motivo. Os autores concluem que polimixina B combinada com outros antimicrobianos pode ser considerado uma opção segura para limitado tratamento de infecções respiratórias com germes Gram-negativos multirresistentes [33].

O uso intratecal e intraventricular de polimixina B para tratamento de infecções do sistema nervoso central têm sido recomendados em recentes estudos [96, 115].

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

Avaliar a mortalidade hospitalar de pacientes tratados com polimixina B intravenosa.

3.2 Objetivos específicos

1. Avaliar o impacto da dose de polimixina B intravenosa na mortalidade de pacientes tratados com esse antimicrobiano.
2. Avaliar a toxicidade renal.
3. Identificar fatores de risco associados à mortalidade.
4. Avaliar o efeito da dose em pacientes com infecções microbiologicamente documentadas e em pacientes com bacteremia.

4.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sader HS. Resistência bacteriana a antimicrobianos. In: Veronesi RF. Tratado de infectologia. 2005, 3º edição; p89.
2. Hanlon GW. The emergence of multidrug resistant *Acinetobacter* species: a major concern in the hospital setting. *Lett Appl Microbiol.* 2005; 41: 375-8.
3. Helfand MS, Bonomo RA. Current challenges in antimicrobial chemotherapy: the impact of extended-spectrum beta-lactamases and metallo-beta-lactamases on the treatment of resistant Gram-negative pathogens. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5:452-8.
4. McGowan JE Jr. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control.* 2006; 34:S29-37.
5. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:S164-72.
6. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11:17-32.
7. Falagas ME, Bliziotis IA. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 29:630-6.
8. Yoon J, Urban C, Terzian C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple synergistic activities of Polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48:753-7.
9. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar AE, García-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, Gallego-Lara SL, Madrazo-Osuna J. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis.* 2003; 36:1111-8.

10. Andrade SS, Jones RN, Gales AC, Sader HS. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52:140-1.
11. Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ. High rate of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* at a tertiary-care teaching hospital in southern Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004; 25:805-7.
12. Zavascki AP, Gaspareto PB, Martins AF, Gonçalves AL, Barth AL. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM-1 metallo- β -lactamase in a teaching hospital in southern Brazil. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56:1148-51.
13. Zavascki AP, Goldani LZ, Gonçalves AL, Martins AF, Barth AL. High prevalence of metallo-beta-lactamase-mediated resistance challenging antimicrobial therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in a Brazilian teaching hospital. *Epidemiol Infect.* 2007; 135:343-5.
14. Zavascki AP, Barth AL, Gonçalves AL, Moro AL, Fernandes JF, Martins AF, Ramos F, Goldani LZ. The influence of metallo-beta-lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:387-92.
15. Dalla-Costa LM, Coelho JM, Souza HA, Castro ME, Stier CJ, Bragagnolo KL, Rea-Neto A, Pentead-Filho SR, Livermore DM, Woodford N. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. *J Clin Microbiol.* 2003; 41:3403-6.
16. Carvalho KR, Carvalho-Assef AP, Peirano G, Santos LC, Pereira MJ, Asensi MD. Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying bla (OXA-23) collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34:25-8.

17. Martins AF, Kuchenbecker R, Sukiennik T, Boff R, Reiter KC, Lutz L, Machado AB, Barth AL. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme: dissemination in Southern Brazil. *Infection*. 2009; 37:474-6.
18. Zavascki AP, Barth AL, Fernandes JF, Moro AL, Gonçalves AL, Goldani LZ. Reappraisal of *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired pneumonia mortality in the era of metallo-beta-lactamase-mediated multidrug resistance: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006; 10:R114.
19. Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56:470-80.
20. Livermore DM. The need for new antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10:1-9.
21. Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother*. 1999; 33:960-7.
22. Hermsen ED, Sullivan CJ, Rotschafer JC. Polymyxins: pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical applications. *Infect Dis Clin North Am*. 2003; 17:545-62.
23. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:1333-41.
24. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6:589-601.
25. Storm DR, Rosenthal KS, Swanson PE. Polymyxin and related peptide antibiotics. *Annu Rev Biochem*. 1977; 46:723-63.
26. Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, Liolios L. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:2946-50.

27. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 25:11-25.
28. Owen RJ, Li J, Nation RL, Spelman D. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 59:473-7.
29. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, Gregorakos L. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care*. 2003; 7:R78-83.
30. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006; 10:R27.
31. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60:1206-15.
32. Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47:2659-62.
33. Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM, Pancholi P, Della-Latta P, Hammer SM, Kubin CJ. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54:566-9.
34. Holloway KP, Roupael NG, Wells JB, King MD, Blumberg HM. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacother*. 2006; 40:1939-45.
35. Pereira GH, Muller PR, Levin AS. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 58:235-40.

36. Furtado GH, d'Azevedo PA, Santos AF, Gales AC, Pignatari AC, Medeiros EA. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30:315-9.
37. Teng CB, Koh PT, Lye DC, Ang BS. Continuous versus intermittent infusion of polymyxin B in the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 31:80-2.
38. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8:71- 93.
39. Tam VH, Schilling AN, Vo G, Kabbara S, Kwa AL, Wiederhold NP, Lewis RE. Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:3624-30.
40. Bedford Laboratories. Polymyxin B for injection (package insert). Bedford, OH 44146. Bedford Laboratories; 2004.
41. Dudhani RV, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW, Rayner CR, Li J, Nation RL. Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54:1117-24.
42. Rodger KC, Nixon M, Topping HO. treatment of infections with colistimethate sodium (colymycin). *Can Med Assoc J*. 1965; 93:143-6.
43. Lamb R. Colistin sulphate in the treatment of specific bacterial intestinal infections. *Scott Med J*. 1968; 13:9-12.
44. Meloney FL, Prout GR Jr. Some laboratory and clinical observations on coly-mycin (colistin) with particular reference to *Pseudomonas* infections. *Surg Gynecol Obstet*. 1961; 112:211-7.

45. Fekety FR Jr, Norman PS, Cluff LE. The treatment of gram-negative bacillary infections with colistin. The toxicity and efficacy of large doses in forty-eight patients. *Ann Intern Med.* 1962;57:214-29.
46. Elwood CM, Lucas GD, Muehrcke RC. Acute renal failure associated with sodium colistimethate treatment. *Arch Intern Med.* 1966; 118:326-34.
47. Brown JM, Dorman DC, Roy LP. Acute renal failure due to overdosage of colistin. *Med J Aust.* 1970; 2:923-4.
48. Parisi AF, Kaplan MH. Apnea during treatment with sodium colistimethate. *JAMA.* 1965; 194:298-9.
49. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet.* 1991; 338:725-6.
50. Friis B. Chemotherapy of chronic infections with mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in lower airways of patients with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis.* 1979; 11:211-7.
51. Ledson MJ, Gallagher MJ, Cowperthwaite C, Convery RP, Walshaw MJ. Four years' experience of intravenous colomycin in an adult cystic fibrosis unit. *Eur Respir J.* 1998; 12:592-4.
52. Kang JW, Van Schepdael A, Orwa JA, Roets E, Hoogmartens J. Analysis of polymyxin B sulfate by capillary zone electrophoresis with cyclodextrin as additive. Method development and validation. *J Chromatogr A.* 2000; 879:211-8.
53. Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, Falagas ME. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007; 5:811-21.

54. Orwa JA, Govaerts C, Busson R, Roets E, Van Schepdael A, Hoogmartens J. Isolation and structural characterization of polymyxin B components. *J Chromatogr A*. 2001; 912:369-73.
55. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K. Stability of colistin and colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma as determined by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47:1364-70.
56. Bergan T, Fuglesang J. Polymyxin antibiotics: chemical and pharmacokinetic properties. *Antibiot Chemother*. 1982; 31:119-44.
57. Schwartz BS, Warren MR, Barkley FA, Landis L. Microbiological and pharmacological studies of colistin sulfate and sodium colistinmethanesulfonate. *Antibiot Annu*. 1959-1960; 7:41-60.
58. Kwa AL, Tam VH, Falagas ME. Polymyxins: a review of the current status including recent developments. *Ann Acad Med Singapore*. 2008; 37:870-83.
59. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:1953-8.
60. Li J, Coulthard K, Milne R, Nation RL, Conway S, Peckham D, Etherington C, Turnidge J. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 52:987-92.
61. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res*. 2006; 4:138-46.
62. Cooperstock MS. Inactivation of endotoxin by polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother*. 1974; 6:422-5.
63. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther Apher Dial*. 2003; 7:108-14.

64. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, Burchardi H, Bruining H, Lerma FA, Wittebole X, De Backer D, Brett S, Marzo D, Nakamura H, John S. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock*. 2005; 23:400-5.
65. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12:315-21.
66. Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol*. 2001; 39:183-90.
67. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Seventeenth Informational Supplement M100-s17. CLSI, Wayne, PA, USA, 2007.
68. Jones RN. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. *Am J Med*. 1996; 100:3S-12S.
69. Schlepner CJ, Cobb DK. A study of the etiologies and treatment of nosocomial pneumonia in a community-based teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992; 13:515-25.
70. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis*. 1996; 23:779-84.
71. Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. *Ann Pharmacother*. 2004; 38:1449-59.

72. Sader HS, Mendes RE, Gales AC, et al. Perfil de sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório baixo de pacientes com pneumonia internados em hospitais brasileiros – Resultados do Programa SENTRY, 1997 E 1998. *J Pneumol* 2001; 27: 59-67.
73. Sader HS, Sampaio JL, Zoccoli C, Jones RN. Results of the 1997 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in Three Brazilian Medical Centers. *Braz J Infect Dis.* 1999; 3:63-79.
74. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Winokur P, Kugler KC, Pfaller MA, Doern GV. Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from patients in Latin American medical centers with a diagnosis of pneumonia: analysis of results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). SENTRY Latin America Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998; 32:289-301.
75. Zavascki AP, Barth AL, Gaspareto PB, Gonçalves AL, Moro AL, Fernandes JF, Goldani LZ. Risk factors for nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamase in two tertiary-care teaching hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:882-5.
76. Sader HS, Mendes CF, Pignatari AC, Pfaller MA. Use of macrorestriction analysis to demonstrate interhospital spread of multiresistant *Acinetobacter baumannii* in São Paulo, Brazil. *Clin Infect Dis.* 1996; 23:631-4.
77. Zavascki AP, Goldani LZ, Cao G, Superti SV, Lutz L, Barth AL, Ramos F, Boniatti MM, Nation RL, Li J. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:1298-304.
78. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, Karaiskos I, Poulakou G, Kontopidou F, Armaganidis A, Cars O, Giamarellou H. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill

- patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53:3430-6.
79. Bedford Laboratories. Polymyxin B for injection (package insert). Bedford, OH 44146. Bedford Laboratories; 2004.
80. Pulaski EJ, Baker HJ, et al. Laboratory and clinical studies of polymyxin B and E. *J Clin Invest.* 1949; 28:1028-31.
81. Kucers A, Bennett NM. Polymyxins, In: Kucers A, Bennett NM, eds. *The use of antibiotics. A comprehensive review with clinical emphasis.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1987:905-17.
82. Kunin CM. A guide to use of antibiotics in patients with renal disease. A table of recommended doses and factors governing serum levels. *Ann Intern Med.* 1967; 67:151-8.
83. Hopper J Jr, Jawetz E, Hinman F Jr. Polymyxin B in chronic pyelonephritis: observations on the safety of the drug and on its influence on the renal infection. *Am J Med Sci.* 1953; 225:402-9.
84. Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 29:9-25.
85. Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21:449-65.
86. Pedersen MF, Pedersen JF, Adsen PO. A clinical and experimental comparative study of sodium colistimethate and polymyxin B sulfate. *Invest Urol.* 1971; 9:234-7.
87. Price DJ, Graham DI. Effects of large doses of colistin sulphomethate sodium on renal function. *Br Med J.* 1970; 4:525-7.
88. Lindesmith LA, Baines RD Jr, Bigelow DB, Petty TL. Reversible respiratory paralysis associated with polymyxin therapy. *Ann Intern Med.* 1968; 68:318-27.

89. Wolinsky E, Hines JD. Neurotoxic and nephrotoxic effects of colistin patients with renal disease. *N Engl J Med.* 1962; 266:759-62.
90. Moyer JH, Mills LC, Yow EM. Toxicity of polymyxin B. I. Animal studies with particular reference to evaluation of renal function. *AMA Arch Intern Med.* 1953; 92:238-47.
91. Nation RL, Li J. Optimizing use of colistin and polymyxin B in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28:604-14.
92. Yow EM, Moyer JH. Toxicity of polymyxin B. II. Human studies with particular reference to evaluation of renal function. *AMA Arch Intern Med.* 1953; 92:248-57.
93. Pastewski AA, Caruso P, Parris AR, Dizon R, Kopec R, Sharma S, Mayer S, Ghitan M, Chapnick EK. Parenteral polymyxin B use in patients with multidrug-resistant gram-negative bacteremia and urinary tract infections: a retrospective case series. *Ann Pharmacother.* 2008; 42:1177-87.
94. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, Vishnepolsky M, Weintrob A, Wortmann G. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:1724-8.
95. Falagas ME, Rafailidis PI. Nephrotoxicity of colistin: new insight into an old antibiotic. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:1729-31.
96. Weinstein L, Doan TL, Smith MA. Neurotoxicity in patients treated with intravenous polymyxin B: Two case reports. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66:345-7.
97. Poudyal A, Howden BP, Bell JM, Gao W, Owen RJ, Turnidge JD, Nation RL, Li J. In vitro pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62:1311-8.
98. Yau W, Owen RJ, Poudyal A, Bell JM, Turnidge JD, Yu HH, Nation RL, Li J. Colistin heteroresistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from the Western Pacific region in the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *J Infect.* 2009; 58:138-44.

99. Schurek KN, Sampaio JL, Kiffer CR, Sinto S, Mendes CM, Hancock RE. Involvement of pmrAB and phoPQ in polymyxin B adaptation and inducible resistance in non-cystic fibrosis clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53:4345-51.
100. Zavascki AP, Li J, Nation RL, Superti SV, Barth AL, Lutz L, Ramos F, Boniatti MM, Goldani LZ. Stable polymyxin B susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. despite persistent recovery of these organisms from respiratory secretions of patients with ventilator-associated pneumonia treated with this drug. *J Clin Microbiol*. 2009; 47:3064-5.
101. Li J, Nation RL, Owen RJ, Wong S, Spelman D, Franklin C. Antibiograms of multidrug-resistant clinical *Acinetobacter baumannii*: promising therapeutic options for treatment of infection with colistin-resistant strains. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:594-8.
102. Mendes RE, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Increased antimicrobial susceptibility profiles among polymyxin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1324-6.
103. Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaiou DK, Vartzili S, Nikita D, Michalopoulos A. Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections: characteristics and outcome in a series of 28 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32:450-4.
104. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:3136-46.
105. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11:115-21.

106. Reina R, Estensoro E, Sáenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G, Martins G, Das Neves A, Santander O, Ramos C. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2005; 31:1058-65.
107. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12:1227-30.
108. Kallel H, Bahloul M, Hergafi L, Akrouf M, Ketata W, Chelly H, Hamida CB, Rekik N, Hammami A, Bouaziz M. Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28:366-9.
109. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2005; 41:754-7.
110. Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, Vletsas C, Raftopoulou S, Mastora Z, Falagas ME. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med.* 2008; 102:407-12.
111. Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 2:1-7.
112. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Nikita D, Michalopoulos A. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 35:194-9.

113. Paul M, Bishara J, Levcovich A, Chowers M, Goldberg E, Singer P, Lev S, Leon P, Raskin M, Yahav D, Leibovici L. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65:1019-27.
114. Ostronoff M, Ostronoff F, Sucupira A, Souto Maior AP, Caniza M, Florêncio R, Domingues MC, Calixto R, Matias K. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in neutropenic patients successfully treated with a combination of polymyxin B and rifampin. *Int J Infect Dis.* 2006; 10:339-40.
115. Ng J, Gosbell IB, Kelly JA, Boyle MJ, Ferguson JK. Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:1078-81.

| **5. Artigo.**

Submetido ao *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.

**The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated
with this antibiotic**

Laura S. Elias¹, Daniele Konzen², Juliana M. Krebs², Alexandre P. Zavascki^{3,4*}

¹Infection Control Service, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ²Medical School, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ³Infectious Diseases Service, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ⁴Internal Medicine Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos St, Porto Alegre, 90.035-903, Brazil

* Corresponding Author: Alexandre P. Zavascki. Internal Medicine Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos St, Porto Alegre, 90.035-903, Brazil. Fone/fax: +55 (51) 33598152, e-mail: azavascki@hcpa.ufrgs.br

Abstract

Objective: To assess the impact of dosage on in-hospital mortality of patients receiving intravenous polymyxin B.

Methods: A retrospective cohort study was performed from January 2003 to December 2009. Patients ≥ 18 years receiving intravenous polymyxin B for ≥ 72 hours were analysed. Clinical covariates were assessed and data were retrieved from medical records. Subgroups analyses were performed in patients with microbiologically confirmed infections and in patients with bacteraemia. Renal toxicity was also assessed. Logistic regression models (LRM) were performed for the entire cohort and subgroups.

Results: A total of 276 patients were included. The overall in-hospital mortality was 60.5% (167 of 276). The final LRM showed that severe sepsis or septic shock (adjusted Odds Ratio [aOR] 4.07, 95% Confidence interval [CI] 2.22-7.46), presence of mechanical ventilation (aOR 3.14, 95% CI 1.73-5.71), Charlson comorbidity score (aOR 1.25, 95% CI 1.09-1.44) and age (aOR 1.02, 95% CI 1.01-1.04) were independently associated with increased in-hospital mortality, while ≥ 200 mg/day of polymyxin B was associated with lower risk for this outcome (aOR 0.43, 95% CI 0.23-0.79). The effect of ≥ 200 mg/day of polymyxin B on in-hospital mortality was higher in both subgroups (microbiologically documented infections and bacteraemia). Patients receiving ≥ 200 mg/day of polymyxin B had significantly higher risk of severe renal impairment.

Conclusion: ≥ 200 mg/day of polymyxin B was associated with lower in-hospital mortality. The benefit of these higher doses outweighed the risk of severe renal dysfunction during therapy. Large prospective studies including pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis are still required to define the best dosage regimes of polymyxin B.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, polymyxin B, colistin, treatment, mortality, polymyxin B, multidrug-resistance

Introduction

Polymyxins, polymyxin B and colistin, are old polycationic lipopeptide antibiotics that re-emerged in clinical practice in latter years as the last resort therapy for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria, mainly *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*.^{1,2} These drugs were never subjected to the drug development processes required for compliance with contemporary regulatory requirements.¹ Thus, there is no preclinical or clinical pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamic (PD) data to support their use and, most importantly, to guide the selection of appropriate dosage regimes.³ The use of polymyxins has been supported, however, by the lack of other treatment options for many of these organisms and, more recently, by many case series suggesting that polymyxins are efficacious and safe.^{1,2,4,5} Nonetheless, most of these case series are limited by relatively small number of patients and the lack of a thoughtful analysis of potential predictors of clinical success, including antibiotic dosages.^{1,2,4}

Previous *in vitro* studies suggested that the PK/PD index that best correlates with the efficacy of polymyxins is the free area under the concentration-time curve (fAUC) / minimal inhibitory concentration (MIC).^{6,7} More recently, an *in vivo* study with colistin against *P. aeruginosa* in neutropenic mouse thigh and lung infection models has confirmed such findings,³ which emphasize the importance of achieving adequate time-averaged exposure to polymyxins. Nevertheless, recent human PK studies have shown that free polymyxin B and colistin plasma or serum concentrations after intravenous administration of polymyxin B sulphate and colistimethate (the prodrug of colistin) may be suboptimal using current recommended doses.^{8,9} Thus, it could be expected that higher doses of polymyxins would be associated with better outcomes in patients treated with these drugs.

Considering such recent findings and the urgent need of clinical data supporting the optimal dosage of intravenous polymyxin B, in this study we evaluated the impact of the dose of this antibiotic on in-hospital mortality of patients treated with this antimicrobial agent.

Methods

Study design

A retrospective cohort study was performed at a 600-bed tertiary-care teaching hospital, Hospital São Lucas, from Porto Alegre, Southern Brazil. The study period was from January 2003 to December 2009. All patients who had received at least one dose of polymyxin B, according to data retrieved from the Hospital Pharmacy records were enrolled for the study. They were excluded if they were <18 year or if they had received the drug for a period <72 hours. Clinical and microbiological data were obtained from medical records. Those whose necessary data were not available in medical records were also excluded. Only one treatment (the first) per patient was considered in the analysis. The study was approved by the local ethic committee. Written informed consent was not required because it was a retrospective study.

Variables and definitions

The outcome was in-hospital mortality. The onset of infection was defined as the day of culture collection that resulted in the growth of an organism that required treatment with polymyxin B. When this drug was used empirically, the onset of infection was considered to be the date of taking the negative specimen. Potential predictors of in-hospital mortality were: age; sex; Charlson comorbidity score;¹⁰ baseline diseases, including AIDS, diabetes, solid malignancy, lymphoproliferative disorders, cardiac, connective tissue, neurological, pulmonary, renal (baseline

creatinine level ≥ 1.5 mg/dL), hepatic and other digestive tract diseases; presence of iatrogenic immunosuppression, defined as chemotherapy-induced neutropenia (neutrophile count $< 1,000$ cells/mm³), and/or receipt of corticoid drugs (prednisone ≥ 10 mg/daily or equivalent doses) or other immunosuppressive agents for >14 days; presence of haemodialysis, mechanical ventilation and intensive care unit stay at the onset of infection; baseline creatinine level; development of mild ($\geq 50\%$ but $< 100\%$ increase in creatinine level compared with baseline creatinine levels) or moderate to severe ($\geq 100\%$ increase in creatinine level compared with baseline creatinine levels or need of haemodialysis) renal impairment during therapy; presence of other concomitant infections (infections by other organisms that did not require polymyxin B at a site other than that infected by the organism that required polymyxin B, excluding coagulase-negative staphylococci in a single blood culture); severe sepsis or septic shock¹¹ at the onset of infection; site of infection, according to Center for Disease and Control definitions;¹² polymicrobial infection (isolation of another organism at the same site of infection by the organisms that required polymyxin B); presence of associated bacteraemia (isolation of the same organism that required polymyxin B from one or more blood samples); reason for polymyxin B therapy (*P. aeruginosa* infection, *A. baumannii* infection or empirical [when no organism was recovered]); mode of polymyxin B administration (continuous infusion, every 12, 24 or 48 hours); time to start polymyxin B from the onset of infection; antibiotic association (concomitant use of another antimicrobial potentially active against *P. aeruginosa* or *A. baumannii*); first day dose of polymyxin B; and average daily dose of polymyxin B therapy (total dose during therapy/number of days of therapy). This latter variable was further categorised in groups receiving doses \geq the 75% percentile of average daily doses.

For the safety analysis, we assessed renal toxicity defining mild renal impairment as $\geq 50\%$ but $< 100\%$ increase in creatinine levels during therapy compared with baseline levels, moderate renal

impairment as $\geq 100\%$ increase in creatinine levels but with no need of haemodialysis and severe renal impairment as the need of haemodialysis during therapy.

Microbiology

All isolates were identified at the microbiology laboratory of our institution. They were routinely identified by the Vitek system (bioMérieux, Marcy-l'Etoile / France). Susceptibility was determined by the disk diffusion method and the results were interpreted according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria.¹³ MICs of polymyxin B were not routinely performed for any bacteria and it was only tested by disk-diffusion for *P. aeruginosa*. All isolates were presumed to be susceptible to this drug.

Statistical analysis

All statistical analyses were carried out using SPSS for windows, version 16.0. Bivariate analyses were performed separately for each of the variables. *P* values were calculated using Chi-square or Fisher exact test for categorical variables and the Student's *t*-test or Wilcoxon-Mann-Whitney for continuous variables. Variables for which the *P* value was ≤ 0.20 in bivariate analysis were included one by one using a forward stepwise method in a logistic regression model according their *P* value. Risk factors were checked for confounding and collinearity. A $P \leq 0.10$ was set as the limit for acceptance and a $P > 0.10$ for removal of new terms in the model. All tests were two-tailed and $P \leq 0.05$ was considered significant.

We *a priori* defined subgroup analyses of patients with microbiologically documented infections and patients with associated bacteraemia, including in a logistic regression model the same variables that remained in the final model of the entire cohort and using the same criteria for acceptance or removal variables adopted in this model.

If polymyxin B dose were significantly associated with mortality in the final model, we also *a priori* planned a safety analysis of high dose regimes. Bivariate analyses would be performed only for the variables which remained in the final mortality multivariate model. Those with a *P* value ≤ 0.20 would be included in a logistic regression model with previously defined high dose of polymyxin B.

Results

A total of 407 patients received at least one dose of intravenous polymyxin B. Of these, 131 (32.2%) were excluded from the study: 97 (23.8%) died or interrupted polymyxin B therapy <72 hours after its onset, 12 (3.0%) were <18 years and 22 (5.4%) patients could not have the data retrieved from their medical records. A total of 276 were included in the analysis, most of them (218 [79.0%]) were at an ICU at the onset of the infection

The overall in-hospital mortality of patients treated with polymyxin B was 60.5% (167 of 276). The median length of hospital stay before and after the onset of polymyxin B treatment was 27 days (interquartile range [IQR], 16-40) and 25 days (IQR, 14-45.5), respectively. The median duration of the treatment, first day dose, and average daily polymyxin B dose were 12 days (IQR, 6-14), 150mg (IQR, 100-200) and 150mg (IQR, 100-200), respectively. The bivariate analysis of risk factors for in-hospital mortality is shown in table 1.

Considering the results of bivariate analysis, the following variables were included in the multivariate model: severe sepsis or septic shock at the onset of infection, Charlson comorbidity score, $\geq 100\%$ increase in creatinine levels or need of haemodialysis during therapy (moderate to severe renal impairment), mechanical ventilation at the onset of infection, polymyxin B dose $\geq 200\text{mg/daily}$, age, mode of polymyxin B administration; and central venous catheter infection.

Baseline diseases such as solid malignancy, hepatic disease and diabetes, and mean baseline creatinine levels, previous renal disease and haemodialysis at the onset of infection were strongly correlated with Charlson score and moderate to severe renal impairment during therapy, respectively, and they were not maintained in the model. Intensive care unit (ICU) stay at the onset of infection was also strongly correlated with mechanical ventilation and presence of severe sepsis or septic shock. The mode of polymyxin B administration and central venous catheter infection presented P values >0.10 when included and were also not maintained in the model. The results of the final multivariate model demonstrated that severe sepsis or septic shock at the onset of infection, presence of mechanical ventilation, higher Charlson comorbidity score and older age were independently associated with increased in-hospital mortality, while only ≥ 200 mg/day of polymyxin B was associated with lower risk for this outcome. Increase of at least 100% in baseline creatinine levels or need of haemodialysis during therapy remained in the final model but did not reach statistical significance (table 2).

Subgroup analyses

A total of 212 (76.8%) patients presented microbiologically documented infections, 126 (59.4%) caused by *P. aeruginosa* and 86 (40.6%) by *A. baumannii*. The most common antimicrobial resistance profile among *P. aeruginosa* were polymyxin-only-susceptible (POS) isolates (90, 81.1%), followed by susceptibility only to polymyxin B and aztreonam (14, 12.6%) and other less common profiles. Among *A. baumannii*, 78 (90.7%) were POS isolates, while other less common profiles accounted for the remaining. Patients treated with ≥ 200 mg/day of polymyxin B had significantly lower in-hospital mortality than those treated with <200 mg/day (24 patients [43.6%] versus 31 [56.4%], respectively; relative risk [RR] 0.66, 95% confidence interval [CI] 0.48-0.91, $P=0.005$). Among the 53 patients presenting bacteraemia (19.2% of the entire

cohort and 25.0% of those with microbiologically documented infections), 32 (60.4%) episodes were caused by *P. aeruginosa* and 21 (39.6%) by *A. baumannii*. Most of bloodstream *P. aeruginosa* isolates were POS (23, 79.3%) as occurred for *A. baumannii* isolates (17, 81.0%). In-hospital mortality were significantly lower in bacteraemic patients who received ≥ 200 mg/day of polymyxin B compared with those who received lower doses (6 patients [33.3%] versus 12 [66.7%], RR 0.42, 95% CI 0.21-0.82, $P=0.002$). The multivariate models of both subgroups are shown in table 3.

Safety

Excluding 41 patients receiving haemodialysis at the onset of the infection, a total of 235 patients were assessed for renal toxicity. Of these, 119 (50.6%) presented some degree of renal impairment during therapy: 32 (13.6%) presented mild, 62 (26.4%) moderate and 25 (10.6%) presented severe renal impairment. Of the 32 patients with mild renal impairment, 7 (21.9%) were from ≥ 200 mg group and 25 (78.1%) were from the lower doses group (RR 0.67, 95% CI 0.31-1.48, $P=0.43$). Among those with moderate renal impairment, 20 (32.3%) were from ≥ 200 mg group and 42 (67.7%) were from the lower doses group (relative risk [RR] 1.15, 95% confidence interval [CI] 0.73-1.80, $P=0.67$). Of the 25 patients with severe renal impairment, 11 (44.0%) patients were from the ≥ 200 mg group compared to 14 (56.0%) patients who were from the lower doses group (RR 1.89, 95% CI 0.90-3.95, $P=0.14$). After adjustment in the logistic regression model, ≥ 200 mg of polymyxin B presented an independent association with severe renal impairment (adjusted Odds Ratio [aOR] 4.51, 95% CI 1.58-12.90, $P=0.005$). Baseline renal disease was the other single variable significantly associated with this outcome (aOR 10.80, 95% CI 3.84-30.40, $P\leq 0.001$).

Discussion

Our study showed that the administration of polymyxin B at doses ≥ 200 mg/day was associated with lower in-hospital mortality in patients receiving this drug. To our knowledge, this was the largest cohort of patients treated with intravenous polymyxin B that has been published so far, and its results are the first evidence from a clinical study, with a careful evaluation of many covariates, showing that the polymyxin B dosage has a major clinical impact in patients using this drug. Similar results were found in multivariate models of the subset of patients with microbiologically confirmed infections and with bacteraemia. Actually, in these latter subgroups the impact of this dose on in-hospital mortality was even higher, especially in bacteraemic patients. Although the larger 95% CIs of this latter model, due to the lower number of cases and outcomes in this subgroup, decrease the accuracy of the estimation of the magnitude of the effect of dosage in bacteraemic patients, even the upper limit of this interval indicates a stronger effect of the dosage on the mortality compared to the entire cohort. This corroborates the supposition that high doses should be employed to achieve free serum concentrations above the susceptibility MICs of Gram-negative organisms (2 mg/L).⁸

Our findings corroborate recent *in vitro* and animal studies that have shown that *fAUC/MIC* was the PK/PD index that best correlates with the efficacy of polymyxins.^{3,6,7} This conclusion is also supported by the finding of another recent study assessing patients treated with colistin (polymyxin E), which found that higher doses of this antibiotic were also associated with lower mortality.¹⁴

We believe that the results of this study can also be extrapolated to patients receiving colistin, since polymyxins share many critical characteristics.⁵ Both polymyxin B and colistin have a single aminoacid difference in their chemical structure, have the same mechanism of action, resistance mechanisms and antimicrobial spectrum and are indicated for the same clinical situations.⁵ In addition, a recent study has shown similar clinical efficacy between both polymyxins.¹⁵

Differently from the majority of previous case series with polymyxin B and colistin, most patients of this cohort were treated with polymyxin B monotherapy (only 37 patients, corresponding to 13.4% of the total) received another antimicrobial agent potentially active against *P. aeruginosa* or *A. baumannii*. Moreover, only in 4 patients (10.8% of those who received combination therapy and 1.45% of the entire cohort) the associated antibiotic was used in microbiologically confirmed infections which the responsible pathogen presented *in vitro* susceptibility (data not shown). Thus, it was unlikely that the outcomes could be linked to the action of another antibiotic. Furthermore, it should be noted that co-administration of another antibiotic was not associated with better outcomes in our study.

The other variables found to be independently associated with in-hospital mortality were those that have been found in many other studies assessing clinical outcomes in a wide range of bacterial infection, i.e. severity of infection presentation, higher comorbidity scores and higher age. We could not demonstrate the effect of early antimicrobial initiation as a factor significantly associated with better outcome, as shown in other studies.^{16,17} This likely occurred because most treatments with polymyxin B were started relatively late, usually when microbial identification and susceptibility tests were available to the clinician, which have taken approximately 72 to 96 h, or when a previously used antibiotic has failed, in those cases that polymyxin B was empirically prescribed.

Although doses ≥ 200 mg/daily were associated with a higher incidence of severe renal impairment in our study, the benefit of this higher doses outweighed the risk of nephrotoxicity, since this benefit was demonstrated even after adjustment for development of moderate to severe renal impairment during therapy. In fact, this latter variable remained in the final multivariate model but was not significantly associated with increased mortality. Interestingly, ≥ 200 mg/day of polymyxin B was not associated with mild or moderate renal impairment as would be expected. So, it might be possible that those patients who developed severe renal damage might have another confounding variable that ultimately lead to the requirement of haemodialysis and we were unable to detect, especially the concomitant use of other non-antibiotic nephrotoxic drugs. This latter non-assessed variable might also be potentially associated to the fact that half of the patients in our study presented some degree of renal dysfunction during therapy, which was a rate higher than those published in recent case series with polymyxins.¹⁸ In addition, we could only assess creatinine level as indicator of renal impairment; thus, although it is the most clinically relevant marker, the rate of nephrotoxicity might be even higher, if we had considered other indicators of renal damage.

We chose in-hospital mortality to represent the success of therapy with polymyxin B since, in our opinion, it was the most objective variable that could represent it. Any other variable used to represent therapeutic success could be influenced by subjective analysis, especially considering the retrospective design of our study. Nonetheless, it should be acknowledged that many patients who died could have been successfully treated with polymyxin B during their hospitalization. Actually, it does not invalidate our conclusion but reinforce it, since using such hard outcome one should expect that the effect of the dosage regimen could be decreased considering the many other variables which are associated with mortality in hospitalized patients.

There are other limitations in our study that should be acknowledged. The major limitation is that MICs were not routinely performed in our institution. Thus, we could not assess this variable and, mainly, evaluate how the MIC and dosage might be related. In addition, polymyxin B susceptibility to *A. baumannii* was presumable, since tests were not routinely performed. Theoretically, the presence of polymyxin B-resistant *A. baumannii* could favour the effect of higher dosage regimes. Nonetheless, we believe that it did not influence our results, first because resistance to this drug is still uncommon¹⁹ and second, susceptibility testes to polymyxin B performed for organism did not show resistance in other published²⁰ and ongoing studies in our institution (unpublished data); thus, if present, resistance to polymyxin B would be expected at low rates that would unlikely have some powerful effect on our results.

We were unable to define the best dose per kilogram of body weight, since body weight was not available for the great majority of patients and, when available, in most of cases it was estimated by the attendant physicians. Thus, we preferred to analyse the real dose received by the patients and further categorize it to facilitate the interpretation of its effect on the outcome. Finally, we were also unable to assess microbiological outcomes in this study (ongoing research) and neurotoxicity was not systematically evaluated, although it has not been documented in any of the medical records.

In summary, treatment with dosages ≥ 200 mg/day of polymyxin B was associated with decreased probability of in-hospital mortality. This was the first evidence from a clinical study corroborating *in vitro* and animal studies that $fAUC/MIC$ is the optimal PK/PD index of polymyxins. Although associated with a higher incidence of severe renal dysfunction during therapy, the benefit of these higher doses superpose such risk. Nonetheless, large prospective studies in humans including PK/PD analysis are still required to define the best dosage regimes of polymyxin B.

Funding

This study was performed without any specific funding. All data required for the study have been generated as part of the routine work of the institution at which the study was carried out.

Transparency declarations

A. P. Z. is research fellow from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Ministry of Science and Technology, Brazil (301829/2008-0). All other authors: none to declare.

References

1. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J *et al.* Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother* 2007; **60**: 1206-15.
2. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC *et al.* Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; **8**: 71-93.
3. Dudhani RV, Turnidge JD, Coulthard K *et al.* Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**: 1117-24.
4. Zavascki AP, Li J. Intravenous colistimethate for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis* 2008; **8**: 403-5.
5. Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH *et al.* Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; **5**: 811-21.
6. Tam VH, Schilling AN, Vo G *et al.* Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**: 3624-30.
7. Owen RJ, Li J, Nation RL *et al.* *In vitro* pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2007; **59**: 473-7.
8. Zavascki AP, Goldani LZ, Cao G *et al.* Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 1298-304.
9. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE *et al.* Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulphonate and colistin after intravenous administration in critically ill

- patients with Gram-negative bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 3430-6.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; **40**: 373-83.
 11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB *et al.* 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**: 1644-55.
 12. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG *et al.* CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; **16**: 128-40.
 13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eighteenth informational supplement. Document M100-S18. Wayne, PA: CLSI; 2008.
 14. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E *et al.* Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; **35**: 194-9.
 15. Oliveira MS, Prado GV, Costa SF *et al.* Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; **65**: 431-4.
 16. Erbay A, Idil A, Gözel MG *at al.* Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; **34**: 575-9.

17. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**: 1306-11.
18. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; **10**: R27.
19. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; **12**: 315-21.
20. Zavascki AP, Li J, Nation RL *et al.* Stable polymyxin B susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. despite persistent recovery of these organisms from respiratory secretions of patients with ventilator-associated pneumonia treated with this drug. *J Clin Microbiol* 2009; **47**: 3064-5.

Table 1. Bivariate analysis of variables potentially associated with in-hospital mortality among the 276 patients treated with intravenous polymyxin B ^a

Variables	Hospital mortality		<i>P</i>
	Non-survivors (n=167)	Survivors (n=109)	
Age, years	60.7 ± 15.5	56.3 ± 17.4	0.03
Sex, male	97 (58.1)	67 (61.5)	0.66
Charlson score, median (interquartile range)	3 (2 – 4)	2 (1 – 3)	<0.001
Comorbidities			
Neurological	49 (29.3)	35 (32.1)	0.72
Cardiac	85 (50.9)	47 (43.1)	0.25
Pulmonary	56 (33.5)	32 (29.4)	0.55
Solid malignancy	47 (28.1)	17 (15.6)	0.02
Lymphoproliferative disorder	7 (4.2)	2 (1.8)	0.24
Diabetes	48 (28.7)	22 (20.2)	0.15
Renal (creatinine ≥1.5 mg/dL)	59 (41.0)	18 (18.9)	<0.001
Hepatic	13 (7.8)	3 (2.8)	0.07
Other diseases of digestive tract	30 (18.0)	26 (23.9)	0.30
Connective Tissue	7 (4.2)	2 (1.8)	0.24
AIDS	10 (6.0)	8 (7.3)	0.85
Iatrogenic immunosuppression	23 (13.8)	11 (10.1)	0.47
ICU stay at the onset of infection	140 (83.8)	78 (71.6)	0.02
Haemodialysis at the onset of infection	34 (20.4)	7 (6.4)	0.003
Mechanical ventilation at the onset of infection	122 (73.1)	62 (56.9)	0.008
Baseline creatinine, mg/dl	1.74 ± 1.46	1.14 ± 0.89	<0.001

Table 1. Continuation

Variables	Hospital mortality		P
	Non-survivors (n=167)	Survivors (n=109)	
Mild renal impairment ^b	23 (13.8)	14 (12.8)	0.97
Moderate to severe renal impairment ^c	62 (37.1)	28 (25.7)	0.06
Other infections	50 (29.9)	27 (24.8)	0.42
Severe sepsis or septic shock	52 (47.7)	35 (21.0)	< 0.001
Site of infection			
Pneumonia	93 (79.5)	113 (72.9)	0.27
Urinary tract	41 (24.6)	21 (19.3)	0.38
Primary bloodstream	2 (1.2)	1 (0.9)	0.66
Central venous catheter	8 (4.8)	9 (8.3)	0.18
Intra-abdominal	11 (6.6)	5 (4.6)	0.34
Skin and Soft tissue	11 (6.6)	7 (6.4)	0.85
Other site	18 (10.8)	10 (9.2)	0.82
Presence of bacteraemia	34 (20.4)	19 (17.4)	0.91
Polymicrobial infection	29 (17.4)	20 (18.3)	0.96
Bacteria			0.84
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	74 (44.3)	52 (47.7)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	54 (32.3)	32 (29.4)	
Empiric	39 (23.4)	25 (22.9)	

Table 1. Continuation

Variables	Hospital mortality		<i>P</i>
	Non-survivors (n=167)	Survivors (n=109)	
Polymyxin B administration			0.05
Continuous infusion	14 (8.4)	14 (12.8)	
Every 12 h	119 (71.3)	85 (78.0)	
Every 24 h	30 (18.0)	10 (9.2)	
Every 48 h	4 (2.4)	0 (0)	
First dose, mg ^d	150 ± 53	167 ± 80	0.04
Average daily dose, mg ^d	145 ± 50	159 ± 76	0.08
≥200mg/day of polymyxin B	35 (21.0)	38 (34.9)	0.01
Time to start appropriate therapy, days	3.6 ± 3.0	3.7 ± 3.1	0.85
Antibiotic association	23 (13.8)	14 (12.8)	0.97

^a All variables are n (%) or median ± standard deviation, unless otherwise indicated. ICU, intensive care unit.

^b ≥50% but < 100% increase of creatinine from baseline levels.

^c ≥100% increase of creatinine from baseline levels or need of haemodialysis

^d 1 mg = 10 000 IU

Table 2. Multivariate analysis of factors associated with in-hospital mortality among patients treated with intravenous polymyxin B ^a

Variables	aOR (95% CI)	P
≥200mg/day of polymyxin B ^b	0.43 (0.23-0.79)	0.007
Sever sepsis or septic shock at the onset of infection	4.07 (2.22-7.46)	<0.001
Mechanical ventilation at the onset of infection	3.14 (1.73-5.71)	<0.001
Age	1.02 (1.01-1.04)	0.01
Charlson comorbidity score	1.25 (1.09-1.44)	0.002
Moderate or severe renal impairment during treatment ^c	1.71 (0.94-3.11)	0.08

^a aOR, adjusted Odds Ratio. CI, confidence interval.

^b 1 mg = 10 000 IU

^c ≥100% increase of creatinine from baseline levels or need of haemodialysis

Table 3. Multivariate analysis of the subgroups of patients with microbiologically documented infections and patients with bacteraemia treated with intravenous polymyxin B ^a

Variables	Microbiologically documented infections (n =212)		Bacteraemia (n=53)	
	aOR (95% CI)	<i>P</i>	aOR (95% CI)	<i>P</i>
≥200mg/day of polymyxin B ^b	0.35 (0.17-0.71)	0.004	0.04 (0.006-0.28)	0.001
Sever sepsis or septic shock at the onset of infection	3.86 (1.91-7.78)	<0.001	21.25 (2.57-175.61)	0.005
Mechanical ventilation at the onset of infection	3.72 (1.88-7.36)	<0.001	7.15 (1.17-43.67)	0.03
Age	1.02 (1.01-1.04)	0.02	–	–
Charlson comorbidity score	1.21 (1.03-1.42)	0.02	–	–

^a aOR, adjusted Odds Ratio. CI, confidence interval. –, not included in the final model

^b 1 mg = 10 000 IU

6. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste trabalho constatou-se que:

1. A maioria dos pacientes que utilizaram polimixina B estava internada em UTIs no início da infecção;
2. Em 76,8% dos casos, os pacientes apresentaram infecções microbiologicamente documentadas;
3. O tratamento na maioria dos pacientes foi com polimixina B em monoterapia;
4. Tratamentos com polimixina B foram iniciados tardiamente, após os testes de suscetibilidade ou quando o tratamento prévio falhou;
5. A mortalidade hospitalar foi significativamente menor nos pacientes que receberam dose \geq 200mg/dia de polimixina B;
6. A dose \geq 200mg/dia não foi associada com leve ou moderada disfunção renal; entretanto, essa variável esteve associada com maior evolução para hemodiálise durante o tratamento;
7. Nos pacientes que apresentaram algum grau de insuficiência renal durante o tratamento, 25 (10,6%) apresentaram a forma grave, sendo 11 (44%) pacientes do grupo de dose \geq 200mg/dia de polimixina B. É possível que a presença de variáveis confundidoras não avaliadas em nosso estudo, como uso de outro fármaco nefrotóxico, possa explicar, ao menos em parte, esse achado.
8. O achado de doses mais altas associadas a menor mortalidade está de acordo com recente estudo na literatura demonstrando que o padrão FC/FD da colistina (possivelmente aplicável as duas polimixinas) é a ASC/CIM;

9. As CIMs dos patógenos não são realizados na instituição como rotina, impedindo, assim, a avaliação da relação da CIM com a dose;
10. Para o *A. baumannii* não houve avaliação para suscetibilidade da polimixina B, pois não é realizado de rotina. No estudo, a sensibilidade do fármaco foi presumível;
11. Não houve relato de neurotoxicidade nos prontuários dos pacientes em estudo, mas também não foi considerada a busca por este evento;
12. Avaliações de desfechos microbiológicos são importantes de serem realizados em posteriores trabalhos;
13. Mais estudos clínicos, sobretudo estudos contemplando avaliação clínica e farmacológica, são necessários a fim de avaliar e conhecer os parâmetros FC/FD da polimixina B para definir as doses ótimas no tratamento de infecções por bactérias multi-resistentes.

7. ANEXOS

Anexo 1- Ficha de coleta de dados

QUESTIONÁRIO

Nome: _____ Sexo: M() F() Idade: _____ anos

Peso: _____ Registro: _____ Leito: _____

Data da Internação: ___/___/___ N° Tratamento: _____

1. Polimixina B

1° Dose: _____ Hora: _____

Posologia (descrever intervalo e tempo de infusão): _____

Data início: ___/___/___ Hora: _____ Data término: ___/___/___ Hora: _____

Se modificar dose e posologia: descrever (com datas)

2. Motivo do uso: infecção por

() *P.aeruginosa* () *Acinetobacter spp.* () empírico

Data do isolamento: ___/___/___ Hora: _____ Material: _____

Perfil de sensibilidade:

() Imipenem MIC: _____ () Meropenem MIC: _____ () Aztreonam MIC: _____

() Piperacilina-tazobactam MIC: _____ () Cefepime MIC: _____ () Ceftazidima MIC: _____

() Ciprofloxacina MIC: _____ () Amicacina MIC: _____ () Gentamicina MIC: _____

3. Óbito () Alta () Data: ___/___/___

4. Creatinina: Primeira: _____ data: ___/___/___

Mais alta durante o tratamento: _____ data: ___/___/___

Última (após tratamento): _____ data: ___/___/___

HD no início do tratamento? () SIM () NÃO

HD após início do tratamento? () SIM () NÃO Data: ___/___/___

5. Doença(s) de base: () cardio-vascular () pulmonar () SNC () hepatopatia

() insuficiência renal () aparelho digestivo () tecido conjuntivo () DM

() neoplasia maligna () doença linfoproliferativa () HIV/Aids

6. Escore de Charison: _____

7. Paciente de UTI? () sim () não

Paciente já esta em VM? () sim () não

Evolução para VM? () sim () não () não se aplica

Data de início: ___/___/___

Data da retirada: ___/___/___

Escore APACHE: _____

Escore SOFA: 1° _____ 2° _____ 3° _____ 4° _____ 5° _____

6° _____ 7° _____ 8° _____ 9° _____ 10° _____

11° _____ 12° _____ 13° _____ 14° _____ 15° _____

8.No início do tratamento:

() sepsis grave () choque séptico () disfunção de múltiplos órgãos () neutropenia induzida por quimioterápicos () corticoterapia () uso de outras drogas imunossupressoras (okt3, ciclosporina, etc)

() nenhum

Evolução p/ choque séptico? () sim () não Data do início de vasopressor(dopamina ou noradrenalina). ___/___/___

9.Sítio da(s) infecção(ões): () pulmonar () pele e tecidos moles () corrente sanguínea

() trato digestivo () outros

() trato urinário – trocou SVD? () SIM () NÃO data: ___/___/___.

() cateter venoso – trocou CVC? () SIM () NÃO data : ___/___/___

10.Bacteremia associada: () sim () não

11.Infecção polimicrobiana? () sim () não

Se sim, germe: _____

12.Infecções por outros microrganismos associados? () sim () não

Se sim, sítio: _____ germe: _____

() MRSA () MSSA () Klebsiella sp. ESBL ()+ ()- () E.coli ESBL ()+ ()-

() Enterobacterias (enterobacter, citrobacter, serratia, proteus, providencia. () S ao cefepime ()

R ao cefepime

13.Tratamento adequado da outra infecção? () sim () não () não se aplica

14.Outro tratamento(s) empregado(s): (descrever mais se necessário)

1.ATB: _____
Dose: _____
Posologia: _____
Data início: ___/___/___ Data fim: ___/___/___

2.ATB: _____
Dose: _____
Posologia: _____
Data início: ___/___/___ Data fim: ___/___/___

3.ATB: _____
Dose: _____
Posologia: _____
Data início: ___/___/___ Data fim: ___/___/___

15.ATB prévio? () sim () não
Anotar os usados por >48h nos últimos 14 dias: _____

16.Presença de procedimento invasivo:
() cateter venoso central () sonda vesical de demora () tubo endotraqueal () dreno
() outros

17. a) Nova infecção por bactéria MR? () sim () não () não se aplica
b) Qual? () Acinetobacter () Pseudomonas
c) Tempo após término de Poli B?
d) Tratou novamente com Poli B? () sim () não

18. a) () Infecção por germe resistente por Poli B? (até 15d após término da Poli B)
b) () Colonização.....
c) () MRSA () MSSA () Stenotrophomonas () Providencia () Proteus () Serratia
d) Tempo após término: _____
e) () não se aplica