

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

Comparação entre colistina e polimixina B no tratamento de infecções de corrente sanguínea causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e Complexo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* resistentes aos carbapenêmicos

REBECA CARVALHO LACERDA GARCIA

Porto Alegre

2023

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

Comparação entre colistina e polimixina B no tratamento de infecções de corrente sanguínea causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Complexo Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* resistentes aos carbapenêmicos

REBECA CARVALHO LACERDA GARCIA

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria Helena Pitombeira Rigatto

Dissertação de Mestrado submetido ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Área de Concentração: Clínica Médica; Linha de Pesquisa: Infectologia; como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre.

Porto Alegre

2023

AGRADECIMENTOS

A conquista da realização desse projeto apenas foi possível com a contribuição de familiares, amigos e colegas que se dedicaram e acreditaram no meu potencial.

Agradeço ao Rodrigo, que além de co-autor do artigo fruto desse trabalho, é meu parceiro de vida e companheiro de profissão, que me acompanha desde a graduação. Teu afeto, carinho e confiança foi fundamental para a construção da profissional que sou hoje.

Agradeço aos meus pais, Célia e Hélio, por toda a confiança depositada em mim; além de todo o esforço e dedicação depositados na minha educação.

Agradeço à Ester, irmã amada, que além de todo o apoio emocional e carinho, contribuiu de forma importante na coleta e construção do banco de dados, se disponibilizando a me ajudar mesmo à distância na construção desse projeto.

Agradeço a disponibilidade e parceria da Andrea Souza, microbiologista do Hospital São Lucas da PUCRS, que além de me auxiliar na obtenção de dados, se transformou em uma amiga, parceira de profissão.

Agradeço à Beatriz Arns, inicialmente colega de disciplinas do mestrado, que se transformou em uma amiga, que me acompanhou e apoiou durante diversas disciplinas, atividades curriculares e construção dessa dissertação.

Por fim, agradeço especialmente à minha orientadora, Professora Maria Helena Rigatto, por toda a confiança depositada, parceria, disponibilidade incansável para ensinar e acompanhar meu crescimento e aprendizado nessa trajetória.

RESUMO

Introdução: Infecções de corrente sanguínea (ICS) por *Complexo Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos são condições com alta morbimortalidade, especialmente em países em desenvolvimento. Limitadas opções terapêuticas estão disponíveis para essas infecções, sendo as polimixinas ainda terapia de escolha em muitos casos, apesar de seu potencial de toxicidade. Esse estudo busca avaliar o impacto em mortalidade, cura microbiológica e nefrotoxicidade em ICS causadas por *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, comparando o tratamento com polimixina B e colistina.

Métodos: Conduzimos uma coorte retrospectiva de 2014 a 2021 em dois hospitais universitários em Porto Alegre, Brasil. Incluímos pacientes com idade ≥ 18 anos, com ICS por *A. baumannii* ou *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos tratados com polimixinas por mais de 48 horas. Excluímos pacientes com infecção polimicrobiana, óbito em de 48 horas, episódio de ICS pela mesma bactéria nos últimos 30 dias e bactérias resistentes às polimixinas. Avaliamos variáveis demográficas, comorbidades, sítio primário de infecção, gravidade da doença e terapia utilizada. Fizemos uma análise univariada comparando os grupos de terapia com polimixina B versus colistina e avaliamos os fatores de risco para mortalidade. Variáveis com $P < 0,20$ foram incluídas em uma análise de regressão de Cox, sendo o desfecho principal a mortalidade em 30 dias, foram retidas no modelo se $P < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos 259 episódios de ICS, 78,8% causados por *A. baumannii* e 21,2% por *P. aeruginosa*. A polimixina B não apresentou impacto significativo na mortalidade em 30 dias quando comparada ao tratamento com colistina (aHR 0,82, IC 95% 0,52-1,30, $P=0,40$), quando ajustada para COVID-19 ($P=0,05$), Pitt score ($P<0,01$), Charlson ($p<0,001$) e tempo para iniciar terapia antimicrobiana ($P=0,02$). Os resultados foram mantidos nos subgrupos de ISC causadas por *A. baumannii* ($P=0,74$), *P. aeruginosa* ($P=0,15$) e pacientes em terapia intensiva ($P=0,30$).

Conclusão: A terapia antimicrobiana com polimixina B ou colistina não teve impacto na mortalidade em 30 dias em pacientes com ICS por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* resistente a carbapenêmicos.

Palavras chaves: infecção de corrente sanguínea, *Pseudomonas aeruginosa*, *Complexo Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, polimixina B, colistina.

ABSTRACT

Introduction: Bloodstream infections (BSI) by *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex and *Pseudomonas aeruginosa* resistant to carbapenems are conditions with high morbidity and mortality, especially in developing countries. Few therapeutic options are available for these infections, and polymyxins are still the therapy of choice in most cases, despite their potential toxicity. This study seeks to evaluate the impact on mortality, microbiological cure and nephrotoxicity in BSI caused by carbapenem-resistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii*, comparing treatment with polymyxin B and colistin.

Methods: We conducted a retrospective cohort from 2014 to 2021 in two teaching hospitals in Porto Alegre, Brazil. We included patients aged ≥ 18 years with bloodstream infection by *A. baumannii* or *P. aeruginosa* resistant to carbapenems treated with polymyxin B or colistin for more than 48 hours. We excluded patients with polymicrobial infection, death within 48 hours of treatment, episode of BSI by the same bacteria in the last 30 days and bacteria resistant to polymyxins. We evaluated demographic variables, comorbidities, primary site of infection, disease severity and therapy used. We performed a univariate analysis comparing the polymyxin B versus colistin therapy groups and assessed risk factors for mortality. Variables with $P < 0.20$ were included in a Cox regression, with the primary outcome being 30-day mortality, analysis and were retained in the model if $P < 0.05$.

Results: We included 260 BSI episodes, 78.8% caused by *A. baumannii* and 21.2% by *P. aeruginosa*. Polymyxin B did not show statistically significant impact on mortality when compared to colistin treatment (aHR 0.82, 95%CI 0.52-1.30, $P=0.40$), when adjusted for COVID-19 comorbidity ($P=0.05$), Pitt score ($P<0.01$), Charlson Comorbidity Index score ($P<0.001$) and time to start susceptible antimicrobial therapy ($P=0.02$). Results were maintained in the subgroups of BSI caused by *A. baumannii* ($p = 0.74$), *P. aeruginosa* ($p = 0.30$) and critical care patients ($P=0.30$).

Conclusion: The antimicrobial therapy with polymyxin B ou colistin did not impact 30-day mortality in patients with BSI caused by *A. baumannii* or *P. aeruginosa* carbapenem-resistant.

Key words: bloodstream infection, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex, Polymyxin B, Colistin.

LISTA DE FIGURAS

Dissertação

Figura 1 - Estratégia de busca para revisão da literatura

Figura 2 - Marco conceitual

Artigo

Figure 1. Study participant selection flowchart

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

A. baumannii - *Acinetobacter baumannii*

aHR – adjusted hazard ratio

AKI - Acute kidney injury

AUC - área sob a curva

BGN – bacilos gram-negativos

BrCAST - Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos

BSI - Bloodstream infection

C. Acinetobacter baumannii-calcoaceticus - *Complexo Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*

CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CBA - atividade base de colistina

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute

CMS - colistimetato de sódio

CVC – cateter venoso central

et. al – e outros

HIV – vírus da imunodeficiência humana

HR – hazard ratio

IC 95% – intervalo de confiança de 95%

ICS - infecção de corrente sanguínea

ICU – intensive care unit

IIA - infecção intra-abdominal

IL-6 - interleucina 6

IMP - Imipenemase

IQR – Amplitude interquartil

ITU - infecção do trato urinário

K. pneumoniae - Klebsiella pneumoniae

KPC - *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase

MALDI-TOF - Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time Of Flight

MIC - concentração inibitória mínima

MesH - Medical Subject Headings

MDR – multidroga resistente

MDRD - Modification of Diet in Renal Disease Study Group

mg/dL - miligrama por decilitro

mg/dia - miligrama por dia

mg/L - miligramas por litro

mL/min - mililitros por minuto

NDM - New Delhi metalobetalactamase

OMS - Organização Mundial de Saúde

OR – odds ratio

P. aeruginosa - Pseudomonas aeruginosa

PAV - pneumonia associada à ventilação mecânica

PK/PD - farmacocinética/farmacodinâmica

PNM-RAS - pneumonia relacionada à assistência à saúde

RD – risk difference

RIFLE - Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage

RR - risco relativo

SENTRY - Antimicrobial Surveillance Program

SD – standard deviation

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

spp. – espécies

TNF-alfa - fator de necrose tumoral alfa

TSR - terapia de substituição renal

UI - unidades internacionais

UTI – Unidade de terapia intensiva

VIM - Verona Imipenemase

LISTA DE TABELAS

Dissertação

Tabela 1. Descritores utilizados na estratégia de busca para revisão da literatura

Tabela 2. Estratégias de busca para revisão da literatura

Tabela 3. Novas medicações para infecções por gram-negativos multirresistentes

Artigo

Table 1. Cohort characteristics and univariate analysis of baseline variables according to antimicrobial therapy in patients with *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex bloodstream infections

Table 2. Multivariate analysis for 30-day and in-hospital mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex bloodstream infections

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 Estratégia de busca	14
2.2 Infecções de corrente sanguínea por bacilos gram-negativos.....	17
2.3 Infecções de corrente sanguínea por bacilos gram-negativos não-fermentadores.....	19
2.4 Tratamento de ICS causadas <i>P. aeruginosa</i> e <i>A. baumannii</i> MDR.....	20
2.5 Polimixinas e suas particularidades	24
2.6 Polimixinas e efeitos adversos	26
2.7 Comparação de eficácia e mortalidade entre colistina e polimixina B.....	28
3. MARCO CONCEITUAL.....	30
4. JUSTIFICATIVA.....	31
5. OBJETIVOS.....	32
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
7. ARTIGO.....	38
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	40
10. ANEXOS E/OU APÊNDICES.....	41
10.1 STROBE Statement Checklist	41

1. INTRODUÇÃO

Infecções por bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos são uma preocupação mundial, cursando com alta morbidade, mortalidade e custos relacionados à saúde. (1,2) Especialmente em países subdesenvolvidos, essas infecções têm apresentado incidência elevada, tornando-se prioritárias no desenvolvimento de novas pesquisas. (1–3)

Acinetobacter baumannii-calcoaceticus Complex e *Pseudomonas aeruginosa* são bactérias gram-negativas não fermentadoras, frequentemente associadas a infecções nosocomiais graves, podendo acometer qualquer órgão ou sistema, sendo o sítio pulmonar o foco infeccioso mais comum. Ambas estão associadas com alta mortalidade, principalmente em infecções causadas por cepas resistentes a múltiplas drogas. (4,5)

As polimixinas (polimixina B e colistina) são antimicrobianos que re-emergiram como alternativa de resgate no tratamento de pacientes com infecções por bactérias resistentes aos carbapenêmicos. Ambas possuem mecanismo de ação similar, apesar de diferenças em sua composição química e farmacocinética. (4)

Enquanto a colistina é administrada como colistimetato de sódio (CMS), uma pró-droga inativa, a polimixina B é administrada na sua forma ativa de sulfato de polimixina B. O CMS é excretado principalmente no sistema renal, sendo que a dose recomendada de administração da droga é variável conforme a taxa de filtração glomerular dos pacientes, enquanto a polimixina B é excretada principalmente por vias não-renais e sem influência da função renal em dose. (6–8)

Diferentemente de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, para as quais já existem novas opções terapêuticas, para bactérias não-fermentadoras as drogas novas disponíveis como o cefiderocol ainda não foram aprovadas/disponibilizadas para uso no Brasil e em grande parte dos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. (9) Além disso, restrições quanto ao custo destas drogas podem limitar o seu uso. Nesse contexto, o uso de polimixinas ainda é muito necessário. (4)

Apesar de diversos estudos avaliando toxicidade e farmacocinética das polimixinas, poucos estudos compararam adequadamente a eficácia e impacto em mortalidade entre as polimixinas. Até o momento, a maioria não foi delineada para avaliar mortalidade e muitos não selecionaram participantes com infecções microbiologicamente confirmadas e com concentração inibitória mínima (MIC) disponível. Além do mais, não existem estudos

comparando polimixina B e colistina avaliando exclusivamente infecções de corrente sanguínea.

Esse estudo objetiva comparar o tratamento com polimixina B ou colistina avaliando mortalidade e cura microbiológica em infecções de corrente sanguínea causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Complexo Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* resistentes aos carbapenêmicos. Como objetivos secundários, serão avaliados a ocorrência de nefrotoxicidade e efetividade de terapia combinada em comparação com monoterapia com polimixinas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégia de busca

A revisão da literatura foi realizada através de pesquisa na base de dados Pubmed. Os artigos passaram por triagem através de leitura dos resumos para definir a relevância para o tema em estudo. Além dos artigos selecionados através da busca, foram também avaliados aqueles apresentados como referências dos mesmos. Embasados no mnemônico PICO, a busca foi realizada com os seguintes termos MesH e termos livres.

Tabela 1. Descritores utilizados na estratégia de busca para revisão da literatura

PICO	Nº	Conceito	Terminologia MesH	Termos livres
População	#1	Bloodstream infections Bacteremia	Sepsis[mh] Bacteremia[mh]	Blood Poison*[tw] Bloodstream Infection*[tw] Pyemia*[tw] Pyemia*[tw] Pyohemia*[tw] Septicemia*[tw]
	#2	<i>Pseudomonas</i> sp.	<i>Pseudomonas</i> infections[mh] <i>Pseudomonas</i> [mh]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infection*[tw] <i>Chryseomonas</i> *[tw] <i>Flavimonas</i> *[tw]
	#3	<i>Acinetobacter</i> sp.	<i>Acinetobacter</i> [mh] <i>Acinetobacter</i> infections[mh] <i>Acinetobacter baumannii</i> [mh] <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> [mh]	<i>Mimae</i> *[tw] <i>Herellea</i> *[tw] <i>Bacterium anitratum</i> *[tw]
	#4	Carbapenem-resistant	Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae[mh]	Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*[tw]

			Drug Resistance, Multiple[mh] beta-Lactam Resistance[mh]	Multi-Drug Resistance*[tw] Multidrug Resistance*[tw] Antibiotic Resistance*[tw] beta-Lactamase Resistan*[tw]
Intervenção	#5	Polymyxin B	Polymyxin B[mh]	Totazina*[tw] Aerosporin*[tw] Polymyxin B Sulfate*[tw]
Controle	#6	Colistin	Colistin[mh]	Colimycin*[tw] Colisticin*[tw] Colistin Sulfate*[tw] Coly-Mycin*[tw] Polymyxin E*[tw]
Desfecho	#7	Treatment outcome	Treatment outcome[mh]	Effectiveness*[tw] Efficacy*[tw] Patient-Relevant Outcome*[tw] Rehabilitation Outcome*[TW])

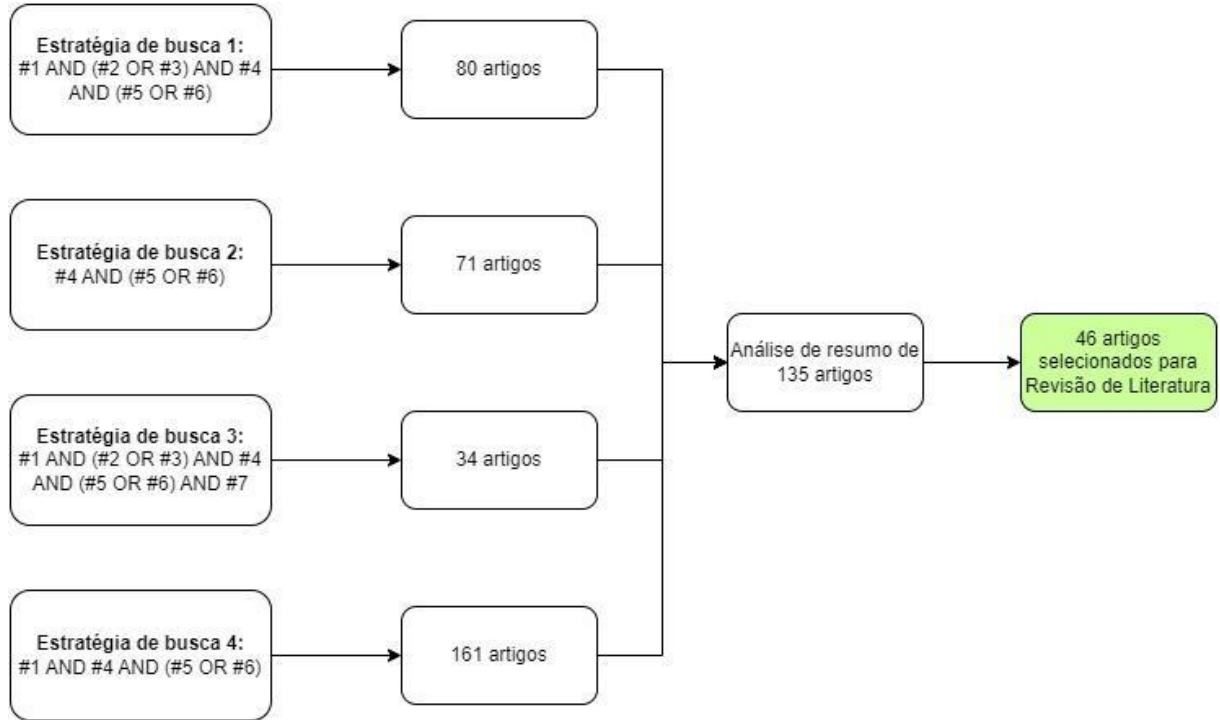
A partir dos descritores definidos foram realizadas quatro combinações de estratégias de buscas, sendo a última pesquisa realizada no dia 07 de Fevereiro de 2023.

Tabela 2. Estratégias de busca para revisão da literatura

Nº	Estratégia	Resultados
1	#1 AND (#2 OR #3) AND #4 AND (#5 OR #6)	80 artigos
2	#4 AND (#5 OR #6)	71 artigos
3	#1 AND (#2 OR #3) AND #4 AND (#5 OR #6) AND #7	34 artigos
4	#1 AND #4 AND (#5 OR #6)	161 artigos

Ao combinar os artigos encontrados nessas estratégias, ao total foram avaliados os resumos de 135 artigos. Destes, 46 foram selecionados para revisão da literatura.

Figura 1. Estratégias de busca para revisão da literatura



2.2 Infecções de corrente sanguínea por bacilos gram-negativos

Define-se infecção de corrente sanguínea (ICS) como a presença de microrganismos patogênicos no sangue associado a alterações clínicas, laboratoriais, hemodinâmicas e frequentemente à sepse. As ICS são consideradas um grave problema de saúde pública, com elevado risco de mortalidade (em geral, em torno de 27%, quando causadas por bacilos gram-negativos). Pode ser classificada como primária - na ausência de um foco evidente; ou secundária - através da disseminação de uma infecção de outro sítio (exemplo: pulmonar, urinário ou através de dispositivos invasivos). (2)

A apresentação clínica da bacteremia mais comum é a febre, porém, pode ser assintomática. Frequentemente pode desencadear sepse, definida como uma disfunção orgânica ameaçadora da vida, decorrente de uma desregulação da resposta imunológica do hospedeiro frente à infecção. A sepse pode resultar em disfunção orgânica permanente e está associada com elevada mortalidade. Além disso, a infecção de corrente sanguínea está associada a um prolongamento das internações hospitalares em cerca de 20 dias, enquanto as hospitalizações por sepse são 75% mais longas que internações por outras causas. (2)

A ICS pode ser de origem comunitária ou relacionada à assistência à saúde. Define-se ICS comunitária aquela que ocorre em menos de 48 horas da admissão, em pacientes sem histórico de internação hospitalar recente ou cuidados invasivos ambulatoriais e/ou domiciliares, tais como diálise, infusão de medicamentos e centros de quimioterapia. A ICS é considerada relacionada à assistência à saúde quando ocorre após 48 horas de internação hospitalar e em pacientes recebendo cuidados invasivos de assistência em saúde a nível ambulatorial e/ou domiciliar nos últimos 28 dias antes do episódio. Os principais fatores de risco para infecções de corrente sanguínea relacionadas à assistência à saúde são o uso de acesso venoso, cateterização urinária e outros dispositivos invasivos, procedimentos invasivos, neutropenia com contagem inferior a 500 células/ μ L, terapia antimicrobiana nos últimos 28 dias e admissão hospitalar nos últimos 28 dias. (10)

Nos últimos 20 anos, ocorreu um aumento global da incidência de infecções de corrente sanguínea por bacilos gram-negativos (BGN). Entre 1997 e 2013, as bacteremias por gram-negativos aumentaram de 33% para 43%. A *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *P. aeruginosa* são responsáveis por 72% de todos os casos de infecções de corrente sanguínea por BGN. Essas infecções estão associadas a um elevado risco de sepse e mortalidade. (11)

Das infecções de corrente sanguínea por gram-negativos, cerca de 6-27% são causadas por *Escherichia coli*, 5-13% por *Klebsiella pneumoniae*, 4-9% por *P. aeruginosa* e 1-13% por *Acinetobacter baumannii*. (2) A *P. aeruginosa* é o quarto patógeno mais comum em infecções de corrente sanguíneas associada à assistência à saúde (7,4% dos casos) e o quinto mais comum em bacteremias comunitárias. O *A. baumannii* é pouco frequente em infecções comunitárias, porém, é responsável por 3,2% dos casos de bacteremia relacionados à assistência à saúde. (2)

Infecções por bactérias resistentes aos carbapenêmicos representam uma das maiores ameaças à saúde pública. As taxas de bacteremia decorrentes de enterobactérias multirresistentes aumentaram de 6,3% para 15,8% entre 1997 e 2016, de acordo com o Programa SENTRY. (11) A resistência antimicrobiana pode ser ocasionada por múltiplos mecanismos, incluindo a redução da permeabilidade da membrana bacteriana, expressão de bombas de efluxo, mudanças do sítio de ligação ou produção de enzimas inativadoras. A resistência a múltiplas drogas geralmente envolve a combinação de diferentes mecanismos ou um único mecanismo potente de resistência. (4)

Em 2017, a partir de parâmetros como mortalidade, disponibilidade de terapia efetiva e custos do sistema de saúde, a OMS definiu que *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos são patógenos prioritários para pesquisa e desenvolvimento. (3) A incidência de infecções causadas por bactérias resistentes aos carbapenêmicos é semelhante na maioria das regiões globais, sendo os não-fermentadores os patógenos mais desafiadores. Dados de estudos de vigilância, demonstraram taxas de resistência aos carbapenêmicos consideravelmente mais altas para não-fermentadores (>60%) do que para fermentadores (<10%). Embora o *A. baumannii* seja o quinto patógeno mais prevalente nas infecções de corrente sanguínea, é de extrema relevância devido a elevada resistência antimicrobiana de até 71%. (1,2)

Nos Estados Unidos, estudos detectaram em infecções comunitárias e hospitalares uma prevalência de resistência aos carbapenêmicos de 44,8% das infecções causadas por *A. baumannii* e 14,2% das causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, em comparação com apenas 1% das causadas por Enterobactérias. Além disso, 82,3% das infecções causadas por bactérias resistentes aos carbapenêmicos são causadas por *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, contra apenas 17,7% por Enterobactérias. (1)

Estudos demonstram que a ICS causada por bactérias resistentes aos carbapenêmicos cursa com maior morbidade e mortalidade do que quando causada por bactérias sensíveis. (12) Um estudo com 182 pacientes em Taiwan demonstrou mortalidade de 58% em pacientes com bacteremia por *A. baumannii* resistente à carbapenêmicos. (13) Outro estudo caso-controle

demonstrou que bacteremia por *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos cursa com mortalidade de 72% quando comparadas com 26% para pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* multissensível. (14)

2.3 Infecções de corrente sanguínea por bacilos gram-negativos não-fermentadores

Pseudomonas aeruginosa e *Acinetobacter baumannii* são bacilos gram-negativos não-fermentadores intrinsecamente resistentes a vários antimicrobianos e com capacidade de desenvolver mecanismos de resistência a qualquer agente antimicrobiano. São microrganismos adaptados ao ambiente hospitalar, envolvidos principalmente em infecções respiratórias nosocomiais, porém, capazes de causar infecções em qualquer sítio. Infecções por *P. aeruginosa* e *A. baumannii* estão associadas à alta mortalidade e morbidade, principalmente quando causadas por bactérias resistentes às múltiplas drogas (MDR). Além de impactar na mortalidade, a resistência bacteriana também está associada com aumento dos custos hospitalares. (4)

A infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa* representa 4% das causas de bacteremias hospitalares, sendo a terceira causa de infecções de corrente sanguínea por gram-negativos, com taxas de mortalidade entre 21-62%. Na maioria dos casos, no momento da avaliação inicial é possível a definição de um foco infeccioso, entretanto cerca de 40% dos pacientes têm foco infeccioso indefinido. As principais infecções associadas à disseminação hematogênica da *P. aeruginosa* são respiratória (25%), urinária (19%) e associada a cateter venoso central ou pele e partes moles. (5)

O tempo médio de internação hospitalar anterior à bacteremia por *P. aeruginosa* é 14 dias mais longo do que para outras bactérias, o que reforça o impacto da assistência à saúde em infecções de corrente sanguínea por esse patógeno. (2)

A *P. aeruginosa* MDR é definida pelo CDC como uma séria ameaça e como uma espécie prioritária pela OMS. (3) A *P. aeruginosa* apresenta a grande maioria dos mecanismos de resistência através de cromossomos intrínsecos que afetam a suscetibilidade às principais classes antimicrobianas, como beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e polimixinas. Sistemas de efluxo tornam intrinsecamente resistente a vários antimicrobianos e a expressão de AmpC cromossômica confere resistência aos beta-lactâmicos. Além desses mecanismos, a *P. aeruginosa* pode adquirir plasmídeos portadores de genes que expressam carbapenemases (4)

Atualmente, são identificadas mais de 50 espécies do gênero *Acinetobacter*, sendo a maioria considerada não patogênica. As espécies clinicamente mais relevantes são filogeneticamente agrupadas no *Complexo Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*, que consiste em 5 espécies patogênicas: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter seifertii* e *Acinetobacter dijkschoorniae* e 1 espécie não patogênica: *Acinetobacter calcoaceticus*. A espécie mais relevante clinicamente é a *A. baumannii*, sendo que frequentemente os cinco membros patogênicos são classificados como *A. baumannii*. A semelhança genética entre as espécies do *Complexo Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* podem indicar que compartilham fatores de virulência comum, tornando os estudos em *A. baumannii* potencialmente aplicáveis para as outras espécies patogênicas. (15)

O *A. baumannii* é uma bactéria gram-negativa não fermentadora relacionada a bacteremia especialmente em centros de saúde, com risco estimado de mortalidade entre 20-39%. A infecção de corrente sanguínea por *A. baumannii* está intimamente associada à internação hospitalar, sendo que permanências hospitalares mais longas aumentam o risco de bacteremia por esse patógeno. (2) As infecções por *A. baumannii* MDR são classificadas como uma ameaça urgente pelo CDC em 2019 e como uma prioridade crítica pela OMS. (3)

As estratégias de resistência antimicrobiana do *A. baumannii* incluem beta-lactamases cromossômicas, bombas de efluxo e enzimas modificadoras de aminoglicosídeos. (4) As infecções associadas à saúde representam 75% das infecções por *A. baumannii*, sendo a pneumonia relacionada à ventilação mecânica e infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central os sítios mais comuns. Menos frequentemente, também pode estar associado a infecções de pele e partes moles, sítio cirúrgico e infecções urinárias relacionadas a cateter vesical de demora. (2) A capacidade de formação de biofilme é uma característica do *A. baumannii* que impacta na prevalência das infecções relacionadas aos dispositivos médicos. (15)

2.4 Tratamento de ICS causadas *P. aeruginosa* e *A. baumannii* MDR

A administração precoce de um esquema antibiótico adequado está associada a desfecho clínico favoráveis, especialmente em pacientes gravemente enfermos, enquanto um atraso no início do antimicrobiano está associado a aumento da mortalidade. (5)

Uma opção no tratamento de bacilos gram-negativos MDR são regimes de combinação antimicrobiana, uma vez que foram associados à maior sobrevida em estudos observacionais que avaliaram pacientes com infecção de corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemase. (16,17) Teoricamente, um regime de combinação levaria a maior efetividade, devido à redução mais rápida da carga bacteriana, enquanto minimiza o risco de resistência trans-tratamento. (18) As potenciais desvantagens do uso de terapias de combinação são o aumento de efeitos colaterais (especialmente nefrotoxicidade), bem como o aumento da pressão seletiva que favorece o surgimento de microrganismos resistentes e falta de evidência de efetividade e redução de mortalidade. (19)

Tratamentos com a combinação de polimixinas e carbapenêmicos sugerem aumento da efetividade, já que modelos *in vitro* mostram sinergismo entre as duas drogas. (19) Rigatto et. al, em uma coorte retrospectiva, comparou tratamento de combinação de polimixina B com um segundo antibiótico sem atividade *in vitro* (sendo a maioria carbapenêmicos) com monoterapia com polimixina B para infecções por *A. baumannii* ou *P. aeruginosa*. Neste estudo, os autores encontraram um efeito protetor na terapia com polimixina B em combinação em relação à mortalidade em 30 dias. (20)

Paul et. al, em um estudo clínico randomizado não encontrou melhores desfechos em pacientes com terapia combinada com colistina-meropenem em comparação com monoterapia com colistina. (21) Mangoni et. al, em um estudo clínico randomizado multicêntrico, não evidenciou diferença na mortalidade em 30 dias ou tempo de hospitalização ao comparar terapia de associação com colistina-rifampicina ou monoterapia com colistina em infecções por *A. baumannii* multirresistentes. (22)

Vardakas et. al, em uma metanálise que analisou 32 estudos comparando tratamento em monoterapia colistina *versus* associação antimicrobiana com fosfomicina ou rifampicina no tratamento de infecções causadas por *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e outras *Enterobacteriaceae*, falhou em demonstrar redução de mortalidade em regimes de associação antimicrobiana. No entanto, a erradicação microbiológica foi superior no grupo com associação entre as drogas e foi observada uma tendência de menor mortalidade em esquemas de associação com altas doses de colistina em tratamento de bacteremias por *A. baumannii*. (23)

Petrosillo et. al, revisou a evidência de diversos estudos que avaliavam a efetividade da monoterapia com colistina em comparação com terapia combinada com colistina (nove estudos em associação com rifampicina e três estudos com carbapenêmicos) em infecções por *P.*

aeruginosa ou *A. baumannii*. Foi detectada sinergia microbiológica em todos os estudos entre as drogas em combinação, exceto um estudo que avaliou a associação de colistina com carbapenêmico. Em estudos em animais, as taxas de mortalidade foram significativamente menores no braço do tratamento combinado, enquanto em estudos em humanos não houve evidência de inferioridade no tratamento em monoterapia com colistina. (18)

Em relação ao tratamento de infecções graves por *P. aeruginosa*, Bassetti et. al declaram que o uso de terapia combinada aumenta a probabilidade de cobertura enquanto se aguarda os testes de suscetibilidade. Entretanto, não existem dados que suportem o uso de duas drogas ativas, quando a sensibilidade é definida. (5) Em relação ao tratamento do *A. baumannii*, uma metanálise com 4 ensaios clínicos randomizados e 14 estudos observacionais não demonstrou diferença significativa na resposta clínica e mortalidade em 28 dias ao comparar monoterapia com colistina e terapia combinada com base de colistina. No entanto, a terapia combinada demonstrou melhor resposta de cura microbiológica (OR 0,49 - IC 95% 0,32 - 0,74) e redução de nefrotoxicidade em comparação com a monoterapia (OR 1,66 - IC 95% 0,99 - 2,78). (24)

Kaye. et al em um ensaio clínico randomizado, realizando entre 2012 e 2020 não detectou diferenças significativas em mortalidade, falha clínica, cura microbiológica ou efeitos adversos ao comparar terapias de combinação de colistina com carbapenêmico ou colistina em monoterapia. O grupo avaliou um total de 464 pacientes, sendo que destes 78% possuíam infecção por *A. baumannii*. (25)

Novos antimicrobianos com atividade contra bactérias multirresistentes tornaram-se disponíveis na Europa e Estados Unidos nos últimos anos. Entretanto, ainda existe uma escassez de opções adequadas para tratamento de cepas produtoras de metalobetalactamase e *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos. (Tabela 3). (9)

Tabela 3. Novas medicações para infecções por gram-negativos multirresistentes

Novas medicações para infecções por gram-negativos multirresistentes			
Antimicrobiano	Sítio de infecção	Dose recomendada	Observações
Cefalosporinas			
Cefiderocol	ITU complicada PNM-RAS e PAV	2 gramas a cada 8 horas	Não disponível no Brasil.
Cefalosporina + inibidor de beta-lactamase			
Ceftolozane-tazobactam	ITU complicada, IIA (com associação de metronidazol), PNM-RAS e PAV	Dose de ataque de 1,5 ou 3 gramas durante 1 hora, seguida de 1,5 ou 3 gramas a cada 8 horas	Sem ação contra cepas produtoras de carbapenemase.
Ceftazidima-avibactam	ITU complicada; IIA (com associação de metronidazol); PNM-RAS e PAV	Dose de ataque de 2,5 gramas durante 1 hora, seguida de 2,5 gramas a cada 8 horas	Sem ação contra metalobetalactamase. Sem ação contra <i>Acinetobacter spp.</i>
Carbapenêmico + inibidor de betalactamase			
Meropenem-varborbactam	ITU complicada	2+2 gramas a cada 8 horas	Sem ação contra metalobetalactamase e OXA-48. Não disponível no Brasil.
Imipenem-relebactam	PNM-RAS, PAV, ITU complicada e IIA	500/250mg a cada 6 horas	Sem ação contra metalobetalactamase, carbapenemases NDM, VIM e IMP e algumas oxacilinas. Não disponível no Brasil.

Aminoglicosídeo			
Plazomicin	ITU complicada	15mg/kg a cada 24 horas	Sem atividade contra <i>Acinetobacter spp</i> , <i>Stenotrophomonas</i> e anaeróbios. Não disponível no Brasil.

Legendas: ITU - infecção do trato urinário; IIA - infecção intra-abdominal; PNM-RAS - pneumonia relacionada à assistência à saúde; PAV - pneumonia associada à ventilação mecânica

Tabela adaptada de Bassetti et. al, How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections, Drugs in context, 2018; e Giannella et. al, Advances in the therapy of bacterial bloodstream infections, CMI, 2020.

Existe uma lacuna importante na literatura científica de estudos clínicos avaliando a eficácia de antimicrobianos específicos contra a *P. aeruginosa* e *A. baumannii* MDR. Diferentemente de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, para as quais já existem novas opções terapêuticas, para bactérias não-fermentadoras as drogas novas disponíveis como o cefiderocol ainda não foram aprovadas/disponibilizadas para uso no Brasil e em grande parte dos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Além disso, restrições quanto ao custo destas drogas podem limitar o seu uso. Nesse contexto, as polimixinas continuam sendo uma das principais classes de escolha para terapia de infecções por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos e o conhecimento das propriedades farmacocinéticas/farmacodinâmicas (PK/PD) desses antimicrobianos parece ser a melhor abordagem para decidir a opção terapêutica para infecções causadas por esses patógenos. (4,9)

2.5 Polimixinas e suas particularidades

De acordo com o Programa SENTRY, em relação aos dados de bacteremia entre 1997 e 2016, a colistina era o único agente com atividade previsível contra o *Complexo Acinetobacter-baumannii-calcoaceticus*, com 96,9% de cepas suscetíveis. (11) Nesse contexto, as polimixinas - polimixina B e E (colistina) - são os antimicrobianos que ainda apresentam atividade e suscetibilidade para a maioria dos microrganismos MDR, especialmente contra *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. (4,9)

As polimixinas são polipeptídios catiônicos desenvolvidos há mais de 50 anos, derivados dos produtos da fermentação da bactéria *Paenibacillus polymyxa*, que atuam tanto na

membrana externa quanto na membrana citoplasmática promovendo uma rápida erradicação bacteriana, além de apresentar atividade contra a endotoxina bacteriana e reduzirem a expressão de TNF-alfa e IL-6. A polimixina B e a colistina possuem estrutura química muito semelhante, diferindo no componente de aminoácidos, onde a D-fenilalanina na posição 6 da polimixina é substituída por Leucina na colistina. Ambas compartilham o mesmo mecanismo de ação e espectro antimicrobiano (bacilos gram-negativos aeróbicos). (6,7) Atualmente, a microdiluição em caldo é considerada o padrão-ouro para teste de suscetibilidade às polimixinas. O ponto de suscetibilidade definido para colistina e polimixina B para bactérias gram-negativas é definido pelo CLSI e BrCAST como um MIC ≤ 2 mg/L. (26,27)

A distribuição das polimixinas no mundo é variável. Alguns países não dispõem de nenhuma formulação parental de polimixinas e outras regiões possuem apenas a formulação parenteral do colistimetato de sódio. Países como Estados Unidos, Brasil, Malásia e Cingapura possuem as duas formulações parenterais de polimixinas, entretanto, com padrões de distribuição não uniformes. (28)

A principal diferença entre as polimixinas está na forma de administração parenteral. Enquanto a colistina é administrada como colistimetato de sódio (CMS), uma pró-droga inativa, a polimixina B é administrada diretamente como sua forma ativa de sulfato de polimixina B. Cada miligrama de polimixina B equivale a 10.000UI, enquanto cada miligrama de CBA é equivalente a 30.000UI e cada miligrama de CMS é equivalente a 12.500UI. (6–8)

As doses recomendadas de CMS pelo fabricante para pacientes com peso superior a 60 kg é de 1.000.000 a 2.000.000 UI de CMS a cada 8 horas. (7,29) Estudos recentes sugerem que a dose da polimixina B deve ser calculada através do peso real do paciente, sendo que doses de 1,5 a 2,5mg/kg/dia são apropriadas para pacientes com infecções por BGN com MIC $\leq 1,0$ mg/L; enquanto doses de 3mg/kg/dia podem ser necessárias para infecções graves ou causadas por patógenos com MIC = 2,0 mg/L. (30)

A razão entre a área sob a curva (AUC) e a concentração inibitória mínima (MIC) - AUC/MIC - é o melhor índice farmacocinético/dinâmico para avaliar o perfil de eficácia da colistina. A dosagem de nível sérico de concentrações da colistina em 2 mg/L parece ser eficaz contra cepas de *A. baumannii* sensíveis à colistina. (31) O risco de nefrotoxicidade aumenta à medida que a concentração plasmática da colistina excede 2,5 mg/L. (29)

Em pacientes com função renal preservada, cerca de 70% do CMS administrado é excretado inalterado na urina, enquanto apenas 20-30% são convertidos em colistina. Dessa forma, para atingir a concentração plasmática suficiente de colistina, é necessária uma administração de cerca de 5 vezes de CMS. Além da conversão sérica, altos níveis de colistina são produzidos no trato urinário; sendo que a excreção renal da colistina é insignificante, em cerca de 1-2%, devido à extensa reabsorção tubular renal. (28,30)

A função renal e terapia de substituição renal (TSR) apresentam um impacto significativo na farmacocinética do CMS e colistina. Mesmo com doses altas, a exposição adequada ao antibiótico não é alcançada em parcela significativa dos pacientes críticos com depuração de creatinina superior a 80 mL/min, devido a excreção de grande proporção do CMS antes da conversão em colistina.(30) Estudos cinéticos em humanos, demonstraram que a colistina demora em média 36-48 horas para atingir concentrações séricas terapêuticas na ausência da administração de uma dose de ataque inicial. A conversão lenta do CMS em colistina impacta na erradicação bacteriana. (29)

A polimixina B é disponível para administração endovenosa, sendo que a dose deve ser calculada baseada no peso do paciente e a concentração plasmática não é influenciada pela função renal. Após sua administração endovenosa a polimixina B é filtrada pelo glomérulo renal e reabsorvida extensamente pelo sistema tubular. Estudos em pacientes criticamente doentes, sugerem que a taxa de reabsorção da polimixina B no sistema tubular seja de 90-95%. Seu clearance é realizado principalmente por sistemas não-renais. (29,30,32)

Desta forma, a polimixina B apresenta uma vantagem farmacocinética em relação à colistina, por já ser administrada na forma ativa e pela não interferência em obtenção de níveis séricos terapêuticos em pacientes com função renal preservada.

2.6 Polimixinas e efeitos adversos

A nefrotoxicidade é o efeito adverso mais frequente e limitante associado às polimixinas parenterais, com taxa de incidência de até 60%, ocorrendo principalmente após 15 dias de tratamento, sendo reversível na maioria dos pacientes. O mecanismo de nefrotoxicidade é semelhante entre as polimixinas e está associado com a captação das polimixinas nas células tubulares renais. (6,7)

A ocorrência de lesão renal aguda inclusive é associada a pior prognóstico em pacientes com infecções por bactérias MDR. A toxicidade renal das polimixinas é principalmente

influenciada pela presença de doença renal crônica prévia e dose total do antimicrobiano administrada. A concentração plasmática da colistina foi identificada como um fator de risco independente para nefrotoxicidade, especialmente quando $\geq 2,2$ mg/L. Em relação a polimixina B, uma dose diária superior a 150 mg foi identificada como fator de risco para nefrotoxicidade. (33)

Historicamente, a polimixina B foi considerada mais potente e mais nefrotóxica que a colistina; porém, estudos mais recentes sugerem o contrário. (32) Em um estudo retrospectivo em pacientes criticamente enfermos, Akajagbor et al. demonstrou a ocorrência de nefrotoxicidade em 41,8% dos pacientes recebendo tratamento com polimixina B *versus* 60,4% dos pacientes em uso de CMS. (34) No estudo de Phe et al. a ocorrência de nefrotoxicidade foi significativamente maior no tratamento com CMS *versus* polimixina B (53,3 vs 21,1%). (35)

Rigatto et. al. em uma coorte prospectiva, demonstrou maior incidência de falência renal em pacientes tratados com colistina em comparação com polimixina B, corroborando estudos atuais que também identificaram maior incidência de lesão renal aguda com o uso de colistina em comparação com polimixina B. (36) Em uma coorte retrospectiva Tuon et. al, demonstrou uma tendência de maior incidência de lesão renal aguda em pacientes tratados com colistina em comparação com polimixina B, apesar de não haver significância estatística. (37)

Em uma coorte prospectiva, Aggarwal et. al, demonstrou maior incidência de nefrotoxicidade com o tratamento com colistina em comparação com polimixina B. Desses pacientes, 75% em uso de colistina e 83,3% em uso de polimixina B apresentaram recuperação da função renal em 1 semana. (38)

Em uma coorte retrospectiva, Gomes et. al, demonstrou que apenas um terço dos pacientes recuperam a sua função renal basal em até 1 ano após ter apresentado nefrotoxicidade em uso de terapia com polimixina B, com tempo médio de recuperação de dois meses. Além disso, três quartos dos pacientes que iniciaram diálise durante o tratamento continuam precisando de terapia de substituição renal em um acompanhamento de um ano. (39)

Embora a nefrotoxicidade seja o principal efeito adverso limitante do uso das polimixinas, devem ser ponderados cuidadosamente os benefícios e riscos de redução de doses. Em um estudo de Elias et al., doses de polimixina B de >200 mg/dia foram associadas a risco aumentado de nefrotoxicidade; por outro lado, doses >200 mg/dia também foram associadas a uma redução significativa na mortalidade intra-hospitalar. Os autores sugerem que a redução

da dose diária pode resultar em concentrações sub-terapêuticas e conseqüentemente piores desfechos clínicos. (33)

A neurotoxicidade também é um efeito adverso conhecido das polimixinas, mais frequentemente manifestado durante a infusão da polimixina B. Estudos demonstram uma baixa incidência (0-7%) de neurotoxicidade relacionada às polimixinas, sendo que a maioria dos estudos não relatam nenhum caso. A neurotoxicidade pode ser manifestada por parestesia, neuropatia, tonturas, psicose e convulsões. Casos mais graves, de desconforto respiratório e apneia com necessidade de ventilação mecânica, também foram descritos. (7)

2.7 Comparação de eficácia e mortalidade entre colistina e polimixina B

Com base nos estudos de farmacocinética/farmacodinâmica, atualmente sugere-se que a polimixina B seja preferencial para pacientes criticamente enfermos, devido a imprevisibilidade de alcançar níveis séricos confiáveis da colistina em sua forma ativa durante a administração do CMS. Por outro lado, o tratamento com CMS para pacientes com infecções do trato urinário pode ser preferido, devido à capacidade de atingir altas concentrações de colistina na urina. (40,41) O principal argumento contra o uso da polimixina B é decorrente da falta de experiência e dados em comparação à colistina. (42)

Em uma revisão sobre polimixinas, Hoeprich et. al, declaram preferência ao uso da polimixina B em relação à colistina baseado no fato de apresentarem o mesmo perfil de sensibilidade/resistência, com maior potência antibacteriana, maior estabilidade da droga (não precisa ser hidrolisada para sua forma ativa) e menor custo. (43) O consenso de Prato, primeira conferência internacional sobre polimixinas, ocorrido na Itália em 2013, descreve que em pacientes criticamente enfermos a biodisponibilidade da colistina é prejudicada, sendo preferível o uso de polimixina B. (44)

Em uma metanálise, Vardaskas et. al, avaliou 5 estudos (4 estudos retrospectivos e 1 estudo prospectivo) que comparavam o uso de polimixina B e colistina. O autor não evidenciou diferença significativa na mortalidade (RR = 0,71, IC 95% 0,45 - 1,13), embora observada uma tendência para menor mortalidade com colistina. A nefrotoxicidade não ajustada foi mais comum em pacientes tratados com colistina do que com polimixina B (RR = 1,55, IC95% 1,36 - 1,78). De acordo com o autor, devido à pequena quantidade de estudos e elevada heterogeneidade entre eles, mais estudos são necessários para avaliação adequada da mortalidade e nefrotoxicidade entre as polimixinas. (45)

Até o momento, não existe nenhum estudo comparativo, controlado, comparando o uso entre polimixina B ou colistina. (40,44) No Consenso Internacional para o Uso Ideal de polimixinas, publicado em 2019, é ponderado que é pouco provável a realização de ensaio clínico randomizado prospectivo comparando as duas drogas. Dessa forma, é sugerido que estudos observacionais comparativos seriam elucidativos para avaliar as diferenças entre eficácia e toxicidades das polimixinas. (41)

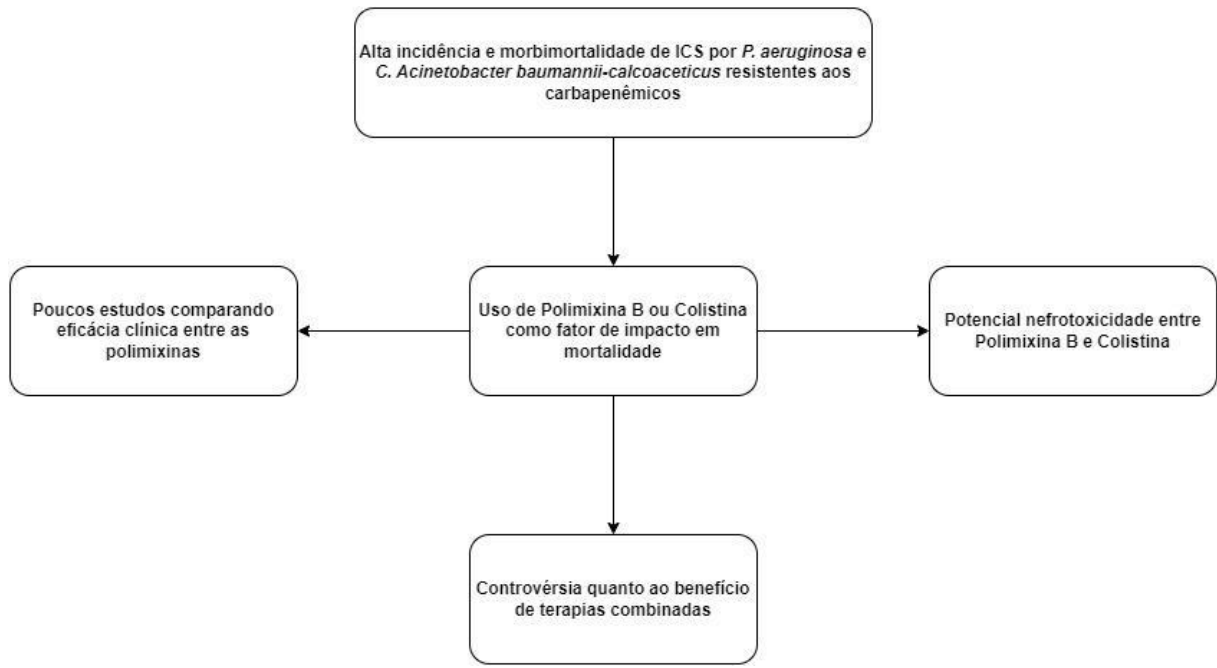
Poucos estudos foram desenhados para avaliar a mortalidade como desfecho principal comparando as polimixinas. Oliveira et. al realizou uma coorte retrospectiva avaliando 82 casos de infecções por *A. baumannii* entre 1996 e 2004 tratadas com polimixinas (41 pacientes com polimixina B e 41 com colistina). A confirmação microbiológica em amostra de hemocultura foi positiva para 39% dos pacientes que realizaram tratamento com colistina, em comparação com 85% dos pacientes tratados com polimixina B ($P < 0.05$). Nesse estudo, o autor não encontrou diferenças significativas em eficácia e mortalidade. (46)

No cenário de aumento na incidência de infecções por BGN e falta de perspectiva de novas drogas disponíveis para não-fermentadores em países em desenvolvimento, torna-se imperativo a otimização do uso das polimixinas. Essas drogas atualmente apresentam-se como a melhor opção terapêutica para o tratamento de *P. aeruginosa* e *Complexo A. baumannii-calcoaceticus*, sendo que poucos estudos avaliaram comparativamente o impacto em mortalidade e cura microbiológica em infecções de corrente sanguínea.

Diante de tais controvérsias, o nosso estudo pretende comparar a eficácia e impacto em mortalidade entre as polimixinas em infecções de corrente sanguínea causadas por *Complexo Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos microbiologicamente confirmadas e com análise de MIC. Além do mais, se propõe a avaliar como objetivos secundários a ocorrência de nefrotoxicidade e efetividade de terapia combinadas contra monoterapia com polimixinas.

3. MARCO CONCEITUAL

Figura 2. Marco conceitual



4. JUSTIFICATIVA

Com o importante aumento da incidência de infecções por bacilos gram-negativos resistentes a múltiplas drogas antimicrobianas, principalmente em países subdesenvolvidos, a OMS definiu que *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos são patógenos prioritários para pesquisa e desenvolvimento.

Acinetobacter baumannii e *Pseudomonas aeruginosa* são bactérias gram-negativas, não-fermentadoras, com alta capacidade de desenvolver resistência a múltiplas drogas antimicrobianas, com grande relevância clínica e alta frequência de infecções relacionadas à assistência à saúde. Ao contrário das enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, para as quais novas drogas estão em evidência como opção terapêutica, para bactérias não-fermentadoras não vislumbramos novas opções terapêuticas.

As polimixinas são drogas desenvolvidas em torno dos anos 50, que reemergiram nos tempos atuais como terapia efetiva para o tratamento de bactérias resistentes aos carbapenêmicos. Apesar de amplamente utilizadas, ainda necessitam de estudos que avaliem qual a polimixina possui maior eficácia em infecções clínicas por *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, sendo que atualmente a escolha entre polimixina B e colistina baseia-se basicamente na disponibilidade local ou preço de mercado.

Questões ainda em estudo incluem o impacto em mortalidade, tempo para alta hospitalar e nefrotoxicidade dessas drogas; além da eficácia de esquemas de combinações com outras classes antimicrobianas.

5. OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo é comparar a mortalidade em 30 dias de pacientes com infecções de corrente sanguínea por *Pseudomonas aeruginosa* e *Complexo Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* resistentes aos carbapenêmicos tratados com polimixina B em comparação com colistina.

5.1 Objetivos secundários

- Avaliar taxas de cura microbiológica e recidiva das infecções em pacientes tratados com polimixina B em comparação com colistina;
- Avaliar impacto na mortalidade entre monoterapia com polimixinas em comparação à terapia combinada com polimixinas e outras classes antimicrobianas;
- Comparar a incidência de nefrotoxicidade entre pacientes em tratamento com polimixina B e colistina.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Nov 13;69:S521–8.
2. Holmes CL, Anderson MT, Mobley HLT, Bachman MA. Pathogenesis of Gram-Negative Bacteremia. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR>
3. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):318–27.
4. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(1):71–93.
5. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. Vol. 7, *Drugs in Context*. Bioexcel Publishing LTD; 2018.
6. 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 Dec 1;48(6):592–7.
7. Cai Y, Lee W, Kwa AL. Polymyxin B versus colistin: An update. Vol. 13, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2015. p. 1481–97.
8. Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, Falagas ME. Polymyxin B: Similarities to and differences from colistin (polymyxin E). Vol. 5, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2007. p. 811–21.
9. Giannella M, Bartoletti M, Gatti M, Viale P. Advances in the therapy of bacterial bloodstream infections. Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020. p. 158–67.
10. Mitchell E, Pearce MS, Roberts A. Gram-negative bloodstream infections and sepsis: Risk factors, screening tools and surveillance. Vol. 132, *British Medical Bulletin*. Oxford University Press; 2019. p. 5–15.
11. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston K V., Sader HS, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(7).
12. Balkhair A, Al-Muharrmi Z, Al'Adawi B, Al Busaidi I, Taher HB, Al-Siyabi T, et al. Prevalence and 30-day all-cause mortality of carbapenem-and colistin-resistant bacteraemia caused by *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae*: Description of a decade-long trend. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2019;85:10–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.05.004>

13. Liu CP, Shih SC, Wang NY, Wu AY, Sun FJ, Chow SF, et al. Risk factors of mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* [Internet]. 2016;49(6):934–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2014.10.006>
14. Lee Y, Lee YT, Wang YC, Chen CT, Sun JR, Liu CP, et al. Risk of Mortality of Catheter-Related Bloodstream Infections Caused by *Acinetobacter* Species. *J Intensive Care Med*. 2018 Jun 22;33(6):361–9.
15. Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. Vol. 16, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 91–102.
16. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treçarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Oct 1;55(7):943–50.
17. Medeiros GS, Rigatto MH, Falci DR, Zavascki AP. Combination therapy with polymyxin B for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Feb;53(2):152–7.
18. N. P, E. I, M.E. F. Colistin monotherapy vs. combination therapy: Evidence from microbiological, animal and clinical studies. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008;14(9):816–27.
19. Nutman A, Lellouche J, Temkin E, Daikos G, Skiada A, Durante-Mangoni E, et al. Colistin plus meropenem for carbapenem-resistant Gram-negative infections: in vitro synergism is not associated with better clinical outcomes. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(9):1185–91.
20. Rigatto MH, Vieira FJ, Antochevis 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 Oct;59(10):6575–80.
21. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018;18(4):391–400. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30099-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9)
22. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al. Colistin and Rifampicin Compared With Colistin Alone for the Treatment of Serious Infections Due to Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2013 Aug 1;57(3):349–58.

23. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2018;51(4):535–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.12.020>
24. Wang J, Niu H, Wang R, Cai Y. Safety and efficacy of colistin alone or in combination in adults with *Acinetobacter baumannii* infection: A systematic review and meta-analysis. Vol. 53, *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V.; 2019. p. 383–400.
25. Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, Carmeli Y, Chiu CH, Daikos G, et al. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evidence*. 2023 Jan;2(1).
26. CLSI WP. Performance Standards Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Six Informational Supplement M100S. USA; 2018.
27. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – BrCAST. Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos.
28. Nation RL, Velkov T, Li J. Colistin and polymyxin B: Peas in a pod, or chalk and cheese? Vol. 59, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2014. p. 88–94.
29. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2013 Aug 15;57(4):524–31.
30. Zainy Deris Z, Kumar S. Rational use of intravenous polymyxin B and colistin: A review.
31. Garnacho-Montero J, Timsit JF. Managing *Acinetobacter baumannii* infections. Vol. 32, *Current Opinion in Infectious Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 69–76.
32. Zavascki AP, Nation RL. Nephrotoxicity of polymyxins: Is there any difference between colistimethate and polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Mar 1;61(3).
33. Elias LS, Konzen D, Krebs JM, Zavascki AP. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010 Aug 4;65(10):2231–7.
34. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2013 Nov 1;57(9):1300–3.

35. 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.
36. Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigão-Neto L V., 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 Apr;60(4):2443–9.
37. 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* [Internet]. 2014;43(4):349–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.12.002>
38. Aggarwal R, Dewan A. Comparison of nephrotoxicity of Colistin with Polymyxin B administered in currently recommended doses: A prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2018 Mar 23;17(1).
39. Gomes EC, Falci DR, Bergo P, Zavascki AP, Rigatto MH. Impact of polymyxin-B-associated acute kidney injury in 1-year mortality and renal function recovery. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Jul;52(1):86–9.
40. Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin B Sulfate and Colistin: Old Antibiotics for Emerging Multiresistant Gram-Negative Bacteria. *Annals of Pharmacotherapy.* 1999 Sep 26;33(9):960–7.
41. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy.* 2019 Jan 1;39(1):10–39.
42. Kassamali Z, Danziger L. To B or not to B, that is the question: Is it time to replace colistin with polymyxin B? *Pharmacotherapy.* 2015 Jan 1;35(1):17–21.
43. Hoepfich PD. The polymyxins. *Med Clin North Am.* 1970;54(5):1257–65.
44. 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.
45. Vardakas KZ, Falagas ME. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017;49(2):233–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.07.023>

46. Oliveira MS, Prado GVB, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Dec;65(4):431–4.

7. ARTIGO

O seguinte artigo será submetido à revista *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em nosso estudo, avaliamos 260 infecções de corrente sanguínea microbiologicamente confirmadas, causadas por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Complexo Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* resistente a carbapenêmicos. A mortalidade intra-hospitalar e em 30 dias não foi diferente em pacientes tratados com colistina e polimixina B, nas análises ajustadas. Na análise de subgrupo, não foram identificadas diferenças na mortalidade em 30 dias para pacientes com infecções por *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ou pacientes críticos. Como desfechos secundários, foram avaliadas a ocorrência de lesão renal aguda e a cura microbiológica. O tratamento com polimixina B ou colistina não teve impacto estatisticamente significativo na ocorrência de LRA ou na cura microbiológica, nas análises ajustadas.

Nosso estudo é um dos primeiros que avaliaram infecções microbiologicamente confirmadas, especificamente causadas por bactérias não-fermentadoras e com perfil de resistência aos carbapenêmicos. Além disso, detecta-se pela análise de MIC para polimixinas, uso de terapias de combinação, avaliação de ocorrência de nefrotoxicidade e cura microbiológica.

Nossas limitações incluem o desenho retrospectivo e o número relativamente baixo de pacientes tratados com colistina em comparação com polimixina B, o que pode diminuir o poder estatístico para detectar diferenças no modelo. Como o estudo não atingiu o N esperado no grupo colistina, realizamos um cálculo de poder a posteriori e nosso estudo teve um poder de 73,8% para demonstrar a diferença pretendida entre os grupos. Também reconhecemos que a prevalência da infecção por SARS-Cov-2 no grupo da colistina tem um fator de impacto relevante na mortalidade, porém, na análise multivariada, não houve diferença significativa na mortalidade intra-hospitalar ou em 30 dias quando ajustada para COVID-19. Outra limitação é a dificuldade em estimar a equivalência de dose entre as polimixinas, principalmente em pacientes com disfunção renal.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Neste estudo não detectamos diferenças na mortalidade em 30 dias em pacientes com infecções da corrente sanguínea causadas pelo *Complexo Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* e *Pseudomonas aeruginosa* tratados com polimixina B ou colistina.

É improvável que ensaios clínicos randomizados comparando estas drogas sejam realizados em curto-médio prazo considerando que o foco atual de pesquisa tem sido pela busca de novas opções terapêuticas mais eficazes e menos tóxicas. No entanto, as polimixinas seguem sendo drogas muito utilizadas principalmente em países de baixa-média renda e em situações de resistência a múltiplos fármacos. Especialmente nas infecções por *Complexo A. baumannii-calcoaceticus* e *Pseudomonas aeruginosa*, estas drogas seguem preenchendo um gap terapêutico.

Assim sendo, ainda é necessário seguir avançando no entendimento das diferenças entre polimixina B e colistina a fim de auxiliar para uma melhor escolha terapêutica. Novos estudos clínicos multicêntricos com número maior de pacientes incluídos, avaliando primariamente mortalidade e eficácia terapêutica entre as polimixinas são necessários, assim como metanálises compilando os dados já disponíveis de forma a avançar neste importante desafio.

10. ANEXOS E/OU APÊNDICES

10.1 STROBE Statement Checklist

Item	Nº	Recommendation	Page
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	39
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	40
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	41-42
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	42
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	51
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	51
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	51
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	51
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	51 - 52
Data sources/measurement	8	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	51 - 52
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	51 - 52
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	52 - 53
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	53 - 54
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	53 - 54
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	53 - 54
		(c) Explain how missing data were addressed	NA
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	NA
		(e) Describe any sensitivity analyses	53 - 54
Results			
Participants	13	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analyzed	42 - 43
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	42 - 43
		(c) Consider use of a flow diagram	59

Descriptive data	14	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	42 - 43
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	42 - 43
		(c) Summarize follow-up time (eg, average and total amount)	NA
Outcome data	15	Report numbers of outcome events or summary measures over time	42 - 45
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	42 - 45
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	42 - 45
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	42 - 45
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	45 - 46
Discussion	18	Summarise key results with reference to study objectives	46
	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	46 - 50
	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	46 - 50
	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	46 - 50
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	NA