

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

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

JOSIANE FRANÇA

PORTO ALEGRE

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

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

ALUNA: JOSIANE FRANÇA

Orientador: Prof. Dr. Alexandre P. Zavascki

Co-orientador: Prof. Dr. Diego R. Falci

Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre em
Medicina: Ciências Médicas, da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas

Porto Alegre

2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alessandro Comarú Pasqualotto

Prof. Dr. Cassiano Teixeira

Prof.^a Dr.^a Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto

Profa. Dr.^a Silvia Regina Rios Vieira

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Jorge Alberto John e a minha filha Manoela França John que diariamente me mostram maior e melhor razão de existir, que é ter uma família que se ama e se fortalece mutuamente.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Alexandre P. Zavascki pela paciência, comprometimento, disponibilidade, apoio, conhecimento e principalmente por ser um exemplo; sinto-me muito lisonjeada, pois tenho certeza que não poderia ter tido um orientador melhor nessa etapa da minha formação acadêmica.

Ao meu co-orientador Diego R. Falci pelo carinho, apoio e confiança que me transmitiu nesses dois anos.

Ao meu colega Tiago A. Tonietto que me mostrou e intermediou o caminho para buscar meu orientador e meu coorientador, além de estar sempre disponível para me auxiliar tecnicamente e para ouvir as angústias da jornada do mestrado.

As bolsistas Natane Tenedine Lopes e Renata D. Oliveira pelo comprometimento e dedicação que foi fundamental na coleta de dados.

A minha grande e melhor amiga Grasielle Bess de Oliveira que mesmo longe acompanha a minha trajetória e me dá incentivo para segui-la diariamente.

A minha mãe por ser uma pessoa incentivadora na aquisição do conhecimento e por estar sempre disponível para ajudar.

Ao meu pai e meu irmão que sempre se mostram orgulhosos das minhas conquistas.

RESUMO

Base teórica: O surgimento de bactérias multirresistentes levou a uma renovação no interesse de antigos antimicrobianos, como a polimixina B, medicamento que foi descartado no passado devido sua toxicidade. Nas últimas duas décadas, esse antimicrobiano tornou-se um dos mais importantes agentes terapêuticos para o tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes; porém, ainda faltam estudos clínicos que avaliem a segurança da polimixina B, especialmente em altas doses.

Objetivo: Avaliar eventos adversos graves relacionados à infusão e a falência renal nos pacientes que receberam altas doses de polimixina B intravenosa.

Métodos: Realizamos um estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico. Incluímos pacientes que receberam $> 3\text{mg/kg/dia}$ ou uma dose total $\geq 250\text{mg/dia}$ de polimixina B, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015. Para a avaliação dos eventos relacionados a infusão, foram incluídos pacientes que receberam ≥ 1 dose de polimixina B e para avaliação de falência renal incluiu apenas os pacientes que receberam ≥ 48 horas de polimixina B. Os desfechos principais avaliados foram os eventos adversos graves relacionados à infusão de acordo com os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE v4.0) e a falência renal, utilizamos os critérios RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss and End stage*), para categorizar os diferentes graus de lesão renal aguda. As variáveis incluídas no estudo foram as variáveis demográficas (idade, sexo), as variáveis individuais (peso, comorbidades, escore de Charlson), os fatores de gravidade (internação em UTI, uso de vasopressor, uso de bloqueador neuromuscular), outras fármacos nefrotóxicas, dose de polimixina utilizada (total, média diária e em mg/kg/dia), associação com outros medicamentos, e características da infecção (sítio, isolamento microbiológico) foram avaliadas em análise bivariada. Variáveis com $P \leq 0.2$ foram incluídas uma a uma, em ordem crescente, em modelo de regressão de COX. Variáveis com $P < 0.1$ permaneceram no modelo final.

Resultados: Foram incluídos 222 pacientes para análise de eventos graves relacionados à infusão. A dose média de polimixina B foi de $3.61 \pm 0.97 \text{ mg/kg /dia}$ (dose total media = 268 mg/kg). Ocorreram eventos adversos graves relacionados à infusão em dois pacientes, determinando uma incidência bruta de 0.9% (intervalo de confiança de 95%, 0.2-3.2): um

evento classificado como um risco ameaçador a vida (efeito adverso classe IV) ocorreu em um paciente, homem, de 40 anos, internado no Centro de Terapia Intensiva, com fibrose cística, que recebeu 3,3 mg / kg / dia de PMB e desenvolveu dor torácica súbita, dispnéia e hipoxemia, no quarto dia de tratamento e o outro evento adverso grave (classe III), ocorreu em um paciente, homem, 23 anos, internado na enfermaria, com linfoma, que recebeu 3,6 mg / kg / dia de PMB, que apresentou parestesia perioral, tonturas e dispnéia no primeiro dia de tratamento.

A falência renal foi analisada em 115 pacientes que receberam ≥ 48 horas de polimixina B e que não estavam em diálise no início do tratamento com Polimixina B; Falência renal foi encontrada em 25 de 115 (21,7%) pacientes expostos as PMB. Nosso estudo identificou que 54 [47,0%] pacientes desenvolveram algum grau de lesão renal aguda, pelos critérios de RIFLE: risco, 15 (27,8%), injúria, 14 (25,9%) e falência, 25 (46,3%) dentro das categorias do RIFLE. Além disso, droga vasoativa, outros fármacos nefrotóxicos e clearance de creatinina foram fatores de risco independentes para falência renal. Nem a dose diária de polimixina B ajustada para o peso corporal, nem a dose diária total foram associadas a falência renal. A mortalidade intra-hospitalar foi de 60% (134 pacientes): 26% (57 pacientes) morreram durante o tratamento e nenhum óbito foi durante a infusão.

Conclusão: Altas doses de polimixina B no tratamento de infecções por bactérias gram-negativo apresentaram incidência baixa de eventos adversos agudos no nosso estudo e incidência de nefrotoxicidade elevadas, mas semelhantes a alguns estudos prévios com doses usuais”. Portanto, doses elevadas podem ser testadas em ensaios clínicos, objetivando melhorar os desfechos dos pacientes gravemente doentes com infecções por bactérias multirresistentes e minimizar o surgimento da resistência a polimixina B.

Palavras chave: polimixina B, altas doses, infusão, neurotoxicidade, falência renal, mortalidade, eventos adversos.

ABSTRACT

Background: The emergence of multiresistant bacteria has led to a renewal in the interest of old antimicrobials, such as polymyxin B, a drug that has been discarded in the past due to its toxicity. However, at this time, this antimicrobial has become one of the most important therapeutic agents for the treatment of infections caused by multiresistant bacteria but there is still a lack of clinical studies that evaluate the safety of polymyxin B, especially in relation to the use of high doses. This strategy, high doses, may be necessary in the fight against Gram-negative bacteria with a high minimum inhibitory concentration.

Patients and methods: A retrospective, multicenter cohort study; the period evaluated was from January 2013 to December 2015, included patients who received $> 3\text{mg/kg/day}$ or a total dose of $\geq 250\text{mg/day}$ of polymyxin B. The study included the evaluation of infusion-related events, patients who received ≥ 1 dose of polymyxin B and patients who received ≥ 48 hours of PMB were included for evaluation of renal failure. Major outcomes were serious adverse events related to infusion according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0) and categorized renal failure by the RIFLE criteria (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage). Factors potentially related to nephrotoxicity or mortality in 30 days were: demographic variables (age, sex), individual variables (weight, comorbidities, Charlson score), severity factors (ICU admission, use of vasopressor, use of Neuromuscular blocker), nephrotoxicity (other nephrotoxic drugs), polymyxin dose (total, daily mean and mg / Kg / day), association of drugs and infection characteristics (site and microbiological isolate) were evaluated in bivariate analysis. Variables with $P \leq 0.2$ were included one by one, in ascending order, in a Cox regression model. Variables with $P < 0.1$ remained in the final model.

Results: Two of 222 patients presented a severe infusion-related adverse event during PMB infusion, resulting in a crude incidence of 0.9% (95% Confidence Interval [CI], 0.2-3.2); one was classified as life-threatening and one classified as severe (crude incidence of each adverse event, 0.45%; 95% CI, 0.08-2.5). The life-threatening adverse effect occurred in an ICU patient (crude incidence among ICU patients, 0.67%; 95% CI, 0.12-3.7), a 40-years old male with cystic fibrosis who used 3.3 mg/kg/day of PMB and developed sudden thoracic pain, dyspnea and hypoxemia, in the fourth day of treatment. The severe adverse effect occurred in a non-ICU patient (crude incidence among non-ICU patients, 1.3%; 95% CI, 0.2-7.2), a 23-years old male with lymphoma exposed to 3.6 mg/kg/day of PMB, who presented perioral

paresthesia, dizziness and dyspnea in the first day of treatment. Renal failure was analysed in 115 patients who received ≥ 48 hours of PMB and who were not previously in dialysis. A total of 54 [47.0%] patients developed any degree of AKI, categorised as Risk [27.8%]; Injury [25.9%] and Failure [46.3%]) and 25 of 115 (21.7%) patients presented renal failure. Vasoactive drug, concomitant nephrotoxic drugs and baseline creatinine clearance were independent risk factors for renal failure. Neither PMB daily dose scaled by body weight nor total daily dose were associated with renal failure. In-hospital mortality was 60% (134 patients): 26% (57 patients) occurred during treatment and none during infusion.

Conclusion: Results suggest that high dose regimens have similar safety profile of usual doses and could be further tested in clinical trials assessing strategies to improve patients' outcomes and minimize the emergence of PMB resistance.

Key Words: polymyxin B, high dose, neurotoxicity nephrotoxicity, mortality, RIFLE, adverse events.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Resultados da Busca de Dados	15
Figura 2. Estrutura química da colistina e polimixina B.....	17
Figura 3. Diagrama mostra a ligação do complexo entre PMB e o Lipídeo A do LPS ..	18
Figura 4. Diagrama descreve a ação antimicrobiana da PMB na membrana externa das bactérias Gram-negativo	18
Figura 5. Resistência das bactérias Gram negativas as polimixinas.....	20
Figura 6. Farmacocinética da CMS e polimixina B	22
Figura 7. Imunohistoquímica de um núcleo apoptótico em células tubulares renais de ratos	22
Figura 8. Padrões de PK e PD que se relacionam com a atividade bactericida	23
Figura 9. Estudos observacionais que avaliaram altas doses das polimixinas.....	24
Figura 10. Regime de dose sugerido pelo EMA (European Medicines Agency) e pelo FDA (Food Drug Administration) para pacientes de acordo com o clearance de creatinina..	25
Figura 11 – CTCAE V4, Critérios de Terminologia Comuns Para Eventos Adversos ..	27
Figura 12. Classificação de RIFLE e de AKIN para lesão renal aguda	28
Figura 13. Representação do clearance renal, farmacocinética das polimixinas	29

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AKIN: *Acute Kidney Injury Network*

AUC : Área sob a curva de concentração plasmática de um fármaco no decorrer do tempo (ou *area under the curve*)

MIC: Concentração inibitória mínima (ou *minimal inhibitory concentration*)

CLCr: *Clearance* de creatinina

CMS: colestimetato ou colistina metassulfato

DCE: Depuração de creatinina endógena

EA: Evento adverso

*f*AUC: Fração livre da área sobre a curva de concentração plasmática no decorrer do tempo

*f*AUC/MIC: Fração livre da AUC sobre a concentração inibitória mínima

FDA: *Food and Drug Administration*

FC (ou PK): Farmacocinética (ou em inglês *pharmacokinetics*)

FD (ou PD): Farmacodinâmica (ou em inglês *pharmacodynamics*)

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HNSC: Hospital Nossa Senhora da Conceição

HR: *Hazard ratio*

IC (ou CI): Intervalo de confiança (ou em inglês *confidence interval*)

IRA: Insuficiência renal aguda

LPS: Lipopolissacarídeo

RIFLE: *Risk, Injury, Failure and End stage renal disease*

UI (ou IU): unidades internacionais (ou *international units*)

UTI: Unidade de terapia intensiva

INDICE

1. INTRODUÇÃO	13
2. ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES PARA REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1. Busca de dados	15
2.2. Resultados da busca de dados	15
3.0 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1. As Polimixinas	16
3.2. Mecanismo de ação antibacteriano	17
3.3. Polimixinas e Espectro de Ação e Resistência Bacteriana.....	18
3.4. Resistência bacteriana	20
3.5. Polimixina B e Farmacocinética e Farmacodinâmica	21
3.6. Polimixinas e doses	23
3.7. Polimixinas e toxicidade	26
3.7.1 Nefrotoxicidade	28
3.7.2 Neurotoxicidade	31
3.7.3 Outros eventos adversos.....	32
4. JUSTIFICATIVA.....	34
5. OBJETIVOS	35
5.1. Objetivo Geral	35
5.2. Objetivos Específicos	35
6. REFERÊNCIAS	35
7. ARTIGO.....	41
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	68
9. ANEXOS.....	69

1. INTRODUÇÃO

A emergência de infecções por germes gram negativo multirresistentes (MDR) levou a uma significativa preocupação, pois há dúvidas se, em um futuro próximo, os antimicrobianos disponíveis serão capazes de combater as infecções graves por bactérias MDR, especialmente em pacientes gravemente enfermos. (1-3) Devido à escassez de opções terapêuticas nesse cenário, existe uma renovação do interesse sobre eficácia e segurança das polimixinas.

As polimixinas são antibióticos polipeptídicos cíclicos descobertos em 1947. (3) A colistina foi usada inicialmente no Japão e Europa na década de 1950. Em 1959 foi introduzida nos Estados Unidos na forma de colistimetato sódico. (4) O uso intravenoso foi abandonado gradualmente devido aos relatos de toxicidade renal, ficando restrito aos pacientes com fibrose cística para tratamento de infecções pulmonares por bactérias multirresistentes. (2, 5) Nos últimos anos, as polimixinas se tornaram uma importante opção terapêutica. Esses antigos antimicrobianos, colistina e a polimixina B, tem sido amplamente usado contra bactérias gram negativo extensivamente-droga resistente, especialmente contra *Enterobacteriaceae* carbapenêmico resistentes, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. (6) A colistina é mais comumente usada em todo o mundo, porém o interesse pela polimixina B tem aumentado nesses últimos anos e se tem identificado vantagens farmacocinéticas(PK) (7) em relação à colistina. (8) como a administração do componente ativo do fármaco e redução da variabilidade individual. (2, 7)

A fração livre, 24 horas, da área sobre a curva de concentração plasmática ($fAUC_{24h}$) tem se mostrado o foco da atividade antibacteriana das polimixinas (9), porém, esse alvo $fAUC_{24h}$ ainda não foi correlacionado com desfechos clínicos em humanos, estudos experimentais em modelos com infecção mostraram $fAUC_{24h}/MIC$ variando entre 9-14 são associados com uma queda de 1- a 2-log nas unidades formadoras de colônia (UFC) em 24 horas. (10)

O alvo $fAUC_{24h}/MIC$ pode não ser atingido, especialmente em infecções intra-abdominais e pneumonia. Além disso, quando o MIC de polimixina é maior que 2 mg/L as doses usualmente recomendadas de polimixina B, impossibilitam atingir o alvo necessário de $fAUC_{24h}/MIC$. (11)

O aumento da frequência de resistência das polimixinas, gera preocupação em todo o mundo, já que esses fármacos são considerados um dos últimos recursos terapêuticos para infecções por bactérias gram negativo, multirresistentes. (12) Alguns estudos, avaliação de sub-grupos, tem identificado a redução de mortalidade com altas doses de polimixina B. (13-15). Estudos clínicos e *in vitro* tem mostrado a emergência de resistência com doses de

polimixinas consideradas adequadas. (16-18). O conhecimento da toxicidade das polimixinas, especialmente em altas doses, permanece sendo uma preocupação durante a assistência médica (os conhecimentos sobre a farmacodinâmica (PD) e farmacocinética (PK), para liberação de um fármaco, na década de 50, quando as polimixinas foram liberadas, eram significativamente mais frágeis do que os critérios atuais. (3) Portanto é fato que a elucidação dos eventos adversos relacionados ao uso de polimixina B, especialmente com altas doses, trará ganhos significativos na prática clínica.

A mortalidade dos pacientes com infecções por Gram-negativos que recebem polimixina B no Brasil é alta na maioria dos estudos, variando de 42% a 66,7%. (15, 19-24) Além disso, a nefrotoxicidade tem se relacionado com aumento de mortalidade em vários estudos, a insuficiência renal também está associada a aumento do tempo de internação e aumento de custos. (19, 22, 25) Todavia, a mortalidade nos pacientes com infecções graves que necessitam de polimixinas provavelmente tem um relação importante com a severidade da doença e do risco inerente ao quadro clínico, que acabam por ser os maiores determinantes do alto risco de óbito.

O presente estudo tem como objetivo avaliar eventos adversos graves relacionados à infusão de polimixina B e a falência renal nos pacientes que receberam altas doses de polimixina B intravenosa.

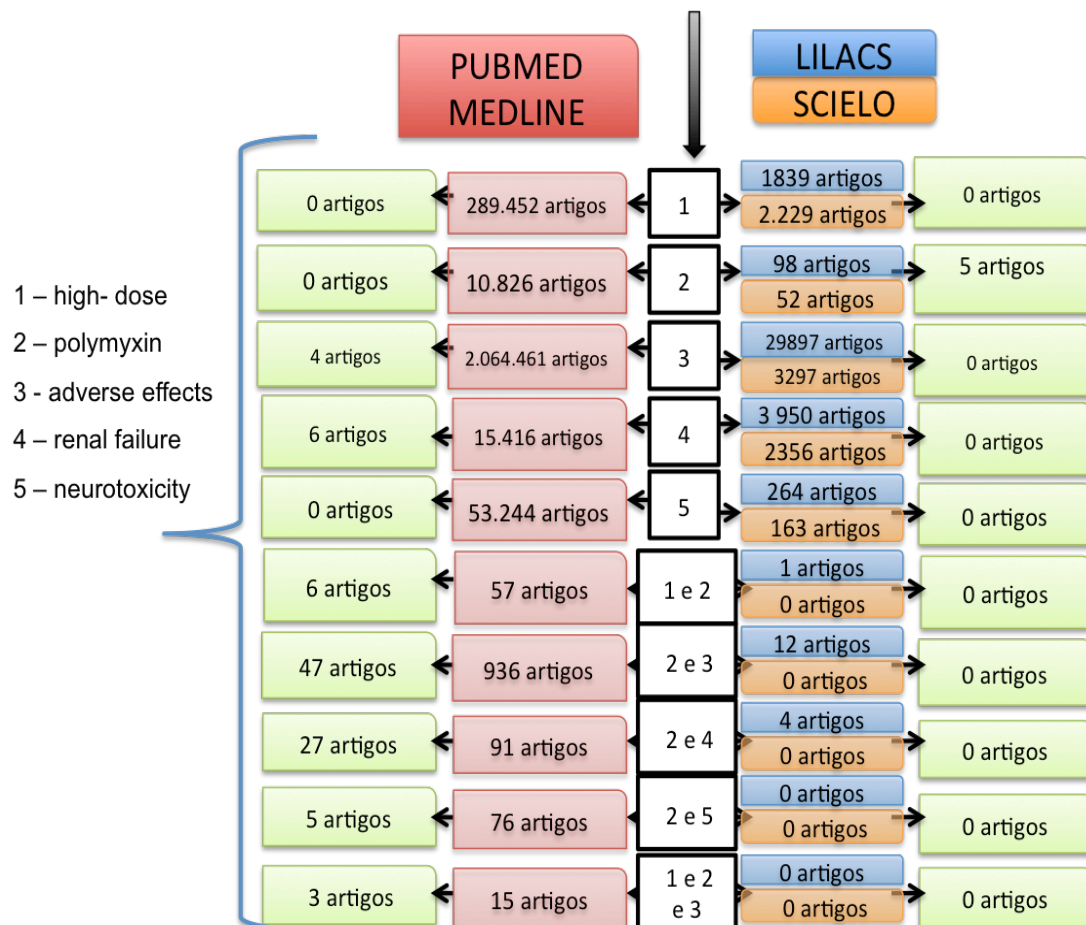
2. ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES PARA REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Busca de dados

A revisão da literatura focou em altas doses de polimixinas, neurotoxicidade e nefrotoxicidade. A busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, SciELO e Lilacs, através dos termos: “high-dose”, “polymyxins”, “adverse effects”, “renal failure”, “neurotoxicity” e suas combinações. Período de busca foi 1945 a 2017.

Crterios finais de seleção dos artigos: revisões e series de caso de neurotoxicidade, falência renal relacionada a polimixina B, estudos clínicos e “*in vitro*” com altas doses de polimixinas.

2.2 Resultados da busca de dados



Caixas em verde indicam os artigos que foram incluídos na revisão.

Figura 1 – Resultados da Busca de Dados

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 As polimixinas

As polimixinas foram descobertas na década de 1940 através da bactéria *Paenibacillus polymyxa* encontrada no solo (26), as polimixinas são originadas dos peptídeos (lipopetídeos cíclicos) não ribossomais (27) dessa bactéria, com ação bactericida rápida contra bacilos Gram negativos e são pobremente absorvidas através da administração oral. (28)

Estudos pré-clínicos das polimixinas A, C e D apresentavam grave risco de nefrotoxicidade, devido a isso apenas a colistina (polimixina E) e a polimixina B foram desenvolvidas para o tratamento de infecções causadas por patógenos gram-negativo. (29) polimixina B e a colistina, produtos da fermentação bacteriana, são antibióticos multicomponentes, com estruturas similares (figura 2), diferem em apenas 1 aminoácido na posição 6, D-Phe (D- fenilamina) na polimixina B e D-Leu (D-leucina) na colistina. (27)

Após aproximadamente dez anos da inclusão das polimixinas no uso clínico surgiram os aminoglicosídeos, no início da década de 1960, ativos contra *Pseudomonas aeruginosa*; os aminoglicosídeos foram considerados antimicrobianos mais seguros em relação a nefrotoxicidade, levando ao desuso das polimixinas. (1-3)

A colistina retornou ao uso clínico em pacientes com fibrose cística em 1980 para manejo das infecções por bacilos Gram-negativos ou para pacientes com colonização por *Pseudomonas* spp. (5)

Desde a metade de 1990, há uma renovação do interesse no uso clínico das polimixinas devido aumento na prevalência de bactérias gram-negativo multidroga resistentes (MDR), especialmente *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *K. pneumoniae*, a renovação do interesse ocorreu devido a falta de novos antimicrobianos com esse espectro de ação antibacteriano. (3, 6, 30) As polimixinas tornaram-se um dos últimos recursos terapêuticos para infecções graves por bactérias gram-negativo MDR, especialmente em pacientes muito críticos, levando a uma busca pelo conhecimento científico desses “velhos” antimicrobianos. (8)

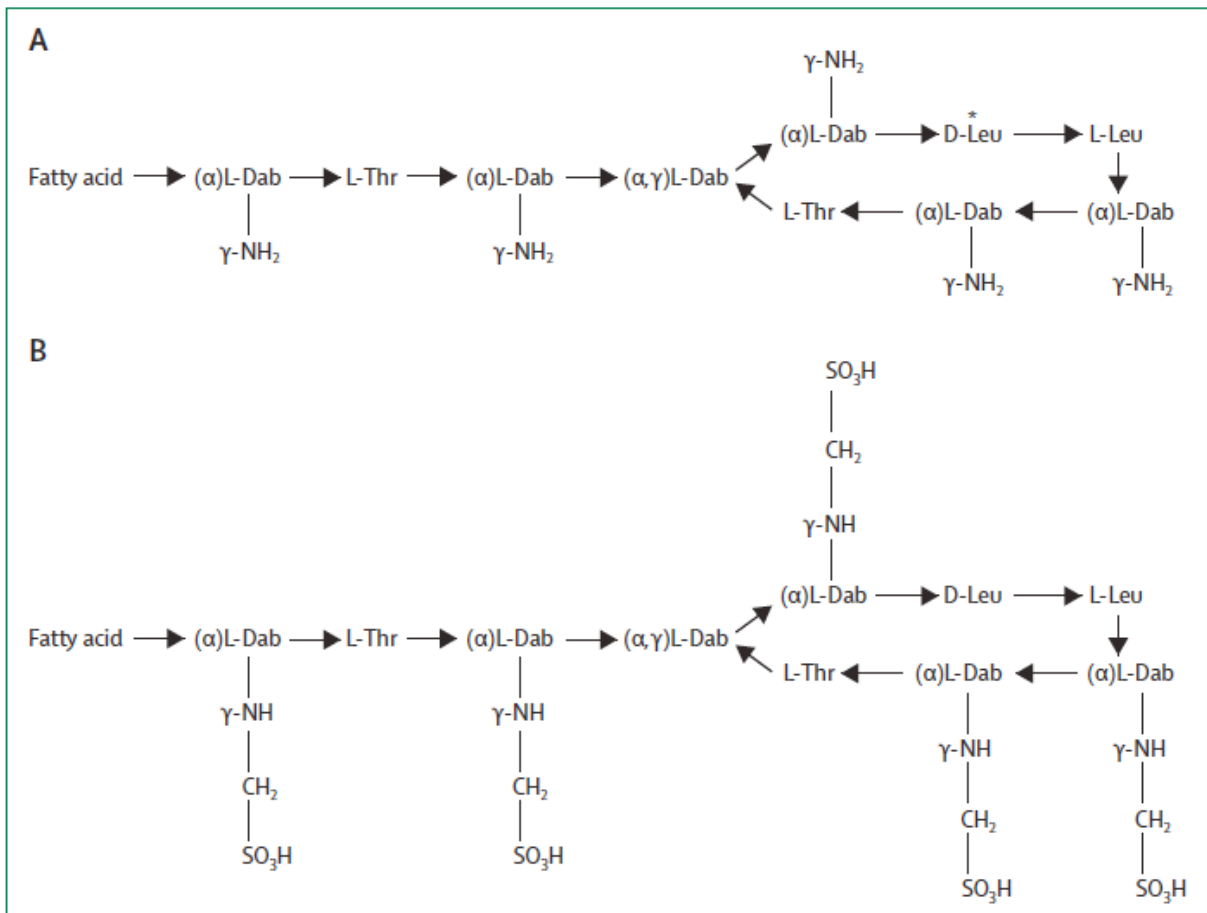


Figura 2. Estrutura química da colistina e polimixina B. (2)

3.2 Mecanismo de ação antibacteriano

As polimixinas tem como alvo o componente de lipopolissacarídeo (LPS) da membrana externa (ME) das bactérias Gram-negativas. (27) O LPS é composto por três partes, um núcleo interno conservado, 2-cetoácido, 3-desoxooctonóico (Kdo) ligado ao lipídeo A e uma variável do antígeno O, composto de unidades repetitivas de vários polissacarídeos. (27) O lipídeo A atua como um hidrofóbico ancorando as correntes acil de gordura ajudando a estabilizar a estrutura ME. (31) As polimixinas exercem sua ação antimicrobiana pela permeabilização da bactéria via ME com interação direta com o componente lipídico A do LPS da membrana externa (Figura 3 e 4). (27) O estreito espectro de atividade das polimixinas para bactérias Gram-negativas são coincidentes com sua seletividade vinculada ligação ao LPS. (31)

Propõe-se também que as polimixinas possam levar a morte celular lítica, pois, via espaço periplasmático, as polimixinas ligam-se às membranas interna e externa, gerando alterações osmóticas, lise celular e consequentemente morte celular. (32)

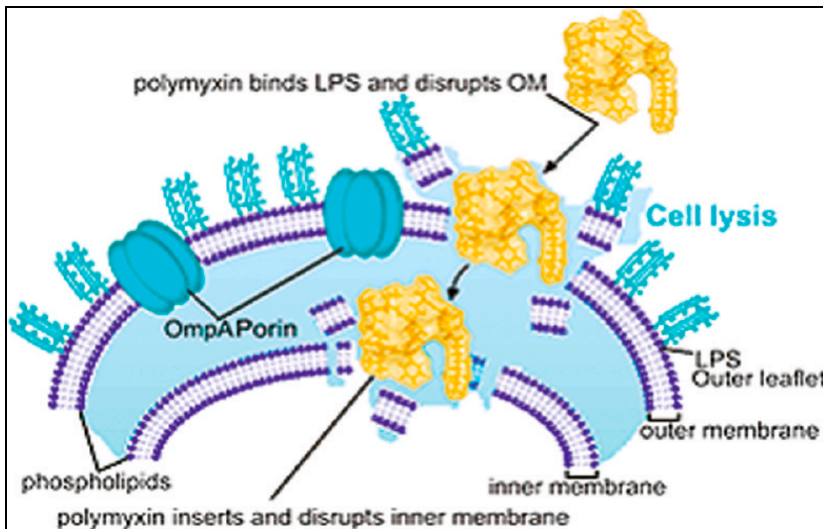


Figura 3. Diagrama mostra a ligação do complexo entre a polimixina B e o Lipídeo A do LPS. (27)

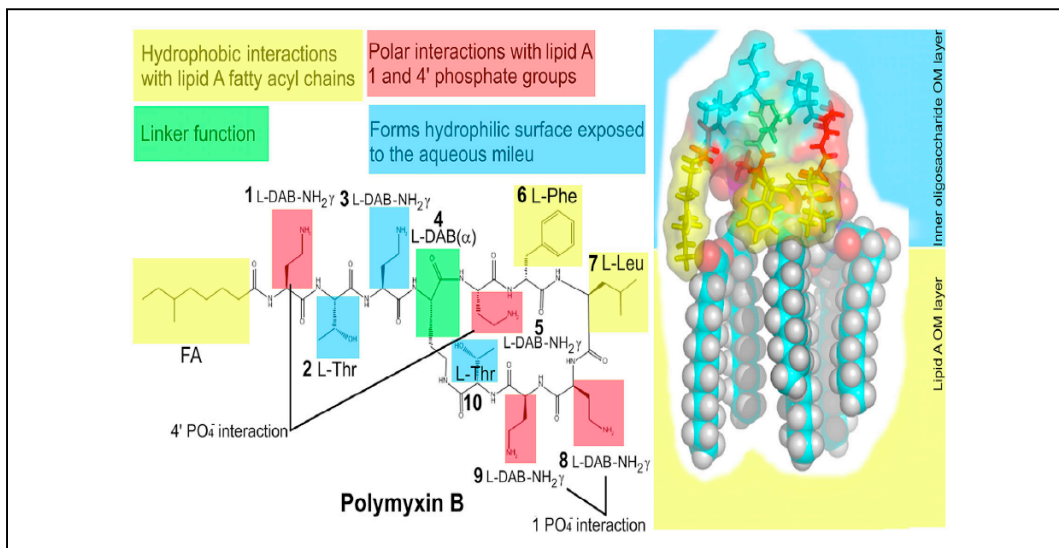


Figura 4. Diagrama descreve a ação antimicrobiana da PMB na membrana externa das bactérias Gram-negativo. (27)

3.3 Polimixinas e Espectro de Ação e Resistência Bacteriana

A colistina e a polimixina B, não tem atividade contra bactérias Gram positiva e bactérias anaeróbias, mas são ativas contra vários bacilos Gram negativo. (3) (33)

<i>Bactéria</i>	<i>Resistência as polimixinas</i>	<i>Particularidades</i>
<i>Enterobacteriaceas</i>	Não	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Não	
<i>Acinetobacter spp</i>	Não	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Não	Algumas cepas resistentes
<i>Citrobacter spp.</i>	Não	Algumas cepas resistentes
<i>Salmonella spp.</i>	Não	
<i>Shigella spp.</i>	Não	
<i>Klebsiella spp.</i>	Não	
<i>Enterobacter spp.</i>	Não	
<i>Escherichia coli</i>	Não	
<i>Aeromonas</i>	Não	<i>Aeromonas jandaei</i> é resistente e <i>Aeromonas hidrophila</i> algumas cepas
<i>Proteus spp</i>	Sim	
<i>Providencia spp</i>	Sim	
<i>Morganella morganii</i>	Sim	
<i>Serratia marcescens</i>	Sim	
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	Sim	
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Sim	
<i>Neisseria spp.</i>	Sim	intrinsecamente resistentes
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Sim	intrinsecamente resistentes
<i>Helicobacter pylori</i>	Sim	intrinsecamente resistentes
<i>Vibrio spp.</i>	Sim	intrinsecamente resistentes

<i>Brucella spp.</i>	Sim	intrinsecamente resistentes
<i>Campylobacter spp</i>	Sim	Suscetibilidade variável
<i>Bartonella spp.</i>	Variável	Límitrofe

Figura 5. Perfil de resistência as polimixinas da maioria das bactérias Gram negativo. (3) (33)

3.4 Resistência bacteriana das Polimixinas

Infecções por bactérias multidroga resistentes (MDR), droga extensivamente resistente (XDR) e droga panresistentes (PDR), especialmente em pacientes criticamente doentes representam uma ameaça mundial. A resistência as polimixinas tem grande variabilidade no mundo, estudo recente nos Estados Unidos identificou a resistência para *Klebsiela pneumoniae* de 16%. (34) No Brasil, a frequência de cepas de bactérias resistentes a polimixinas vem aumentando progressivamente, a primeira descrição no Brasil de resistência foi em 2006. A evidência mais recente de resistência as polimixinas foi em São Paulo, em que os autores descreveram uma taxa de resistência a carbapenêmicos de 35,5% devido à produção de KPC-2 e também encontrou um aumento na resistência a polimixina B entre as cepas *Klebsiela pneumoniae* produtoras de KPC de 0% em 2011 para 27,1% em 2015. (12, 35)

A atenuação inicial da ligação das polimixinas a membrana externa de LPS das bactérias Gram-negativas tem sido relatada como fonte principal de resistência bacteriana. (36) As semelhanças no mecanismo de ação entre a polimixina B e a colistina levam à resistência cruzada entre os dois antibióticos. (36) Estudos dos mecanismos de resistência mostraram que várias mutações cromossômicas foram frequentemente responsáveis pela aquisição da resistência a colistina em *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e, recentemente, *Klebsiella pneumoniae*. (37) A maioria dos mecanismos de resistência das polimixinas estão diretamente relacionados as modificações no lipídeo A do LPS. (38) Mecanismos que são associados com a resistência das polimixinas atingem diferentes bactérias, mas nem sempre seguem a via comum das modificações no lipídeo A. (36) Um segundo mecanismo que foi observado em *Acinetobacter baumannii* envolve a perda total de LPS da membrana externa causada por uma mutação pontual no gene *lpx*. (38) . A resistência as polimixinas mediada pelo plasmídeo onde o gene *mcr-1* codifica uma transferência de phosphoethanolamine, alterando o lipídeo A e consequente a LPS. Essas modificações

reduzem a afinidade global da ligação das polimixinas com a LPS, gerando resistência bacteriana as polimixinas. (37) Os plasmídeos de codificação *mcr-1* exibem um propensão para transferência horizontal entre *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Salmonella spp*, levando a significativa preocupação de como atuar diante dessa ameaça. (37) Desde a sua descrição inicial em novembro de 2015, a resistência à polimixina em *E. coli* através do *mcr-1* mediado por plasmídeos foi relatado em todo o mundo e pode levar ao aumento das bactérias pan-resistentes. (37) Heteroresistência das polimixinas (a presença de subpopulações resistentes preexistentes dentro de um isolado que é suscetível com base em sua concentração inibitória mínima [MIC]) foi identificado em *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* e *K. Pneumoniae*. (38)

Diante disso, o aumento na incidência de resistência bacteriana as polimixinas somando a poucos recursos terapêuticos para pacientes criticamente doentes, o conhecimento sobre os segurança de altas doses de polimixina, com objetivo de otimizar o PK/PD desse fármaco mostra-se de extrema relevância.

3.5 Polimixina B, farmacocinética e farmacodinâmica

- *Farmacocinética*

O conhecimento da farmacocinética e a farmacodinâmicas da polimixina B é essencial para otimizar o regime e doses do tratamento, avaliar eficácia e reduzir toxicidade. A polimixina B é administrada diretamente em sua forma ativa; a polimixina B é filtrada pelo glomérulo e em seguida reabsorvida na sua quase totalidade no túbulo proximal, sendo o *clearance* final predominantemente não renal (figura 6). (7, 39) A redução da dose de polimixina B de acordo com a função renal quanto o não-ajuste para o peso total do paciente levam a dosagem subótima de PMB e aumenta o risco de resistência bacteriana. (37) Sandri e colaboradores demonstraram que, além da ausência de correlação entre o *clearance* de polimixina B e creatinina, o peso corporal total do paciente influencia na farmacocinética dos pacientes em uso de polimixina B.(11) (39) O paciente com elevado *clearance* de creatinina poderá tem uma recirculação elevada da polimixina B nos túbulos renais, assim expondo o túbulos renais a um risco provável de maior lesão tubular e aumento do risco de nefrotoxicidade. (37, 39)

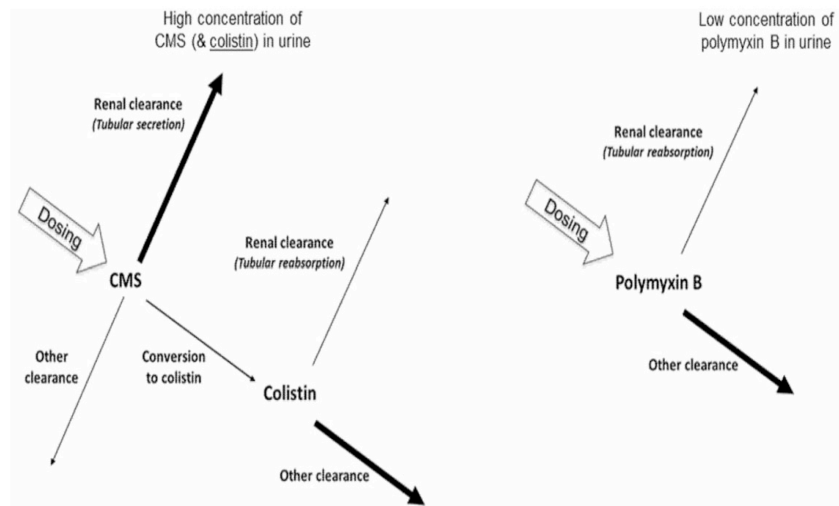


Figura 6 . Farmacocinética da colistina e da polimixina B(7)

Estudos em células de ratos e células humanas comprovam que a apoptose de células tubulares estão relacionadas à concentração de polimixina B e ao tempo de exposição dessas células ao fármaco (figura 7). (40)

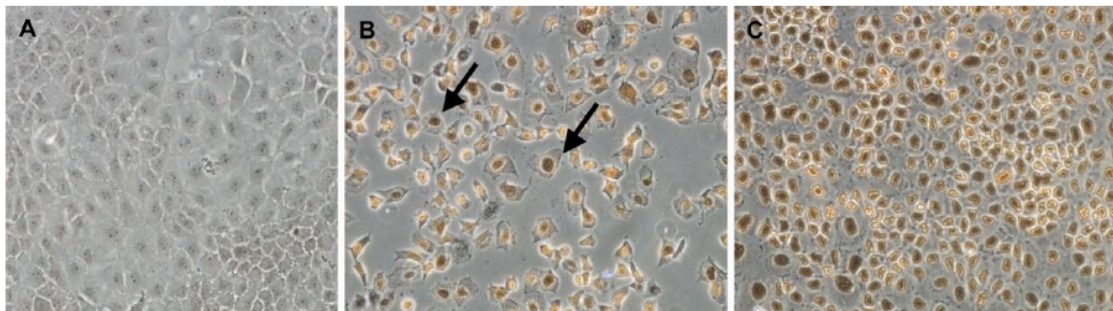


Figura 7. Imunohistoquímica de um núcleo apoptótico em células tubulares renais de ratos. (40)

- Farmacodinâmica

As polimixinas (colistina e polimixina B) possuem farmacodinâmica semelhante, há uma ação rápida, concentração dependente dos antimicrobianos sobre a bactéria, levando a morte bacteriana, quando se avaliou a PD em *A. baumannii*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, identificou essa ação rápida seguida por um recrescimento precoce, dentro de até duas horas da exposição inicial ao fármaco. (9) A concentração livre do fármaco, em 24 horas, abaixo da

área sobre a curva ($fAUC_{24h}$) tem se mostrado o fator mais significativo de atividade antibacteriana das polimixinas (figura 8). (9)

Todavia, desfechos clínicos e o alvo de $fAUC_{24h}$ ainda não foram avaliados em humanos, modelos experimentais mostraram que $fAUC_{24h}/MIC$ variando entre 9-14 são associadas a um declínio de 1- a 2-log nas unidades formadoras de colônia em 24 horas. (10) No entanto, este alvo pode não ser adequado para muitos outros tipos de infecções, como infecções intra-abdominais e, particularmente, pneumonia. Além disso, este alvo é improvável alcançado com doses geralmente recomendadas de polimixina B, especialmente quando a MIC de polimixina está no ponto de ruptura de susceptibilidade (2 mg/L). (11)

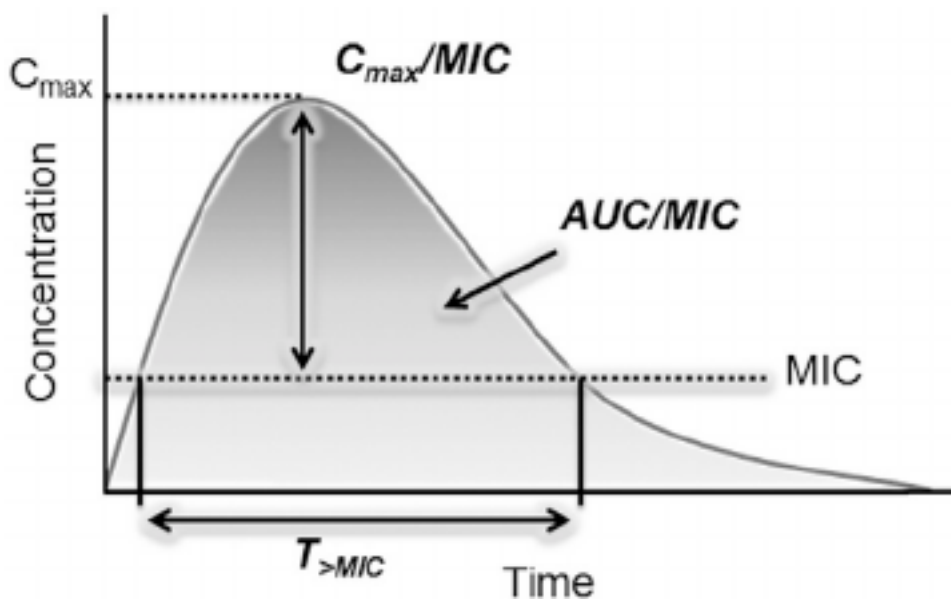


Figura 8. Parâmetros de PK e PD que se relacionam com a atividade bactericida. Abreviações: AUC (área under the curve); CIM: MIC (minimal inhibitory concentration)

3.6 Polimixinas e doses

As recomendações de doses a serem prescritas de polimixina B e colistina tem se atualizado significativamente nos últimos anos devido a maior concentração de estudos com foco em PK/PD. (33) Sandri e colaboradores propuseram um regime posológico para polimixina B, após avaliação de 24 pacientes internados em unidades de terapia intensiva em que concentrações plasmática e urinária da polimixina B foram mensuradas. (11) Identificou-se, nesse estudo, que a depuração de polimixina B é melhor escalonada pelo peso

real do paciente e não pelo $ClCr$. A $fAUC/MIC$ média foi de $29,2 \pm 12,0$ mg hora/L. (11) Também, foi realizada uma simulação de Monte- Carlo que identificou que é necessário uma dose de 3mg/kg/dia para que $fAUC/MIC$ de 20, no quarto dia de tratamento, em 50% dos pacientes. (11) Diante desse estudo, que avaliou características significativas de PK/PD sugere-se realizar uma dose de ataque e não ajustar para o *clearance* de creatinina ($ClCr$) uma vez que a droga tem eliminação basicamente não renal. (11)

Devido a estreita margem de segurança das polimixinas, das diferentes formulações da colistina, das mudanças recentes no conhecimento científico, existe uma grande variabilidade na prescrição das polimixinas. (33) Nos últimos anos a dose de polimixina B recomendada tem sido de 1,5 - 2,5 mg / kg / dia (15.000 - 25.000 UI / kg / dia) dividido em 2 doses diárias e recentemente foi implementada a dose de ataque de 2,5 mg/kg (25,000 UI / kg). (33)

A dose de ataque vem sendo recomendada já que na sua ausência as concentrações séricas tanto da polimixina B quanto da colistina podem demorar de 2 a 3 dias para se manterem estáveis. (11) Além disso, a dose de polimixina B deverá ser feita pelo peso real do paciente. (11)

Esquemas com altas doses de polimixina B têm sido avaliados em pesquisas *in vitro* com objetivo de suprimir a resistência bacteriana; esses estudos têm mostrado resultados promissores. (37, 41-44)

Alguns estudos observacionais sugerem que o aumento da dose das polimixinas poderia estar associado a melhores desfechos clínicos, conforme está demonstrado na Figura 9.

Referência	Numero de participantes e dose	Desfecho Clínico
Pacientes que receberam altas doses de polimixina B (PMB)		
Elias, Konzen <i>et al.</i> , 2010 (análise de subgrupo)	24 pacientes receberam PMB ≥ 200 mg/dia. (15)	Mortalidade hospitalar: 43.6% ≥ 200 mg/dia x 56.4% < 200mg/dia; RR 0.66 (95% IC 0.48–0.91), $P=0.005$
Rigatto, MH <i>et al.</i> , 2015 (análise de subgrupo)	307 pacientes receberam PMB ≥ 150 mg/dia. (19)	Mortalidade em 30 dias: OR 0.74 (95% IC 0.51–1.07), $P=0.11$
Rigatto, MH <i>et al.</i> , 2016 (análise de subgrupo)	17 pacientes receberam PMB ≥ 200 mg/dia. (13)	Mortalidade em 30 dias: OR=0.35, (95% IC 0.14-0.90),

subgrupo)	$P=0.03$			
Pacientes que receberam altas doses de colistina				
Trifi, A <i>et al.</i> , 2016	46	pacientes	receberam	Criterios de Cura: 63% de cura no grupo 300mg/dia vs 41.3% de cura no grupo 200mg/dia $P=0.04$
	300mg	de colistina	dose de	
	ataque seguido de	300 mg/dia		
	vs 46	pacientes	com doses	
	padrão – sem dose de	ataque e		
	200mg	de colistina/dia		(45)
Dalfino, L <i>et al.</i> , 2012(<i>estudo sem grupo controle</i>)	28	pacientes	receberam	Cura clínica: 82% dos pacientes.
	8,5	MIU / dia	de colistina	
				(46)

Figura 9. Estudos observacionais que avaliaram altas doses das polimixinas

Todavia, os dois últimos estudos acima (45, 46) com colistina que consideraram que os pacientes receberam altas doses, mas já poderiam ter sido considerados como doses usuais de colistina, pois atualmente as doses recomendadas pelo FDA e EMA, para pacientes com *clearance* de creatinina $>50\text{ml/min}$ (figura 10) é de aproximadamente 300mg/dia. (45)

Creatinine Clearance (mL/min)	European Medicines Agency–Approved	US Food and Drug Administration–Approved
	Daily Dose ^a	Daily Dose ^b
≥ 80	9 MIU ^c (approximately 300 mg CBA)	2.5–5 mg CBA/kg
50 to <80	9 MIU ^c (approximately 300 mg CBA)	2.5–3.8 mg CBA/kg
30 to <50	5.5–7.5 MIU (approximately 183–250 mg CBA)	2.5 mg CBA/kg
10 to <30	4.5–5.5 MIU (approximately 150–183 mg CBA)	1 mg CBA/kg ^d
<10	3.5 MIU (approximately 117 mg CBA)	Not stated

Figura 10. Regime de dose sugerido pela EMA (*European Medicines Agency*) e pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para pacientes de acordo com o *clearance* de creatinine. CBA, colistina base de atividade; MIU, milhões de unidades. (47)

3.7 Polimixinas e toxicidade

As polimixinas não foram submetidas, no início do seu uso, à avaliação de critérios de segurança tão restritos como os critérios contemporâneos para o desenvolvimento e liberação de um fármaco. (3) Somado a isso, o retorno à prescrição das polimixinas na década de 1990, com o emergência das bactérias gram negativo multirresistentes, transpassou as barreiras de segurança atualmente impostas para liberação de um novo medicamento. (38)

Reconhecer e descrever a toxicidade dos antimicrobianos é pressuposto essencial para a condução de pesquisas clínicas, assim como para uma assistência médica segura aos pacientes. O termo evento adverso (EA) indica qualquer novo achado ou inesperado evento que possa ou não ser atribuído ao tratamento. Alguns EAs são mudanças clínicas ou problemas não relacionados ao tratamento. (48)

Com objetivo de sistematizar os eventos adversos, o *National Cancer Institute*, (49) associação americana que regula muitos assuntos envolvidos com o câncer, criou, em 1983, a primeira versão de critérios para descrever toxicidade relacionada ao tratamento do câncer, que foi sendo aprimorado no decorrer do tempo; em 2003 se elaborou a *Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0 (CTCAE v3.0) e em 2009 atualizou a edição com CTCAE v4.0". (49) Os critérios do CTCAE representam o primeiro sistema de graduação multimodal, tanto para efeitos adversos agudos quanto tardios, e é dividido em cinco graduações: grau 1, leve; grau 2, moderada; grau 3, grave; grau 4, ameaçadora a vida e grau 5, morte (Figura 11). (50) O objetivo dessas categorizações são permitir que os EAs possam ser comparados em estudos científicos e na assistência clínica entre instituições, assim promovendo um maior reconhecimento e melhor descrição dos eventos adversos. (50)

Os critérios do CTCAE foram elaborados principalmente para descrever os EAs relacionados ao uso de fármacos e procedimentos em pacientes com câncer, todavia, esses critérios também tem sido utilizados em outros estudos clínicos que envolvam antimicrobianos. (51, 52)

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Publish Date: May 28, 2009

<p>Quick Reference</p> <p>The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.</p> <p>Components and Organization</p> <p>SOC</p> <p>System Organ Class, the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).</p> <p>CTCAE Terms</p> <p>An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may <i>not</i> be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).</p>	<p>Definitions</p> <p>A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.</p> <p>Grades</p> <p>Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:</p> <p>Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.</p> <p>Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.</p> <p>Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.</p> <p>Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.</p> <p>Grade 5 Death related to AE.</p> <p>A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.</p> <p>A single dash (-) indicates a grade is not available.</p>	<p>Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.</p> <p>Grade 5</p> <p>Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.</p> <p>Activities of Daily Living (ADL)</p> <p>*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.</p> <p>**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.</p>
---	---	--

Figura 11 – CTCAE V4, Critérios de Terminologia Comuns Para Eventos Adversos. (50)

Além disso, os dados na literatura são limitados e conflitantes em relação à prevalência de EAs relacionados a antimicrobianos. (51) Um estudo que avaliou EAs relacionados a antimicrobianos, em quatro hospitais, de 2013 a 2014, identificou que dos 1488 (27%) pacientes internados que receberam no mínimo 24 horas de antimicrobiano, 297 (20%) pacientes apresentaram algum evento adverso relacionado ao uso desses fármacos, (53) porém, esse estudo não descreveu a gravidade dos eventos, mas representa a magnitude do efeito dos antimicrobianos em proporcionar o tratamento dos pacientes, mas com um risco considerável de toxicidade.

A toxicidade das polimixinas tem sido reportadas desde o início do seu uso, as polimixinas são consideradas antimicrobianos com uma janela terapêutica estreita, com sua toxicidade relacionada especialmente dose e ainda com um conhecimento parcial dos mecanismos que levam a toxicidade. (2) Numerosos efeitos adversos vem sendo associados as polimixinas, esses eventos incluem nefrotoxicidade, neurotoxicidade, alergias e reações tóxicas. (54)

3.7.1 Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade é a maior preocupação em relação ao uso das polimixinas, devido sua frequência elevada e aumento de morbidade e mortalidade dos pacientes expostos as polimixinas que apresentam insuficiência renal aguda (IRA). (13, 19) Uma forma de comparar a nefrotoxicidade entre os estudos é ter critérios padronizados. (55) A maioria dos estudos que avaliam nefrotoxicidade usam os critérios de RIFLE (*Risk, Injury, Failure and End stage renal disease*) (55) e/ou de AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) (56) para fazer essa categorização. Esses critérios avaliam as mudanças na creatinina plasmática e o débito urinário durante o tratamento. (54, 55) O RIFLE também avalia as quedas na taxa de filtração glomerular ao longo do tratamento (Figura 12). Esses critérios também já foram usados em estudos clínicos em um formato modificado (sem mensuração da diurese). (57)

Os critérios de RIFLE e AKIN tem limitações em função da creatinina plasmática ser um marcador tardio, alterando após 2 a 3 do início do insulto renal. (58) Apesar das limitações desses critérios em relação ao diagnóstico tardio, da dificuldade do uso do *clearance* estimado em pacientes críticos, esses critérios são uma ferramenta não-invasiva e permitem a comparação entre os estudos e tem se correlacionado com mortalidade. (59)

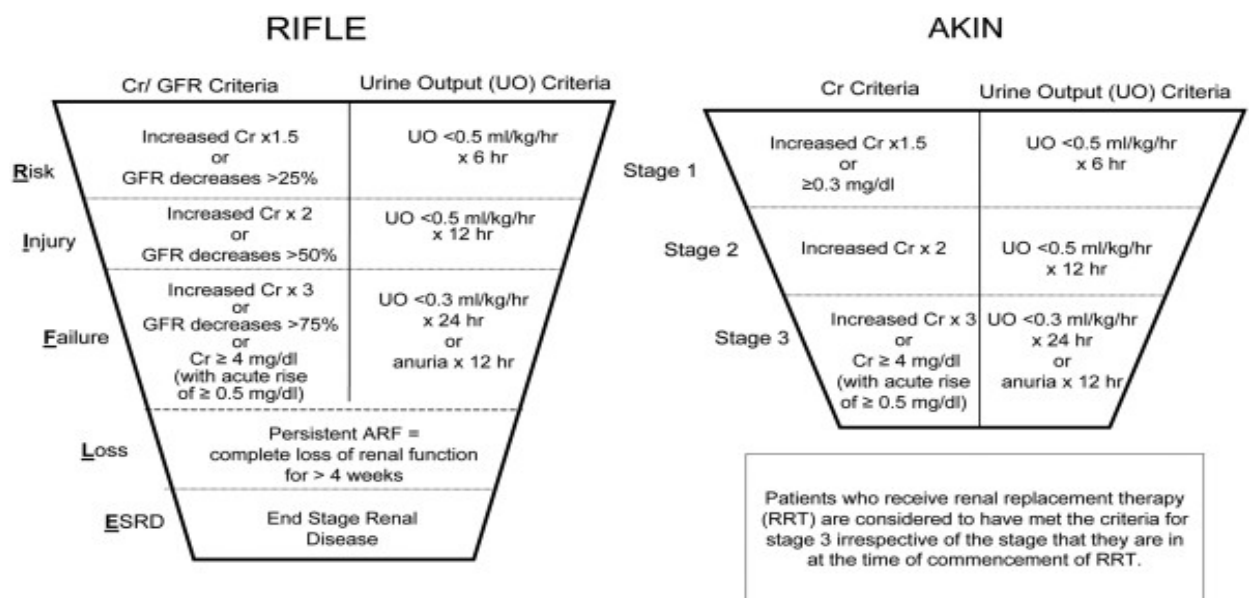


Figura 12. Classificação de RIFLE e de AKIN para lesão renal aguda.

Cr, *creatinine* ou creatinina; GFR, *glomerular filtration rate* ou taxa de filtração glomerular, AFR, *acute renal failure* ou falência renal aguda, UO, *urinary output* ou débito urinário. (57)

- Incidência

Em um estudo de revisão, a toxicidade renal devido às polimixinas levou a suspensão da terapia em até 21% dos casos e evoluiu para terapia substitutiva renal em até 28% dos pacientes expostos ao fármaco, o que gera uma importante preocupação em relação ao seu uso. (54)

As taxas médias de AKI em estudos prévios de pacientes que receberam polimixina B em doses usuais foram de 40% (intervalo de 20% a 60%). (22, 60-66) A proporção de pacientes que apresentavam estágio 3 RIFLE (*failure*) chegou até 46.3% dos pacientes com AKI nesses estudos, com uma frequência média de 22% (com grande variação 4% a 50%). (22, 60-66) Estudos comparativos recentes que envolveram uma amostra representativa identificaram que a polimixina B é menos nefrotóxica que a CMS/colistina, além de outras potenciais vantagens do uso da polimixina B em relação à colistina. (65, 67, 68)

- Mecanismos

O exato mecanismo pelo qual a polimixina causa a nefrotoxicidade ainda é desconhecido. Estudos com polimixina B mostram indução a apoptose de células tubulares renais proximais quando expostas a polimixina B, especialmente relacionada à dose-dependente. (40) Além disso, a reabsorção tubular extensiva das polimixinas com aumento da exposição intracelular das células renais levando a nefrotoxicidade vem sendo observada em cenários clínicos. (11)

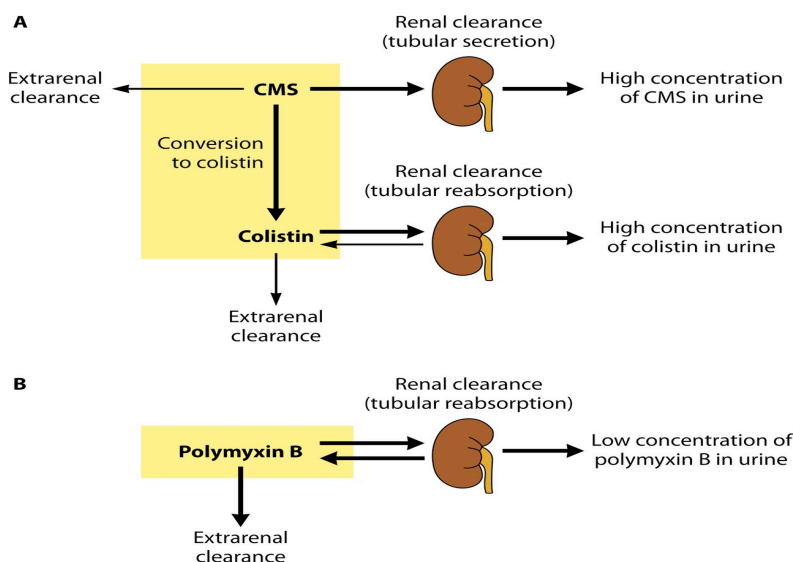


Figura 13. Representação do *clearance* renal, farmacocinética das polimixinas. (16)

- Manifestações clínicas

A elevação da creatinina com redução do clearance de creatinina renal, usualmente ocorrem após o quarto dia de uso das polimixinas. (54) A ocorrência de hematuria, proteinúria, cilindrúria ou oligúria também podem estar presente nos pacientes que desenvolvem nefrotoxicidade. (1) A evolução para necrose tubular aguda com necessidade de terapia de substituição renal também faz parte da evolução da nefrotoxicidade pelas polimixinas, implicando em piores desfechos clínicos. (19)

- Fatores de risco

Há múltiplos fatores de risco que vem sendo associados a nefrotoxicidade relacionada as polimixinas, como idade avançada, obesidade, diabetes, doença renal prévia, coadministração de outros fármacos nefrotóxicos (anti-inflamatórios, vancomicina ou aminoglicosídeos), hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, uso de droga vasoativa e gravidade da doença. (19, 52, 60, 61, 64, 68) Além disso, o aumento das concentrações plasmáticas de colistina acima de 2,5 a 3,3 mg/L (69) em estudos recentes com análise de PK/PD tem mostrado associação com nefrotoxicidade. Rigatto e colaboradores encontraram em seu estudo, com 410 pacientes que receberam polimixina B, um aumento significativo em nefrotoxicidade com doses medias acima de 150mg, independente do peso corporal dos pacientes. O mesmo trabalho não encontrou diferença de nefrotoxicidade com doses superiores a 150mg, o que poderia representar um ponto de corte para nefrotoxicidade. (19)

- Tratamento

A descontinuação do tratamento quando há evidências de disfunção renal geralmente resulta em recuperação da função renal. As polimixinas muitas vezes são o último recurso terapêutico, nem sempre a suspensão das polimixinas é viável. Dessa forma, manter os pacientes euvolêmicos, com distúrbios eletrolíticos corrigidos e com uma monitorização de outros fármacos que causam toxicidade renal pode ser uma estratégia para evitar ou no mínimo reduzir a nefrotoxicidade. (1, 54) Nos pacientes com evolução para IRA e com piora progressiva o suporte dialítico se faz necessário. Importante ressaltar novamente que como a polimixina B tem uma fração reduzida (4%) de excreção por via renal, o ajuste de dose não

reduz o agravamento da nefrotoxicidade e ainda pode levar ao subtratamento das infecções e a resistência bacteriana. (11)

3.7.2 Neurotoxicidade

A neurotoxicidade, apesar de ser menos frequente que a nefrotoxicidade, também gera preocupação, especialmente pelo desconhecimento do seu mecanismo e pelo risco, ainda que até o presente momento baseado em relatos anedóticos, de bloqueio neuromuscular e insuficiência respiratória. (1, 70, 71)

- *Incidência*

A frequência de neurotoxicidade varia significativamente entre os estudos, de 0% a 27%, (1, 70, 71) sendo que os estudos mais antigos apresentam frequências muito superiores em relação aos mais recentes estudos. (70, 71) Os efeitos adversos neurológicos mais comuns, em pacientes que receberam polimixinas endovenosa ou intramuscular, são as parestesias, de 7,3% a 27% em estudos prévios aos anos de 1990. (70, 71). A dose que os pacientes estavam recebendo no período que apresentaram neurotoxicidade variou de 100mg a 450mg/dia de colistina dia. Além disso, relatos de caso vem sendo publicados nos últimos cinquenta anos, sobre bloqueio neuromuscular e apneia relacionados a polimixina. (70, 72-74)

- *Mecanismos*

O mecanismo da neurotoxicidade induzida pela colistina e pela polimixina B ainda não é conhecido. Estudos recentes identificam que a colistina leva a autofagia e apoptose do PC-12 de células neuronais (75) e que o dano mitocondrial de tecidos neuronais poderiam ser um contribuinte na neurotoxicidade. (76) Além disso, a probabilidade de desenvolvimento de neurotoxicidade tem sido diretamente associada à concentração das polimixinas na corrente circulatória. (1) Alguns estudos atribuem o bloqueio neuromuscular induzido pelas polimixinas devido uma ação pré-sináptica das polimixinas que poderia interferir no receptor da acetilcolina e com isso bloquear a liberação de acetilcolina. (77, 78) Outros investigadores sugeriram uma curta fase de bloqueio competitivo entre acetilcolina e polimixinas, seguida por uma fase prolongada de despolarização associada à depleção de cálcio. (79, 80) A neurotoxicidade resultante do uso de polimixinas também é considerada dose dependente. (1)

- Manifestações clínicas

Os sintomas neurológicos relacionados a neurotoxicidade geralmente ocorrem nos primeiros cinco dias do uso (70) e podem incluir tonturas, fraqueza muscular generalizada ou não, parestesia facial e periférica, surdez parcial, distúrbios visuais, vertigem, confusão, alucinações, convulsões, ataxia e bloqueio neuromuscular. (1, 70, 81) Alguns estudos, muito antigos, mostraram que pacientes com miastenia grave são mais suscetíveis a sintomas como ataxia e bloqueio neuromuscular, além do risco de insuficiência respiratória ou apneia. (71) As parestesias e os outros sintomas neurológicos geralmente são autolimitados com recuperação espontânea após a suspensão das polimixinas. (54)

- Fatores de risco

Fatores de risco que potencialmente podem desencadear o desenvolvimento da neurotoxicidade inclui hipoxia e a coadministração de polimixinas com outros fármacos como sedativos, anestésicos, corticosteróides, aminoglicosídeos e bloqueadores neuromuscular. (1) Pacientes com insuficiência renal ou miastenia grave, em estudos com limitações metodológicas, parecem ter um maior risco de desenvolver bloqueio neuromuscular e insuficiência respiratória. (54)

- Tratamento

A neurotoxicidade geralmente cessa após a suspensão das polimixinas. Aos pacientes que desenvolvem bloqueio neuromuscular, como apneia e insuficiência respiratória, orientar-se a suspensão do fármaco e suporte ventilatório. (1, 54) Não há estudos que avaliem a hemodiálise como uma forma de interromper a neurotoxicidade.

3.7.3 Outros eventos adversos

Reações alérgicas relacionadas às polimixinas tem uma frequência de aproximadamente 2%. (70) Variam de prurido, erupções cutâneas macular ou urticariforme (1, 3). Alguns pacientes apresentaram episódios de dermatite de contato com o uso tópico de

sulfato de colistina e administração oftálmica de colistimetato de sódio pode estar relacionado a liberação de histamina. (1) Além de relatos de colite pseudomembranosa, alterações gastrointestinais e hepatotoxicidade. (1)

Hiperpigmentação da pele após o início da polimixina B, vem sendo relatada em alguns estudos, especialmente em relatos de casos, as áreas mais acometidas são face, pescoço, orelhas e tórax. (81, (82) O mecanismo da hiperpigmentação ainda não está bem definido, mas acredita-se não ser dependente da dose, considerando que o pacientes que receberam baixas doses de polimixina B, apresentaram hiperpigmentação. (83) A polimixina B está associada ao estresse oxidativo celular, podendo, portanto, ocorrer alguma associação entre uma resposta pós-inflamatória induzida pela polimixina B e alterações relacionadas a melanogênese, levando a hiperpigmentação. (84) No entanto, outros mecanismos hiperpigmentação da pele não podem ser descartados neste momento. A reversão da hiperpigmentação após a suspensão da polimixina B, também foi descrita. (84)

4. JUSTIFICATIVA

Considerando:

1º A necessidade de opções terapêuticas efetivas para o tratamento das infecções por germes multirresistentes;

2º A necessidade do uso de doses mais elevadas de polimixina B intravenosa em micro-organismos com concentração inibitória mínima elevada para este antimicrobiano, dadas as características de farmacocinética e farmacodinâmica deste antimicrobiano;

3º A escassez estudos que avaliaram a segurança do uso da Polimixina B, especialmente em altas doses, que poderia estar associada à significativa toxicidade;

4º A neurotoxicidade parece ser um evento incomum, entretanto, poderia ter seu risco elevado pelo uso de doses mais altas;

O presente estudo pretende trazer significativas contribuições com relação à segurança da administração de regimes terapêuticos com doses altas de polimixina B.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Avaliar aspectos de segurança relacionados a altas doses de polimixina B em pacientes em uso deste antimicrobiano.

5.2 Objetivos Específicos

Mensurar e descrever a frequência de eventos adversos graves relacionados com a infusão deste antimicrobiano e a frequência de falência renal.

Avaliar os fatores de risco associados a neurotoxicidade em pacientes expostos a altas doses intravenosas de polimixina B.

Avaliar os fatores de risco associados a nefrotoxicidade em pacientes expostos a altas doses intravenosas de polimixina B.

6. REFERÊNCIAS

1. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10(1):R27.
2. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis*. 2015 Feb;15(2):225-34.
3. 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(6):1206-15.
4. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1333-41.
5. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(6):535-43.
6. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(9):589-601.
7. Nation RL, Velkov T, Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):88-94.
8. Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):449-65.
9. Tran TB, Velkov T, Nation RL, Forrest A, Tsuji BT, Bergen PJ, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(6):592-7.
10. Cheah SE, Wang J, Nguyen VT, Turnidge JD, Li J, Nation RL. New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(12):3291-7.
11. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, Boniatti MM, Dalarosa MG, Falci DR, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clin Infect Dis*. 2013;57(4):524-31.
12. Sampaio JL, Gales AC. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brazil: focus on beta-lactams and polymyxins. *Braz J Microbiol*. 2016;47 Suppl 1:31-7.
13. Rigatto MH, Falci DR, Lopes NT, Zavascki AP. Clinical features and mortality of patients on renal replacement therapy receiving polymyxin B. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(2):146-50.
14. Nelson BC, Eiras DP, Gomez-Simmonds A, Loo AS, Satlin MJ, Jenkins SG, et al. Clinical outcomes associated with polymyxin B dose in patients with bloodstream infections due to carbapenem-resistant Gram-negative rods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(11):7000-6.

15. Elias LS, Konzen D, Krebs JM, Zavascki AP. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(10):2231-7.
16. Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(2):557-96.
17. Giamarellou H. Epidemiology of infections caused by polymyxin-resistant pathogens. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(6):614-21.
18. Kaye KS, Pogue JM, Tran TB, Nation RL, Li J. Agents of Last Resort: Polymyxin Resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(2):391-414.
19. Rigatto MH, Behle TF, Falci DR, Freitas T, Lopes NT, Nunes M, et al. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(5):1552-7.
20. Rigatto MH, Vieira FJ, Antchevis LC, Behle TF, Lopes NT, Zavascki AP. Polymyxin B in Combination with Antimicrobials Lacking In Vitro Activity versus Polymyxin B in Monotherapy in Critically Ill Patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6575-80.
21. de Oliveira MS, de Assis DB, Freire MP, Boas do Prado GV, Machado AS, Abdala E, et al. Treatment of *KPC-producing Enterobacteriaceae*: suboptimal efficacy of polymyxins. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(2):179 e1-7.
22. Tuon FF, Rigatto MH, Lopes CK, Kamei LK, Rocha JL, Zavascki AP. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43(4):349-52.
23. Rigatto MH, Ribeiro VB, Konzen D, Zavascki AP. Comparison of polymyxin B with other antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*. *Infection.* 2013;41(2):321-8.
24. Kvitko CH, Rigatto MH, Moro AL, Zavascki AP. Polymyxin B versus other antimicrobials for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(1):175-9.
25. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3365-70.
26. Ainsworth GC, Brown AM, Brownlee G. *Aerosporin*, an antibiotic produced by *Bacillus aerosporus* Greer. *Nature.* 1947;159(4060):263.
27. Velkov T, Thompson PE, Nation RL, Li J. Structure--activity relationships of polymyxin antibiotics. *J Med Chem.* 2010;53(5):1898-916.

28. 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(1):11-25.
29. Nord NM, Hoeprich PD. Polymyxin B and Colistin. A Critical Comparison. *N Engl J Med*. 1964;270:1030-5.
30. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12.
31. Nikaido H. Molecular Basis of Bacterial Outer Membrane Permeability Revisited. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2003;67(4):593-656.
32. Clausell A, Garcia-Subirats M, Pujol M, Busquets MA, Rabanal F, Cajal Y. Gram-negative outer and inner membrane models: insertion of cyclic cationic lipopeptides. *J Phys Chem B*. 2007;111(3):551-63.
33. Kassamali Z, Jain R, Danziger LH. An update on the arsenal for multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: polymyxin antibiotics. *Int J Infect Dis*. 2015;30:125-32.
34. Han JH, Goldstein EJ, Wise J, Bilker WB, Tolomeo P, Lautenbach E. Epidemiology of *Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae* in a Network of Long-Term Acute Care Hospitals. *Clin Infect Dis*. 2017;64(7):839-44.
35. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(4):354-60.
36. Baron S, Hadjadj L, Rolain JM, Olaitan AO. Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(6):583-91.
37. Smith NM, Bulman ZP, Sieron AO, Bulitta JB, Holden PN, Nation RL, et al. Pharmacodynamics of dose-escalated 'front-loading' polymyxin B regimens against polymyxin-resistant *mcr-1*-harbouring *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2017.
38. Cheah S-E, Li J, Bergen PJ, Nation RL. Polymyxin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. In: Rotschafer JC, Andes DR, Rodvold KA, editors. *Antibiotic Pharmacodynamics*. New York, NY: Springer New York; 2016. p. 221-60.
39. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, Boniatti MM, Dalarosa MG, Falci DR, et al. Pharmacokinetics of polymyxin B in patients on continuous venovenous haemodialysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(3):674-7.
40. Azad MA, Finnin BA, Poudyal A, Davis K, Li J, Hill PA, et al. Polymyxin B Induces Apoptosis in Kidney Proximal Tubular Cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(9):4329-35.
41. Bulman ZP, Satlin MJ, Chen L, Kreiswirth BN, Shin BS, Walsh TJ, et al. New Polymyxin B Dosing Strategies To Fortify Old Allies in the War against *KPC-2-Producing Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(4):e02023-16.

42. Lenhard JR, Bulitta JB, Connell TD, King-Lyons N, Landersdorfer CB, Cheah SE, et al. High-intensity meropenem combinations with polymyxin B: new strategies to overcome carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(1):153-65.
43. Rao GG, Ly NS, Bulitta JB, Soon RL, San Roman MD, Holden PN, et al. Polymyxin B in combination with doripenem against heteroresistant *Acinetobacter baumannii*: pharmacodynamics of new dosing strategies. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(11):3148-56.
44. Tam VH, Schilling AN, Vo G, Kabbara S, Kwa AL, Wiederhold NP, et al. Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(9):3624-30.
45. Trifi A, Abdellatif S, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Oueslati M, et al. Efficacy and Toxicity of High-Dose Colistin in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli Infections: A Comparative Study of a Matched Series. *Chemotherapy.* 2016;61(4):190-6.
46. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, et al. High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study. *Clin Infect Dis.* 2012 Jun;54(12):1720-6
47. Nation RL, Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Paterson DL, et al. Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform? *Clin Infect Dis.* 2016;62(5):552-8.
48. Marodin G, Goldim JR. Confusões e ambigüidades na classificação de eventos adversos em pesquisa clínica. *Rev Esc Enferm USP.* 2009 Sep;43(3):690-6
49. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in Radiation Oncology.* 13(3):176-81.
50. National Cancer Institute. 2009. Common terminology criteria for adverse events, version 4.0. NIH publication 09-7473. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
51. Valour F, Karsenty J, Bouaziz A, Ader F, Tod M, Lustig S, et al. Antimicrobial-related severe adverse events during treatment of bone and joint infection due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):746-55.
52. Cies JJ, Shankar V. Nephrotoxicity in patients with vancomycin trough concentrations of 15-20 mug/ml in a pediatric intensive care unit. *Pharmacotherapy.* 2013;33(4):392-400.
53. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2017 177(9):1308-1315..
54. Kelesidis T, Falagas ME. The safety of polymyxin antibiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(11):1687-701.
55. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy

and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.

56. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.

57. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN--time for reappraisal. *Crit Care*. 2009;13(3):211.

58. Schiffl H, Lang SM. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Mol Diagn Ther*. 2012;16(4):199-207.

59. Koyner JL. Assessment and diagnosis of renal dysfunction in the ICU. *Chest*. 2012;141(6):1584-94.

60. Crass RL, Rutter WC, Burgess DR, Martin CA, Burgess DS. Nephrotoxicity in Patients with or without Cystic Fibrosis Treated with Polymyxin B Compared to Colistin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(4):e02329-16.

61. Osorio J, Barreto J, Samboni CF, Candelo LA, Alvarez LC, Benavidez S, et al. [Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B experience from 139 cases at a tertiary university hospital in Colombia]. *Rev Chilena Infectol*. 2017;34(1):7-13.

62. Soares DS, Reis ADF, Silva Junior GBD, Leite TT, Parente Filho SLA, Rocha CVO, et al. Polymyxin-B and vancomycin-associated acute kidney injury in critically ill patients. *Pathog Glob Health*. 2017;111(3):137-42.

63. Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigao-Neto LV, Levin AS, Carrilho CM, Tanita MT, et al. Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(4):2443-9.

64. Dubrovskaya Y, Prasad N, Lee Y, Esaian D, Figueroa DA, Tam VH. Risk factors for nephrotoxicity onset associated with polymyxin B therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1903-7.

65. Phe K, Lee Y, McDanel PM, Prasad N, Yin T, Figueroa DA, et al. In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2740-6.

66. Kubin CJ, Ellman TM, Phadke V, Haynes LJ, Calfee DP, Yin MT. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *J Infect*. 2012;65(1):80-7.

67. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, Charurat ME, Gilliam BL. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1300-3.

68. Zavascki AP, Nation RL. Nephrotoxicity of Polymyxins: Is There Any Difference between Colistimethate and Polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3).

69. Pogue JM, Ortwine JK, Kaye KS. Are there any ways around the exposure-limiting nephrotoxicity of the polymyxins? *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(6):622-6.
70. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med*. 1970;72(6):857-68.
71. 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.
72. Berie MB, King MS, Thomsen IP. Polymyxin B infusion leading to cardiac arrest: a case report and literature review. *Infection*. 2015;43(1):121-4.
73. Lindesmith LA, Baines RD, Jr., Bigelow DB, Petty TL. Reversible respiratory paralysis associated with polymyxin therapy. *Ann Intern Med*. 1968;68(2):318-27.
74. Pohlmann G. Respiratory arrest associated with intravenous administration of polymyxin B sulfate. *JAMA*. 1966;196(2):181-3.
75. Zhang L, Zhao Y, Ding W, Jiang G, Lu Z, Li L, et al. Autophagy regulates colistin-induced apoptosis in PC-12 cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(4):2189-97.
76. Dai C, Li J, Li J. New insight in colistin induced neurotoxicity with the mitochondrial dysfunction in mice central nervous tissues. *Exp Toxicol Pathol*. 2013;65(6):941-8.
77. Fiekers JF. Neuromuscular block produced by polymyxin B: interaction with end-plate channels. *Eur J Pharmacol*. 1981;70(1):77-81.
78. McQuillen MP, Cantor HE, O'Rourke JR. Myasthenic syndrome associated with antibiotics. *Arch Neurol*. 1968;18(4):402-15.
79. Sabawala PB, Dillon JB. The action of some antibiotics on the human intercostal nerve-muscle complex. *Anesthesiology*. 1959;20:659-68.
80. Kubikowski P, Szreniawski Z. The Mechanism of the Neuromuscular Blockade by Antibiotics. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1963;146:549-60.
81. Wunsch H, Moitra VK, Patel M, Dzierba AL. Polymyxin use associated with respiratory arrest. *Chest*. 2012;141(2):515-7.
82. Lahiry S, Choudhury S, Mukherjee A, Bhunya PK, Bala M. Polymyxin B-Induced Diffuse Cutaneous Hyperpigmentation. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(2):FD01-FD2.
83. Zavascki AP, Manfro RC, Maciel RA, Falci DR. Head and Neck Hyperpigmentation Probably Associated with Polymyxin B Therapy. *Ann Pharmacother*. 2015;49(10):1171-2.
84. Zavascki AP, Schuster LF, Duquia RP. Histopathological findings of pigmented lesion and recovery of natural skin colour in a patient with polymyxin B-associated diffuse hyperpigmentation. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(5):579-80.

7. ARTIGO

Submetido ao periódico *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* em 02/08/2017.

Aceito para publicação 12/10/2017.

Severe infusion-related adverse events and renal failure in patients receiving high-dose intravenous polymyxin B

Josiane Franca ^{a,b}, Diego R. Falci ^c, Maria Helena Rigatto ^c, Renata D. Oliveira ^d, Thaysa G. Kremer ^d, Alexandre P. Zavascki ^{c,e,#}

Intensive Care Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil ^a; Internal Medicine Service, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil ^b; Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil ^c; School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil ^d; Internal Medicine Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Porto Alegre, Brazil ^e

Running Title: High-doses of polymyxin B and adverse effects

#Correspondent Author: Alexandre P. Zavascki, azavascki@hcpa.edu.br Infectious Diseases Service, Hospital 26 de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos St, Porto Alegre, 90.035-903, Brazil. Phone/fax: +55 (51) 33598152, e-mail: azavascki@hcpa.edu.br

Abstract

Very high doses of polymyxin B (PMB) have been addressed in *in vitro* experiments against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli as a strategy to improve bacterial killing and suppress resistance emergence. However, the toxicities of very high doses in patients are unknown. This is a retrospective cohort study assessing patients receiving $>3\text{mg/kg/day}$ or a total dose $\geq 250\text{mg/day}$ of PMB. The main outcomes were severe infusion-related adverse event according to Common Terminology Criteria for Adverse Criteria and renal failure category of RIFLE criteria for acute kidney injury (AKI) during treatment. A total of 222 were included for analysis of infusion-related events. The mean PMB dose was $3.61 \pm 0.97\text{mg/kg/day}$ (median total dose/day = 268 mg). Severe infusion-related adverse events occurred in two patients determining an incidence of 0.9% (95% Confidence Interval, 0.2-3.2); one was classified as a life-threatening and one as severe adverse effect. Renal failure was analyzed in 115 patients: 25 (21.7%) patients presented renal failure (54 [47.0%] developed any degree of AKI, categorized as Risk [27.8%]; Injury [25.9%] and Failure [46.3%]). Vasoactive drug, concomitant nephrotoxic drugs and baseline creatinine clearance were independent risk factors for renal failure. Neither PMB daily dose scaled by body weight nor total daily dose were associated with renal failure. In-hospital mortality was 60% (134 patients): 26% (57 patients) occurred during treatment and none during infusion. Our data suggest that high dose schemes have acceptable safety profile and could be further tested in clinical trials assessing strategies to improve patients' outcomes and minimize the emergence of PMB resistance.

Introduction

The “old” polymyxin antibiotics, colistin and polymyxin B (PMB), have been increasingly used against extensively-drug-resistant Gram-negative bacteria, notably against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* (1, 2). Although colistin – administered as an inactive pro-drug colistimethate – has been traditionally the most commonly used polymyxin worldwide, there has been an increasing interest in PMB in later years owing to some pharmacokinetics advantages over colistin, such as administration as the active compound and lower interindividual variability (3, 4).

The *free* (protein unbound) 24-hour area under the concentration curve ($fAUC_{24h}$) has been shown to drive antibacterial activity of polymyxins (5) and although the target $fAUC_{24h}$ associated with clinical outcomes has not be evaluated in humans, experimental thigh infection and hollow-fiber infection models have shown that a $fAUC_{24h}/MIC$ varying between 9-14 are associated with a 1- to 2-log decline in colony forming units load in 24 hours (6). However, this target may not be suitable for many other types of infections, such as intra-abdominal infections and, particularly, pneumonia. Additionally, this target is unlikely attained with usually recommended doses of PMB, especially when the MIC of polymyxin is at the current susceptibility breakpoint (2 mg/L) (7).

Some clinical studies with PMB have shown that higher doses, most within the upper limit of recommended range, have been associated with lower mortality (8-10). Despite this, unfavorable clinical outcomes rates are still considered unacceptably high (8-10). In addition, resistance to both polymyxins have been increasingly reported and *in vitro* studies have shown that emergence of resistance is relatively common even in isolates exposed to polymyxins concentrations similar to those expected *in vivo* after “adequate” dose administration of polymyxins (11-13). To counteract this occurrence, *in vitro* exposures to

very high concentrations of PMB, using distinct strategies such as administration of front loading dose or high doses in combination schemes, have been evaluated with promising results (14-17). However, toxicity of such regimes is largely unknown, particularly, that related to the infusion of high doses. In this study, we aimed to evaluate severe infusion-related adverse effects and renal failure with high doses of intravenous PMB.

RESULTS

A total of 244 patients were eligible for the study. Twenty-two were excluded because the prescribed PMB was not administered to the patients either because the antibiotic was changed or the patient had died before administration, resulting in 222 patients receiving very high-dose of PMB: ≥ 250 mg/day (n= 53, 23.8%), >3 mg/kg/day (n= 52, 23.4%) and both (n= 117, 52.7%). Only one patient received a second high-dose PMB treatment (not analysed). The characteristics of patients are described in Table 1.

Severe infusion-related adverse events. Two of 222 patients presented a severe infusion-related adverse event during PMB infusion, resulting in a crude incidence of 0.9% (95% Confidence Interval [CI], 0.2-3.2); one was classified as life-threatening and one classified as severe (crude incidence of each adverse event, 0.45%; 95% CI, 0.08-2.5). The life-threatening adverse effect occurred in an ICU patient (crude incidence among ICU patients, 0.67%; 95% CI, 0.12-3.7), a 40-years old male with cystic fibrosis who used 3.3 mg/kg/day of PMB and developed sudden thoracic pain, dyspnea and hypoxemia, in the fourth day of treatment. The severe adverse effect occurred in a non-ICU patient (crude incidence among non-ICU patients, 1.3%; 95% CI, 0.2-7.2), a 23-years old male with lymphoma exposed to 3.6 mg/kg/day of PMB, who presented perioral paresthesia, dizziness and dyspnea in the first day of treatment. There were four patients who presented mild to moderate neurotoxicity events

during infusion (overall crude incidence, 1.8%; 95% CI, 0.7-4.5); crude incidence among non-ICU patients, 5.4%; 95% CI, 2.1-13.1). Considering only patients not receiving sedatives, three patients presented mild to moderate neurotoxicity (crude incidence 3.9%; 95% CI, 1.3-10.8). One patient presented a moderate adverse event during treatment but not during infusion. The characteristics of patients with severe infusion-related and other neurotoxic adverse effect are described in Table 2.

Non-ICU patients who presented any neurotoxicity compared with patients who did not present, respectively, were older (mean age, 38 ± 17 and 57 ± 17 years, $p=0.044$), had similar mean weight (81 ± 35 and 72 ± 21 kg, $P=0.55$), received similar doses (mean dose scaled by weight, 4.2 ± 1.5 and 4 ± 1.2 mg/kg, $P=0.67$; median total dose, 297 mg/day, Interquartile Range [IQR], 264-412 and 272 mg/day, IQR, 203-300, $p=0.14$); had lower Charlson score (median, 1, IQR, 0-2 and 4, IQR, 2-6, $P=0.003$), higher median baseline creatinine clearance, 232 mL/min, IQR, 160-288 and 96 mL/min, IQR, 60-141, $P=0.01$), and there was no difference in the proportion of patients receiving loading doses (2 [33.3%] and 7 [10.3%], $P=0.15$). There was no significant difference between these patients regarding the other variables presented in table 1, including the concomitant use of other potentially neurotoxic drugs.

Nephrotoxicity. Renal failure was evaluated in 115 patients who received PMB for ≥ 48 h (107 patients were excluded from this analysis: 95 patients were under dialysis when PMB was initiated and 12 patients received < 48 h of PMB). A total of 54 (46.9%) patients developed any degree of AKI according to RIFLE criteria during PMB treatment categorized as follows: Risk, 15 (27.8%); Injury, 14 (25.9%); and Failure, 25 (46.3%). The incidence of failure was 21.7% (25 of the 115 of the evaluable cohort). The mean time from PMB

initiation to renal failure was 4 days (IQR, 3.5-6). Ten patients needed hemodialysis during PMB therapy. The bivariate analysis of risk factors for renal failure is shown in Table 3.

In multivariate analysis, vasoactive drug, other nephrotoxic drugs and baseline creatinine clearance were independent risk factors for failure (Table 4). Adding either PMB daily dose scaled by body weight or median total daily doses, with and without total body weight in the model, did not significantly change the final results.

Post-hoc analysis. Patients with creatinine clearance ≥ 90 ml/min presented increased risk of renal failure compared with patients with lower creatinine clearance values (30.4% [17/56] and 13.6% [8/59]; relative risk, 1.56; 95% Confidence Interval, 1.09-2.24 $P=0.04$).

Mortality. The in-hospital mortality, 30-day and mortality during treatment were 60.3% (134 of 222), 50.4% and 25.6% respectively. In the 115 patients eligible for AKI assessment, the overall in-hospital mortality was 53% (61 patients); in patients who developed AKI it was 57.4% (31 of 54) while it was 49.2% (30 of 61) in patients who had no AKI, $P= 0.45$. In-hospital mortality rates according to RIFLE categories among the 61 patients who presented any degree of AKI were: Risk, 8.2% (5 patients); Injury, 11.5% (7); and Failure 31.1% (19), $P=0.04$.

DISCUSSION

High-dose schemes of PMB have been evaluated in *in vitro* infection models to overcome the emergence of resistance to this antibiotic during exposure with promising results (14-17). Moreover, few observational studies have suggested that increased doses might be associated with improved clinical outcomes (8-10, 18). Nonetheless, the toxicity, particularly that related to the infusion of such high doses have not been addressed so far.

Our study assessed patients receiving high doses of PMB, defined as total daily dose ≥ 250 mg and/or a dose >3.0 mg/kg daily, and found a low incidence of severe infusion-

related adverse events in the entire cohort. In fact, there was only one life-threatening adverse event in an ICU patient, determining an incidence of 0.67% among these patients, and one severe adverse effect in a non-ICU patient, resulting in a bit higher incidence among patients outside ICU (1.3%). Although severe adverse events may be underestimated in sedated patients (as most patients admitted at ICU), we believe that very high-dose regimes showed an acceptable safety profile. Our findings support that such dosage strategy might be eventually addressed in prospective trials to evaluate its role in PMB resistance emergence, clinical and other microbiological outcomes. It must be noted, however, that owing to the retrospective design of the study, we could not reliably assess the duration of infusion of each dose. Thus, we could not characterize whether the severe adverse effects might be occasionally associated with shorter duration infusions. In fact, institutional policies recommend PMB infusions of one to four hours, but inadvertently administrations in a period shorter than one hour could not be fully ruled out.

Severe infusion-related adverse effects during PMB and colistin infusion have been anecdotally reported (19-23); however, the incidence of such effects had not been addressed before this study. So, we were also unable to determine whether the incidence might be higher in patients using higher doses or whether it may not be a dose-dependent adverse effect, because both the absence of other studies and the lack of a control group receiving “usual” doses in our study.

Other mild to moderate neurotoxic adverse events were found in other 5 patients (four during infusion), including perioral paresthesia, dizziness, peripheral neuropathy, lethargy and mental confusion. We also consider that the incidence may be considered relatively low, but we believe that it is likely also be underestimated owing to the retrospective design of the study. The occurrence of neurotoxicity with polymyxins has been reported in approximately 0 to 27% (21, 24, 25) of patients, with higher rates in older studies (21, 25, 26). However,

owing to the design of most of these studies, we postulate that these rates are likely underestimated as well. Notably, in contrast to what might be expected, the patients in our cohort who had neurotoxicity were relatively young, with a low Charlson score and better renal function. It might be argued that these patients probably present a better capacity to perceive the symptoms of neurotoxicity and this might explain such finding, but further investigation is needed. Furthermore, no patients with neurotoxicity had renal failure or were on hemodialysis.

An important finding of our study is that renal failure rates were neither impacted by dose scaled by total body weight nor by total daily dose, regardless the inclusion or not of total body weight in the multivariate model. In fact, overall AKI rates have been similar to the average rates of 40% found in previous studies with PMB (ranging from 20% to 60%) (27-34). The proportion of patients with renal failure in our study might be considered higher (46.3% of patients with AKI) than those described in previous reports, which presented an average proportion of approximately 22% (but widely ranging from 4% to 50%) (27-34), and the onset of failure may have occurred earlier (35). The number of patients requiring renal replacement therapy in our cohort may also be considered high, potentially indicating a higher risk for more severe kidney damage in patients receiving these high doses, although definitive conclusion requires a proper control group exposed to lower doses. Noteworthy, the mean/median doses in previous studies have been approximately 150 mg, while in our study the median daily dose was 268 mg. This observation is consistent with Rigatto *et al.* finding of lack of significantly increased risk for renal failure in 410 patients treated with PMB with total daily doses above 150 mg regardless of total body weight (35). In addition, it is noteworthy that patients with “fluctuating” renal function previously to PMB initiation were not evaluated for exclusion and this might have occasionally increased the AKI rates in our study.

Interestingly, patients with higher creatinine clearances (≥ 90 ml/min) presented an approximately 100% increased risk for developing renal failure. This finding is consistent with the increased tubular reabsorption that is expected in these patients, and this higher reabsorption likely results in a more extensive kidney damage (36).

The in-hospital mortality of the overall cohort was higher, but similar to previous studies, especially those from Brazil (10, 33, 35, 37-40). However, mortality during treatment was substantially lower than the in-hospital rate, a finding that might represent the severity of patient's conditions that would determine a high risk of death. Finally, among patients addressed for renal toxicity, those who developed renal failure presented a significantly higher proportion of in-hospital mortality. We believe that, although the renal failure itself has contributed for this higher mortality, it must be noted that patients who developed renal failure were significantly more frequently receiving vasoactive drugs at the beginning of PMB (64.0%) compared with those who did not develop (39.2%), $P=0.025$ (data not shown). So, reverse causality bias cannot be ruled out.

A strength of our study is that we used objective and standardized criteria for severe adverse effects, which will allow comparisons with future studies. Additionally, these doses of PMB have not been reported before, particularly with no dose adjustment for renal function. The major limitation has been acknowledged before, i.e. the possible underestimation of some neurotoxic adverse events, particularly in patients at ICU, although underreporting in medical records of such effects might also have occurred. However, we believe that severe infusion-related adverse reactions have been much less affected by both shortcomings, the retrospective design and potential for underreporting. We also could not evaluate the reasons for the prescription of these high dosage regimes. We believe that our patients might represent a sample of more severely ill patients in which physicians tend to prescribe higher doses owing to a possible higher severity of infections. Nevertheless, some

facts may at least partially explain the prescription of high doses of PMB in our cohort. First, the absence of dose capping recommendation. It means that in patients weighting just above 80 kg will receive 250mg if a dose of 3.0mg/kg/day was chosen by the physician. Second, there have been some observational studies from our group suggesting lower mortality rates with total PMB daily doses ≥ 200 mg/day (8, 41) and it is usual for many prescribers in our institutions to round up doses to better fit to the vials (50mg each). For example, 3.0mg/kg in a patient would totalize 225mg in a 75kg patient, or in a patient with 80kg, 240mg. These total doses are likely to be rounded up to 250mg. In contrast, patient with lower weight tend to receive more than 3.0mg/kg/day to reach a total dose near 200mg/day, owing to such observational data. Finally, there is a considerable number of isolates in Brazil (some data are published (42)) with an MIC at the polymyxin B/colistin breakpoint of 2mg/L. The proposed PK/PD target are unlikely attained with recommended doses for these MIC (5-7). These likely pushed the doses up in many Brazilian hospitals.

In conclusion, in this retrospective cohort patients treated with very high doses of intravenous PMB presented a relatively low incidence of severe infusion-related adverse effects and rates of AKI comparable to previous studies with “usual” doses, even though the rates of renal failure among patients with AKI may be considered higher than those reported in the majority of previous studies. Our data suggest that high dose schemes have similar overall safety profile of usual doses and could be further tested in clinical trials evaluating strategies to improve patients’ outcomes and minimize the emergence of PMB resistance.

PATIENTS AND METHODS

Study design, settings and participants. This was a retrospective cohort study performed at two tertiary-care teaching hospitals in Porto Alegre, Brazil. The study was approved by the ethical committees of each hospital. From January/2013 to December/2015, all patients who

received intravenous >3 mg/kg/day (or 30.000 IU /kg/day) of PMB or a total daily dose ≥ 250 mg (or 2.500.000 IU/day) – which were defined as “high-dose” regimes – were included in the study. For AKI analysis, patients under hemodialysis in the beginning of PMB therapy and those treated for less than 48 hours were excluded. Patients with “fluctuating” renal function previously to polymyxin B initiation were not evaluated for exclusion and this might have increased the AKI rates. We thank the referee for this insightful comment and acknowledged it in the discussion section. Doses were at the discretion of the attendant physician. Dose recommendations in each hospital ranges from 1.5-3.0mg/kg/day divided in two administrations every 12 hours. No dose capping in recommended. Only the first treatment with high-dose PMB was included.

Variables and definitions. The primary outcomes were severe infusion-related adverse event, which was classified as severe or medically significant, life-threatening or death according to Common Terminology Criteria for Adverse Criteria (43), and renal failure during treatment with PMB according to RIFLE criteria for acute kidney injury (AKI) (44). Secondary outcomes were either mild or moderate neurotoxic adverse events according the same criteria occurred during infusion; any neurotoxic event during PMB treatment but not during infusion; mortality during PMB treatment, and in-hospital and 30-day mortality.

The variables potentially associated with the primary outcomes are described as follow: demographics, actual body weight, Charlson score (45), estimated creatinine clearance according to Cockcroft-Gault equation, dialysis at the beginning of therapy (except for renal failure, when these patients were excluded), intensive care unit (ICU) admission at the time of PMB initiation, vasoactive drugs during treatment, site of infection (assigned according to attendant physician diagnosis), etiology of the infection (specific organisms that have grown from a culture of the site of infection and unknown when cultures yielded negative results or were not required by attendant physician), presence of bacteremia, concomitant antibiotics,

polymicrobial infections, length of hospital stay prior to PMB initiation, dialysis after the onset of PMB and PMB doses. Dosages were evaluated as average daily dose of PMB (sum of total daily dose each day divided by the number of days until the end of therapy or death) and daily dose scaled by total body weight.

Statistical analysis. All the statistical analysis was carried out using SPSS for windows, version 18.0. Bivariate analysis was performed separately for each of the variables. *P* values were calculated using the χ^2 or Fisher's exact test for categorical variables and the Student's *t*-test or the Wilcoxon rank-sum test for continuous variables. Covariates with a *P* value ≤ 0.2 were included in a Cox proportional hazards model in a forward stepwise regression. Variables were checked for confounding and collinearity. Variables with a *P* value ≤ 0.10 were maintained in the model. Proportional hazards assumption was graphically checked inspecting the log[-log(S)] plot. Tests for interactions were not performed. All tests were two-tailed and a *P* value ≤ 0.05 was considered significant.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by “*Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*” and “*Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS)*”. The funders had no role in study design, data collection and interpretation, or the decision to submit the work for publication.

A. P. Z. is a research fellow of the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Ministry of Science and Technology, Brazil. A. P. Z. has received honoraria for speaking engagements and consultancy from AstraZeneca, Cipla, MSD, Pfizer and United Pharmaceuticals. D. R. F. has given lectures and received research/educational grants from MSD, Pfizer, Gilead Sciences and United Medical.

References

1. **Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL.** 2007. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother* **60**:1206-1215.
2. **Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL.** 2006. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* **6**:589-601.
3. **Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, Mouton JW, Paterson DL, Tam VH, Theuretzbacher U, Tsuji BT, Turnidge JD.** Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *The Lancet Infectious Diseases* **15**:225-234.
4. **Nation RL, Velkov T, Li J.** 2014. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? *Clin Infect Dis* **59**:88-94.
5. **Tran TB, Velkov T, Nation RL, Forrest A, Tsuji BT, Bergen PJ, Li J.** 2016. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *Int J Antimicrob Agents* **48**:592-597.
6. **Cheah SE, Wang J, Nguyen VT, Turnidge JD, Li J, Nation RL.** 2015. New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. *J Antimicrob Chemother* **70**:3291-3297.
7. **Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, Boniatti MM, Dalarosa MG, Falci DR, Behle TF, Bordinhao RC, Wang J, Forrest A, Nation RL, Li J, Zavascki AP.** 2013. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clin Infect Dis* **57**:524-531.
8. **Rigatto MH, Falci DR, Lopes NT, Zavascki AP.** 2016. Clinical features and mortality of patients on renal replacement therapy receiving polymyxin B. *Int J Antimicrob Agents* **47**:146-150.

9. **Nelson BC, Eiras DP, Gomez-Simmonds A, Loo AS, Satlin MJ, Jenkins SG, Whittier S, Calfee DP, Furuya EY, Kubin CJ.** 2015. Clinical outcomes associated with polymyxin B dose in patients with bloodstream infections due to carbapenem-resistant Gram-negative rods. *Antimicrob Agents Chemother* **59**:7000-7006.
10. **Elias LS, Konzen D, Krebs JM, Zavascki AP.** 2010. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. *J Antimicrob Chemother* **65**:2231-2237.
11. **Poirel L, Jayol A, Nordmann P.** 2017. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clin Microbiol Rev* **30**:557-596.
12. **Giamarellou H.** 2016. Epidemiology of infections caused by polymyxin-resistant pathogens. *Int J Antimicrob Agents* **48**:614-621.
13. **Kaye KS, Pogue JM, Tran TB, Nation RL, Li J.** 2016. Agents of Last Resort: Polymyxin Resistance. *Infect Dis Clin North Am* **30**:391-414.
14. **Bulman ZP, Satlin MJ, Chen L, Kreiswirth BN, Shin BS, Walsh TJ, Holden PN, Forrest A, Nation RL, Li J, Tsuji BT.** 2017. New Polymyxin B Dosing Strategies To Fortify Old Allies in the War against *KPC-2-Producing Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* **61**: e02023-16.
15. **Lenhard JR, Bulitta JB, Connell TD, King-Lyons N, Landersdorfer CB, Cheah SE, Thamlikitkul V, Shin BS, Rao G, Holden PN, Walsh TJ, Forrest A, Nation RL, Li J, Tsuji BT.** 2017. High-intensity meropenem combinations with polymyxin B: new strategies to overcome carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* **72**:153-165.
16. **Rao GG, Ly NS, Bulitta JB, Soon RL, San Roman MD, Holden PN, Landersdorfer CB, Nation RL, Li J, Forrest A, Tsuji BT.** 2016. Polymyxin B in combination with doripenem against heteroresistant *Acinetobacter baumannii*: pharmacodynamics of new dosing strategies. *J Antimicrob Chemother* **71**:3148-3156.

17. **Tam VH, Schilling AN, Vo G, Kabbara S, Kwa AL, Wiederhold NP, Lewis RE.** 2005. Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* **49**:3624-3630.
18. **Trifi A, Abdellatif S, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Oueslati M, Mannai R, Bouzidi M, Ben Lakhal S.** 2016. Efficacy and Toxicity of High-Dose Colistin in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli Infections: A Comparative Study of a Matched Series. *Chemotherapy* **61**:190-196.
19. **Berie MB, King MS, Thomsen IP.** 2015. Polymyxin B infusion leading to cardiac arrest: a case report and literature review. *Infection* **43**:121-124.
20. **Wunsch H, Moitra VK, Patel M, Dzierba AL.** 2012. Polymyxin use associated with respiratory arrest. *Chest* **141**:515-517.
21. **Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE.** 1970. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med* **72**:857-868.
22. **Lindesmith LA, Baines RD, Jr., Bigelow DB, Petty TL.** 1968. Reversible respiratory paralysis associated with polymyxin therapy. *Ann Intern Med* **68**:318-327.
23. **Pohlmann G.** 1966. Respiratory arrest associated with intravenous administration of polymyxin B sulfate. *JAMA* **196**:181-183.
24. **Kelesidis T, Falagas ME.** 2015. The safety of polymyxin antibiotics. *Expert Opin Drug Saf* **14**:1687-1701.
25. **Fekety FR, Jr., Norman PS, Cluff LE.** 1962. The treatment of gram-negative bacillary infections with colistin. The toxicity and efficacy of large doses in forty-eight patients. *Ann Intern Med* **57**:214-229.
26. **Falagas ME, Kasiakou SK.** 2006. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* **10**:R27.

27. **Crass RL, Rutter WC, Burgess DR, Martin CA, Burgess DS.** 2017. Nephrotoxicity in Patients with or without Cystic Fibrosis Treated with Polymyxin B Compared to Colistin. *Antimicrob Agents Chemother* **61**: e02329-16.
28. **Osorio J, Barreto J, Samboni CF, Candelo LA, Alvarez LC, Benavidez S, Tellez RP, Santofimio D, Ramos JA, Gomez CA.** 2017. [Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B experience from 139 cases at a tertiary university hospital in Colombia]. *Rev Chilena Infectol* **34**:7-13.
29. **Soares DS, Reis ADF, Silva Junior GBD, Leite TT, Parente Filho SLA, Rocha CVO, Daher EF.** 2017. Polymyxin-B and vancomycin-associated acute kidney injury in critically ill patients. *Pathog Glob Health* **111**:137-142.
30. **Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigo-Neto LV, Levin AS, Carrilho CM, Tanita MT, Tuon FF, Cardoso DE, Lopes NT, Falci DR, Zavascki AP.** 2016. Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother* **60**:2443-2449.
31. **Dubrovskaya Y, Prasad N, Lee Y, Esaian D, Figueroa DA, Tam VH.** 2015. Risk factors for nephrotoxicity onset associated with polymyxin B therapy. *J Antimicrob Chemother* **70**:1903-1907.
32. **Phe K, Lee Y, McDanel PM, Prasad N, Yin T, Figueroa DA, Musick WL, Cottreau JM, Hu M, Tam VH.** 2014. In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy. *Antimicrob Agents Chemother* **58**:2740-2746.
33. **Tuon FF, Rigatto MH, Lopes CK, Kamei LK, Rocha JL, Zavascki AP.** 2014. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *Int J Antimicrob Agents* **43**:349-352.
34. **Kubin CJ, Ellman TM, Phadke V, Haynes LJ, Calfee DP, Yin MT.** 2012. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *J Infect* **65**:80-87.

35. **Rigatto MH, Behle TF, Falci DR, Freitas T, Lopes NT, Nunes M, Costa LW, Zavascki AP.** 2015. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* **70**:1552-1557.
36. **Zavascki AP, Nation RL.** 2017. Nephrotoxicity of Polymyxins: Is There Any Difference between Colistimethate and Polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother* **61**: e02319-16.
37. **Tuon FF, Graf ME, Merlini A, Rocha JL, Stallbaum S, Arend LN, Pecoit-Filho R.** 2017. Risk factors for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Braz J Infect Dis*;21(1):1-6
38. **de Oliveira MS, de Assis DB, Freire MP, Boas do Prado GV, Machado AS, Abdala E, Pierrotti LC, Mangini C, Campos L, Caiaffa Filho HH, Levin AS.** 2015. Treatment of *KPC-producing Enterobacteriaceae*: suboptimal efficacy of polymyxins. *Clin Microbiol Infect* **21**:179 e171-177.
39. **Rigatto MH, Ribeiro VB, Konzen D, Zavascki AP.** 2013. Comparison of polymyxin B with other antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*. *Infection* **41**:321-328.
40. **Kvitko CH, Rigatto MH, Moro AL, Zavascki AP.** 2011. Polymyxin B versus other antimicrobials for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* **66**:175-179.
41. **Elias LS, Konzen D, Krebs JM, Zavascki AP.** 2010. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. *J Antimicrob Chemother* **65**:2231-2237.
42. **Bartolleti F, Seco BM, Capuzzo Dos Santos C, Felipe CB, Lemo ME, Alves Tda S, Passadore LF, Mimica MJ, Sampaio SC, Zavascki AP, Sampaio JL.** 2016. Polymyxin B Resistance in *Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae*, Sao Paulo, Brazil. *Emerg Infect Dis* **22**:1849-1851.

43. **National Cancer Institute. 2009.** Common terminology criteria for adverse events, version 4.0. NIH publication 09-7473. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
44. **Lopes JA, Jorge S.** 2013. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J* **6**:8-14.
45. **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.** 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* **40**:373-383.

TABLE 1 Characteristics of patients of the entire cohort and according to intensive care unit status.

Variable	Total (n=222) ^a	ICU (n=148)	Non-ICU (n=74)
Female sex	96 (43.2)	68 (45.9)	28 (37.8)
Age, years	57±17	58±17	55±18
Weight, kg	75 (62-90)	80 (64-95)	69 (59-87)
Range	(32-190)	(32-190)	(33-151)
Hospital			
A	58 (26.1)	30 (20.3)	28 (37.8)
B	164 (73.9)	118 (79.7)	46 (62.2)
Comorbidities			
Diabetes	55 (24.8)	39 (26.3)	16 (21.6)
Congestive heart failure	49 (22.1)	34 (23.0)	15 (20.3)
Chronic Kidney Disease	43 (19.4)	29 (19.6)	14 (18.9)
Solid neoplasia	38 (17.1)	26 (17.6)	12 (16.2)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	32 (14.4)	23 (15.5)	9 (12.2)
Stroke	29 (13)	17 (11.5)	12 (16.2)
Leukemia/lymphoma	22 (9.9)	11 (7.4)	11 (14.7)
AIDS/HIV	22 (9.9)	12 (8.1)	10 (13.5)
Corticosteroids use	18 (8.1)	7 (4.7)	11 (14.9)
Transplant	9 (4.1)	4 (2.7)	5 (6.8)
Cirrhosis	4 (1.8)	4 (2.7)	0
Charlson comorbidity index	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)
PMB dose, mg/kg/day	3.61±0.97	3.41±0.75	4.02±1.2
Range	1.7 – 8.7	1.7 – 7.0	2.4 – 8.7
Loading dose	23 (10.4)	14(9.5)	9(12.2)
Changed dose during treatment	29 (13.1)	15(10.1)	14(18.9)
Total daily dose, mg	268 (240-300)	250 (244-300)	276 (219-300)
Range	114-475	164-475	114-450

Duration of treatment, days	7 (4-12)	7 (4-12)	7 (3-11)
Range	1 – 42	1 - 42	1 - 42
Site of infection			
Respiratory tract	123 (55.4)	90 (60.8)	33 (44.6)
Primary bloodstream	24 (10.8)	14 (9.5)	10 (13.5)
Sepsis without a defined primary site	24 (10.8)	18 (12.2)	6 (8.11)
Urinary tract	14 (6.3)	4 (2.7)	10 (13.5)
Intra-abdominal	13 (5.8)	9 (6.1)	4 (5.4)
Others (neutropenia, meningitis, endocarditis)	9 (4.1)	5 (3.3)	4 (5.4)
Skin and soft tissue	5 (2.3)	2 (1.35)	3 (4)
Microbiologically confirmed infection	136 (60)	87 (58.8)	49 (66.2)
Etiology			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	67 (30.1)	44 (29.8)	23 (31)
<i>Enterobacteriaceae</i>	50 (22.5)	32 (21.6)	18 (24.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (6.7)	7 (4.7)	8 (10.8)
Others	4 (1.8)	4 (2.7)	0
Unknown	86 (38.7)	61 (41.2)	25 (33.8)
Presence of bacteraemia	46 (20.7)	28 (18.9)	18 (24.3)
Concomitant antibiotic of study interest			
Aminoglycoside	41 (18.5)	24 (16.2)	17 (23)
Carbapenem	156 (70.3)	113 (76.3)	43 (58.1)
Cefepime	7 (3.1)	3 (2)	4 (5.4)
Amphotericin B	11 (5.0)	7 (4.7)	4 (5.4)
Isoniazid	2 (0.9)	1 (0.7)	1 (1.3)
Other potentially drugs of interest			
Sedatives	145 (65.3)	119 (80.4)	26 (35.1)
Vasoactive drugs	137 (61.7)	114 (77.1)	23 (31.1)
Neuromuscular block	26 (11.7)	23 (15.5)	3 (4.1)
Chemotherapy	1 (0.4)	1 (0.7)	0

Anti-seizure	19 (8.5)	7 (4.7)	12 (16.2)
Creatinine at day 1 of PMB, mg/dL	0.91 (0.54-1.39)	1 (0.61-1.56)	0.75 (0.42-1.36)
Estimated creatinine clearance	91 (53-142)	85 (50-139)	96 (62-147)
Hemodialysis before PMB treatment	95 (42.8)	87 (58.8)	8 (10.8)
In-hospital mortality	134 (60.3)	106 (71.6)	28 (37.8)
30-day mortality	112 (50.4)	87 (58.8)	25 (33.8)
During treatment	57 (25.6)	45 (30.4)	12 (16.2)
Infusion	0 (0)		

ICU, Intensive Care Unit; PMB, polymyxin B.

^a Data are presented as n (%), mean \pm SD or median (IQR).

TABLE 2 Description of severe infusion-related adverse effects and other neurotoxic events

Patient	Age, years	Gender	Weight, kg	Charlson Score	Comorbidities	Site of Infection	Loading dose	PMB dose (mg/kg/day)	Total daily dose (mg)	Adverse Effect	CAE grade	Day of occurrence of the adverse effect	Total Treatment duration	Other drugs	In hospital mortality
1	38	F	71	2	Acute Leukemia	Primary bloodstream	Yes (2.4 mg/kg)	4.2	294	- Perioral paresthesia - Oculomotor nerve disorder and Peripheral sensory and motor neuropathy	1- Mild symptoms 2 -Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	2° 4°	7	None	Yes (day 59 after first dose of PMB)
2	71	F	151	2	Congestive heart failure COPD CKD stages 2	Intra-abdominal	No	3.0	450	- Perioral paresthesia	1 - Mild symptoms	3°	9	Meropenem	No
3	37	M	70	0	None	Pneumonia	No	5.7	400	- Paresthesia and lethargy	1 - Mild symptoms; reduced alertness and awareness	1°	5	Piperacillin-tazobactam	No
4	23	M	74	2	Lymphoma	Sepsis without a defined primary site	No	3.6	270	- Perioral paresthesia, dizziness - Dyspnea	1 - Mild symptoms 3 -Severe, Shortness of breath at rest; limiting self care ADL	1°	2	Meropenem	No

5 (Patient at ICU)	40	M	60	1	Cystic fibrosis	Pneumonia	No	3.3	200	- Non-cardiac chest pain - dyspnea - Hypoxemia	2- Moderate pain; limiting instrumental ADL 3- Decreased oxygen saturation at rest 4- Life-threatening	4°	14	Amikacin	No
6	34	F	57	0	None	Intra-abdominal and Primary bloodstream	No	5.6	300	- Dizziness and confusion	1- Mild disorientation	1°	9	Ceftazidime	No
7 (Not infusion- related)	28	M	66	0	Cystic fibrosis	Pneumonia	Yes (2.27 mg/kg)	3.4	246	- Peripheral sensory and motor neuropathy and paresthesia	2 -Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	1°	14	Cefepime and Vancomycin	No

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Criteria; PMB, polymyxin B; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CKD, Chronic Kidney Disease; ADL, Activities of Daily Living, ICU, intensive care unit; F, female; M, male

TABLE 3 Risk Factors for Renal Failure

Variable	Total cohort,		Renal Failure		<i>P</i>
	n=115 ^a	Yes (n=25)	No (n=90)		
Female sex	49 (42.6)	14 (56)	35 (38.9)	0.12	
Age, years	57±17	55±16	57±18	0.51	
Weight, kg	71 (60-90)	73 (65-90)	70 (60-90)	0.66	
PMB dose (mg/kg/day)	3.5 (3.1-4.2)	3.61 (3.2-4)	3.5 (3.1-4.3)	0.74	
Total daily dose (mg)	271 (246-300)	283 (200-300)	270 (249-300)	0.68	
ICU patients	54 (46.9)	14 (56)	40 (44.4)	0.30	
Duration of treatment	8 (5-12)	10 (6-14.5)	7 (4-11)	0.06	
Presence of bacteremia	22 (19.1)	3 (12)	19 (21.1)	0.39	
Charlson co-morbidity index	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)	0.98	
Vasoactive drug	50 (43.5)	16 (64)	34 (37.8)	0.02	
PMB alone	10 (8.6)	0	10 (11.1)	0.11	
Other nephrotoxic drugs ^b	61 (53)	18 (72)	43 (47.8)	0.04	
Creatinine (day 1), mg/dL	0.87 (0.56-1.35)	0.74 (0.51-0.97)	0.91 (0.59-1.55)	0.04	
Creatinine Clearance (day 1), mL/min	88 (50-143)	129 (71-175)	80 (49-136)	0.02	

ICU, Intensive Care Unit; PMB, polymyxin B.

^a Data are presented as n (%), mean±SD or median (IQR).

^b Vancomycin (n=51), aminoglycosides (n= 21) and, amphotericin B (n= 5)

TABLE 4 Cox proportional hazards regression models for renal failure.

Variable	Final model		Alternative model 1		Alternative model 2		Alternative model 3	
	HR (95%CI)	<i>P</i>	HR (95%CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>
Other nephrotoxic drug ^a	2.50 (1.02-6.14)	0.046	2.50 (1.01-6.22)	0.048	2.31 (0.95-5.65)	0.065	2.47 (0.99-6.19)	0.053
Vasoactive drug	2.75 (1.17-6.43)	0.020	2.75 (1.17-6.44)	0.020	2.82 (1.20-6.63)	0.018	1.78 (1.18-6.57)	0.019
Baseline creatinine clearance	1.01 (1.00-1.01)	0.035	1.01 (1.00-1.01)	0.035	1.01 (1.00-1.01)	0.030	1.01 (1.00-1.01)	0.034
PMB dose (mg/kg/day)	0.78 (0.49-1.27)	0.324	0.78 (0.43-1.41)	0.422	-	-	-	-
Total daily dose (mg)	-	-	-	-	1.00 (0.99-1.01)	0.986	0.99 (0.99-1.01)	0.792
Weight (kg)	-	-	1.00 (0.98-1.02)	0.999	-	-	1.01 (0.98-1.03)	0.485

PMB, polymyxin B; HR, hazard Ratio; CI, Confidence Interval; -, not included or not performed.

^a Vancomycin, aminoglycosides and, amphotericin B.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Esse trabalho mostrou uma baixa incidência de eventos adversos agudos relacionados a infusão de altas doses de polimixina B, além de identificar taxas de AKI semelhantes a estudos prévios com doses padrão. Enquanto novos antimicrobianos para o tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas não estiverem disponíveis comercialmente, a expectativa é que as polimixinas continuem sendo largamente usadas no mundo; logo, o uso destes produtos necessita ser otimizado e as estratégias de tratamento continuamente melhoradas.

As doses usualmente prescritas são muitas vezes baseadas em dados antigos e não no conhecimento mais recente de PK/PD das polimixinas. A possibilidade de usar altas doses de polimixina B, especialmente nos pacientes com infecções por bactérias gram negativo com MIC>2mg/dl, otimizando PK/PD, poderá ser um recurso importante para evitar crescimento bacteriano e a emergência de resistência e assim melhorar os desfechos clínicos dos pacientes. (11, 33) Há necessidade de estudos controlados, randomizados com o objetivo de comparar altas doses com doses usuais de polimixina B. A nefrotoxicidade continua sendo um obstáculo importante para o uso de altas doses de polimixina B em contextos clínicos. Um contraponto a essa preocupação foi que os dados obtidos nesse estudo não mostraram aumento significativo das taxas de nefrotoxicidade em relação a estudos prévios, corroborando com estudo de Rigatto e colaboradores que identificou maior risco de nefrotoxicidade com doses entre 150-199mg de polimixina B, sem aumento significativo com doses maiores- sugerindo uma dose máxima de tolerância renal. (19) A outra preocupação, em relação a neurotoxicidade, um fenômeno ainda não completamente explorado na literatura, pode ter sido parcialmente resolvida com os dados levantados nesse trabalho; não houve aumento de complicações neurológicas em pacientes utilizando as doses mais altas, ainda que essa avaliação possa ter sido prejudicada em função do uso de sedativos em alguns pacientes.

Dessa forma, o estudo trouxe importantes contribuições científicas, já que com a baixa incidência de eventos adversos relacionados com a infusão, permite uma melhor otimização do uso da polimixina B e torna factível e segura a realização de estudos clínicos prospectivos. Abre-se a possibilidade da condução de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de comparar estratégias de tratamento em pacientes acometidos por infecções graves por bacilos Gram-negativos XDR, buscando melhorar os desfechos clínicos e minimizar a emergência de bactérias resistentes a PMB, com o uso de regimes de altas doses de polimixina B.

9. ANEXO

FICHA DE COLETA

QUESTIONÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES QUE RECEBERAM > 3MG/KG/DIA OU >250MG/DIA DE POLIMIXINA B

CODIGO:							
PRONTUÁRIO:							
PACIENTE HOSPITALIZADO HCPA: () SIM () NÃO							
PACIENTE HOSPITALIZADO GHC: () SIM () NÃO							
IDADE (ANOS) :				SEXO:			
				() FEMININO			
				() MASCULINO			
DATA ADMISSÃO HOSPITAL:							
DATA INÍCIO POLIMIXINA (DIA/MÊS/ANO):							
PESO DO PACIENTE (54):							
DOSES ADMINISTRADAS DE POLIMIXINA B E TEMPO DE INFUSÃO:							
DIAS	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
DOSE							
TEMPO							
DIAS	8°	9°	10°	11°	12°	13°	14°
DOSE							
TEMPO							
DATA INICIO DO USO POLIMIXINA B:							
DATA DO FIM DO USO POLIMIXINA B:							
LOCAL DA INFUSÃO DO FÁRMACO			ENFERMARIA:		UTI:	EMERG:	
			() SIM		() SIM	() SIM	

	() NÃO	() NÃO	() NÃO
TEMPO DE INFUSÃO DO FÁRMACO			
SÍTIO DA INFECÇÃO EM TRATAMENTO COM POLIMIXINA B			
PNEUMONIA () SIM () NÃO		ITU () SIM () NÃO	
BACTEREMIA SEM FOCO () SIM () NÃO		ENDOCARDITE () SIM () NÃO	
INFECÇÃO INTRA-ABDOMINAL () SIM () NÃO		INFECÇÃO SNC () SIM () NÃO	
OUTROS:			
BACTÉRIA ISOLADA QUE GUIOU O USO DA POLIMIXINA B			
() TRATAMENTO EMPÍRICO - NÃO FOI ISOLADO NENHUMA BACTÉRIA			
() ACINETOBACTER			
() KLEBSIELA			
() PSEUDOMONAS			
() E. COLI			
() ENTEROBACTER			
() OUTRAS – QUAL _____			
COMORBIDADES			
NEUROLÓGICAS: () EPILEPSIA () POLINEUROPATIA () AVE () OUTRAS			
CARDIOVASCULARES: () ICC () C. ISQUEMICA () HAS () OUTRAS			
INFECTOLÓGICAS: () HIV () HEPATITES () OUTRAS			
TGI: () CIRROSE () ULCERA PÉPTICA () OUTRAS			
HEMATOLÓGICAS: () ANEMIA () LEUCEMIA () LINFOMA () OUTRAS			
ONCOLOGIAS (Qual?):			
RESPIRATÓRIA: () DPOC/ASMA () OUTRAS			
Descreva outras não citadas:			
MEDICAÇÕES EM USO			
ANTIBIÓTICOS (DESCREVA):			
ANTICONVULSIVANTE (DESCREVA):			
VASOCONSTRITORES (DESCREVA):			
QUIMIOTERÁPICOS (DESCREVA):			

SEDATIVOS (DESCREVA):							
BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR:							
EVENTOS ADVERSOS							
RELACIONADO COM INFUSÃO: () SIM () NÃO							
QUAL?							
RELACIONADO COM PERÍODO DE USO:							
EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A NEFROTOXICIDADE							
Creatinina basal:							
Ureia basal:							
DIA	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
CR							
UR							
DIURESE							
DIA	8°	9°	10°	11°	12°	13°	14°
CR							
UR							
DIURESE							
RECEBEU SUPORTE DIALÍTICO:							
() SIM				() PRÉ USO POLIMIXINA			
() NÃO				() DURANTE USO POLIMIXINA			
SUPORTE DIALÍTICO:				() HEMODIÁLISE INTERMITENTE			
				() HEMODIÁLISE CONTINUA			
EVENTOS ADVERSOS NEUROTOXICIDADE				SIM		NÃO	
Ataxia							
Dificuldade de acordar							
Desordens extra-piramidais							
Nistagmo							
Desordens nervo óculo-motor							
Parestesia							
Neuropatia sensorial e motora periférica							
Convulsão							

Apneia		
Insuficiência Respiratória		
Bradycardia		
Hipotensão		
Taquicardias		
Fibrilação Atrial		
Fibrilação Ventricular		
ÓBITO (período em que estava recebendo Polimixina) () SIM () NÃO		
Óbito durante a infusão () SIM () NÃO		
Quantos dias após início da Polimixina foi o óbito:		