

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**EFICÁCIA DA POLIMIXINA B NO TRATAMENTO DE  
BACTEREMIAS POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

Carlos Henrique Cezimbra Kvitko

Orientador: Alexandre Prehn Zavascki

Dissertação de Mestrado

2010

**K97e** Kvitko, Carlos Henrique Cezimbra  
Eficácia da polimixina B no tratamento de bacteremias por  
pseudomonas aeruginosa / Carlos Henrique Cezimbra Kvitko ; orient.  
Alexandre Prehn Zavascki. – 2010.  
80 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina:  
Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Bacteremia 2. Terapia 3. Pseudomonas aeruginosa 4. Polimixina

B I. Zavascki, Alexandre Prehn II. Título.

NLM: WC 240

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## **Dedicatória**

A Deus, por tudo o que me deu e propiciou até hoje e ao meu pai (*in memoriam*), grande pai, amigo e médico.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Dr. Alexandre Prehn Zavascki pela oportunidade, apoio, orientação e colaboração para a realização do mestrado.

Aos demais professores, funcionários e ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS.

Ao Dr. Gabriel Azambuja Narvaez e a Dra. Ana Maria Sandri por terem me propiciado o espaço do Serviço de Infectologia e Controle de Infecção do Hospital São Lucas - PUCRS para a revisão dos prontuários.

À Dra. Maria Helena Rigatto e Dra. Ana Lúcia Moro pela ajuda na revisão dos prontuários.

Ao laboratório de Microbiologia do Hospital São Lucas pelo apoio para a busca ativa das hemoculturas.

À equipe do SAME do Hospital São Lucas pela disponibilização dos prontuários para a revisão.

À minha esposa Chaunecy, pela compreensão, carinho, apoio e paciência.

À minha mãe, pela motivação, incentivo e apoio.

Aos amigos, pelas orações e apoio.

## SUMÁRIO

Lista de figuras e tabelas .....	7
Resumo .....	8
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>13</b>
2.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	13
2.1.1 Microbiologia .....	13
2.1.2 Epidemiologia de <i>P. aeruginosa</i> .....	14
2.1.3 Patogenia .....	17
2.1.4 Mecanismos de resistência .....	19
2.1.5 Manifestações clínicas .....	21
2.1.6 Bacteremias por <i>P. aeruginosa</i> .....	23
2.1.7 Mortalidade nas bacteremias por <i>P. aeruginosa</i> .....	25
2.1.8 Fatores prognósticos nas bacteremias por <i>P. aeruginosa</i> .....	26
2.1.9 Tratamento das bacteremias por <i>P. aeruginosa</i> .....	25
2.2 Polimixina B .....	29
2.2.1 Histórico .....	29
2.2.2 Estrutura química .....	29
2.2.3 Espectro de ação .....	31
2.2.4 Dosagem .....	32
2.2.5 Farmacodinâmica .....	33
2.2.6 Farmacocinética .....	33
2.2.7 Toxicidade .....	34
2.2.8 Resistência .....	36
2.2.9 Estudos com colistina .....	36
2.2.9.1 Série de casos com colistina .....	37
2.2.9.2 Estudos comparativos com colistina .....	39
2.2.10 Estudos clínicos com polimixina B contra bacilos Gram-negativos multirresistentes .....	43

<b>3.</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	46
<b>4.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	47
	4.1 Objetivo geral .....	47
	4.2 Objetivos específicos .....	47
<b>5.</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	48
<b>6.</b>	<b>ARTIGO</b> .....	59
<b>7.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES GERAIS</b> .....	75
<b>8.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	77
	8.1 Formulário para obtenção de dados .....	77
	8.2 Escore de Charlson .....	79
	8.3 Escore de Pitt .....	80
	8.4 Outros germes em hemocultura .....	80

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

<b>Tabela 1.</b> $\beta$ -lactamases identificadas em <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de acordo com a sua classificação funcional e molecular .....	21
<b>Tabela 2.</b> Componentes da Polimixina B .....	30
<b>Figura 1.</b> Estrutura da Polimixina B .....	30
<b>Tabela 3.</b> Doses do colistimetato de sódio e da Polimixina B .....	32
<b>Tabela 4.</b> Dose renal da Polimixina B .....	32

## RESUMO

A *Pseudomonas aeruginosa* é um dos principais agentes etiológicos de infecções nosocomiais em todo o mundo. A resistência aos antimicrobianos é um problema crescente na prática clínica, particularmente, com *P. aeruginosa*, devido a múltiplos mecanismos de resistência intrínseca e extrínseca. Como há uma escassez de novos antibióticos para o tratamento de bacilos Gram-negativos, particularmente com ação anti-*Pseudomonas*, houve a necessidade de resgatar antigos antibióticos, como as polimixinas.

Não existem ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia das polimixinas contra as bactérias multirresistentes. Estes sugerem que as polimixinas tenham eficácia aceitável, porém há limitações que impedem de chegar a uma conclusão definitiva, como a co-administração de outros antibióticos e a falta de um grupo controle.

Existem alguns estudos comparativos com colistina (polimixina E) e outros antibióticos. Apenas um estudo comparou ambas polimixinas (B e E) com outros antimicrobianos para o tratamento de diversas infecções causadas por *Acinetobacter baumannii*.

As bacteremias são infecções graves com alta mortalidade e vários estudos já demonstraram que quando são causadas por *P. aeruginosa* a morbi-mortalidade é bastante importante. Neste estudo comparamos a eficácia da polimixina B endovenosa com outros antibióticos para o tratamento de bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa*.



Um total de 255 pacientes tiveram pelo menos um episódio de bacteremia, mas apenas 133 pacientes puderam ser incluídos no estudo. Vários pacientes foram excluídos porque foram ao óbito em menos de 48 horas após a coleta das hemoculturas ou receberam menos que 48 horas de tratamento. Pode-se certamente deduzir daí a gravidade deste tipo de infecção.

Este estudo é o primeiro acessando a eficácia da polimixina B contra antibióticos comparadores e o primeiro a acessar apenas infecções bacterêmicas. Os pacientes tratados com polimixina B começaram tratamento apropriado mais tarde que o grupo comparador, mas esta variável não foi estatisticamente significativa.

Nós também demonstramos que a terapia com polimixina B foi associada a uma maior incidência de toxicidade renal do que os antibióticos comparados (11/45, 24,4% versus 4/88, 4,5%) assim como foi mostrado num recente estudo de coorte comparativo e sugerido em outros estudos anteriores.

Nosso estudo mostrou que o tratamento da bacteremia por *P. aeruginosa* com polimixina B tem menor eficácia, demonstrado por apresentar maior mortalidade hospitalar, comparado com outros antibióticos, 66,7% (30/45) e 28,4% (25/88), respectivamente. O risco de mortalidade hospitalar foi quase o dobro para os pacientes tratados com polimixina B. Embora não demonstrado no nosso estudo, a otimização da dosagem da polimixina B poderia diminuir este efeito prejudicial.

## 1. INTRODUÇÃO

A *Pseudomonas aeruginosa* é um dos principais agentes etiológicos de infecções nosocomiais em todo o mundo. Independentemente da utilização de antibioticoterapia adequada, as infecções por este organismo estão associadas a altas taxas de mortalidade [1].

A resistência aos antimicrobianos é um problema crescente na prática clínica, particularmente, em *P. aeruginosa*, devido a múltiplos mecanismos de resistência intrínseca e extrínseca [1]. Na América Latina, principalmente no Brasil, encontramos níveis mais altos de resistência em relação a outras regiões do mundo [2].

Como há uma escassez de novos antibióticos para o tratamento de Gram-negativos, particularmente com ação anti-*Pseudomonas*, houve a necessidade de resgatar antigos antibióticos, como as polimixinas. As polimixinas são antibióticos lipopeptídicos policatiônicos bactericidas. Interagem com o lipopolissacarídeo (LPS) da parede celular das bactérias Gram-negativas, promovendo alterações nessa estrutura e na membrana citoplasmática. Polimixina B e colistina (também conhecida como polimixina E – apenas um aminoácido difere entre elas) são as duas polimixinas usadas na clínica médica, sendo que a última é utilizada mais amplamente e a maioria da experiência clínica mais recente é com ela [3].

A polimixina B não tem atividade contra bactérias Gram-positivas e anaeróbias, porém possui excelente atividade *in vitro* contra vários bacilos Gram-negativos, tais como *P.*

*aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, entre outros. Sua farmacocinética e farmacodinâmica é pouco conhecida devido ao seu pouco uso nos últimos 50 anos. Há pequenas taxas de resistência às polimixinas, incluindo heterorresistência, que surgiram recentemente e trazem grande preocupação [3].

Não existem ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia das polimixinas contra as bactérias multirresistentes [3]. Grande parte da experiência com esses antimicrobianos vem através de séries de casos. Estes sugerem que as polimixinas tenham eficácia aceitável, porém há limitações que impedem de chegar a uma conclusão definitiva, como a co-administração de outros antibióticos e a falta de um grupo controle [4].

Recentemente, cinco estudos clínicos compararam a eficácia da colistina com outros antibióticos, a maioria deles carbapenêmicos, no tratamento de infecções graves por *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* [5-9], e um estudo avaliou a eficácia da polimixina B e da colistina em comparação com ampicilina/sulbactam no tratamento de infecções por *Acinetobacter spp.* resistente a carbapenêmicos [10]. De um modo geral, verificou-se que a colistina parece ser tão eficaz quanto os outros antibióticos para o tratamento de infecções causadas por *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, com a exceção de um único estudo que demonstrou maior mortalidade durante o tratamento no grupo tratado com polimixinas em relação à ampicilina/sulbactam. Vale ressaltar que a mortalidade hospitalar foi semelhante nos dois grupos nesse estudo [10].

Entretanto, nenhum desses estudos avaliou a eficácia das polimixinas em pacientes com bacteremias. As bacteremias têm uma mortalidade geral de 18% nos Estados Unidos, sendo uma causa importante de morte. As bacteremias causadas por Gram-negativos em pacientes de terapia intensiva frequentemente têm como origem o trato respiratório e

gastrointestinal, e são, na sua maioria, causadas por *P. aeruginosa* [11]. Em recente estudo realizado no Hospital São Lucas – PUCRS verificou-se que pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* apresentaram uma mortalidade hospitalar extremamente alta (52.3%) [12]. A administração de terapia antimicrobiana apropriada foi a única variável associada a um redução na mortalidade (41.4% em pacientes tratados com antibiótico apropriado versus 73.3% em pacientes tratados com antibiótico inapropriado,  $p=0,04$ ) [12]. Nessa instituição, o uso de polimixina B tem aumentado importantemente nos últimos anos devido a altas prevalências de *P. aeruginosa* multirresistentes [13].

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 *Pseudomonas aeruginosa*

#### 2.1.1 Microbiologia

Faz parte de um grupo de bactérias não fermentadoras e são chamadas de *Pseudomonas* porque estão, comumente, dispostas em pares de células que lembram uma única célula e *aeruginosa* porque o tom azul esverdeado foi encontrado em vários isolados clínicos [13]. Em 1992, este gênero foi subdividido em vários novos gêneros (*Burkholderia*, *Stenotrophomonas* e outros); entretanto ainda existem 2 mil espécies do gênero *Pseudomonas*. *P. aeruginosa* é a principal espécie [14].

São bacilos Gram-negativos, não formadores de esporos, pertencentes à família *Pseudomonadaceae*, usualmente, móveis, retos ou ligeiramente curvos tipicamente dispostos aos pares (medindo 1 a 5µm de comprimento e 0,5 a 1µm da largura). Os microorganismos utilizam carboidratos através da respiração aeróbica, tendo o oxigênio como acceptor final de elétrons. Embora descritos como aeróbios obrigatórios, podem crescer de modo anaeróbio usando o nitrato ou arginina como um acceptor alternativo de elétrons. Sendo assim podem crescer em número variado de meios, desde os mais simples até os mais complexos. Colônias de *P. aeruginosa* podem ter uma morfologia variada, mas costumam aparecer espraçadas sobre o disco. O meio agar cetrimida é um meio seletivo que contém detergente que inibe o

crescimento de vários organismos [13]. A presença do citocromo oxidase é usada para diferenciar *Pseudomonas* dos membros da família *Enterobacteriaceae*. Algumas cepas aparecem mucoides devido à abundância de uma cápsula de polissacarídeos; essas cepas são particularmente comuns nos pacientes com fibrose cística. Algumas espécies produzem pigmentos difusíveis (piocianina, pioverdina, piomelanina ou piorrubina) que lhes conferem uma aparência característica na cultura. Também produzem catalase e várias enzimas extracelulares, como lípases, esterases e proteases [14].

A *P. aeruginosa* cresce prontamente em uma grande variedade de meios de cultura e são poucas as características necessárias para sua identificação, como a morfologia colonial (tamanho da colônia, atividade hemolítica, pigmentação, odor) e alguns testes bioquímicos específicos e rápidos (Ex.: reação positiva no teste de oxidase). No exame direto não é facilmente distinguível de outros bacilos Gram-negativos não-fermentadores. O odor doce semelhante à uva proveniente de suas colônias em meios de culturas, decorrente da produção de trimetilamina, é característico da espécie, assim como a produção de piocianina. Baseado em algumas características bioquímicas a *P. aeruginosa* pode ser presuntivamente identificada por vários métodos automatizados. Eventualmente esses sistemas não conseguem diferenciar as espécies não-*aeruginosa*, o que pode necessitar de diferentes oxidações de açúcares, crescimento a 42°C e coloração de flagelos [13-15].

### 2.1.2 Epidemiologia de *Pseudomonas aeruginosa*

São encontradas no ambiente hospitalar em reservatórios úmidos como alimentos, vasos de flores, pias, banheiros, panos de chão, equipamentos de terapia respiratória e diálise

e soluções desinfetantes. É incomum a colonização persistente, como parte da microbiota normal humana, exceto em pacientes hospitalizados ou ambulatoriais imunocomprometidos [14], podendo colonizar axila, ouvido e períneo [13]. Entretanto, como portadores de fibrose cística estão sobrevivendo mais tempo, e costumam estar colonizados por *P. aeruginosa*, está se tornando mais comum seu tratamento por clínicos e não por pediatras [16].

Possui necessidades nutricionais mínimas, tolera uma ampla variedade de temperaturas (4°C a 42°C) e é resistente a muitos antibióticos e desinfetantes. O isolamento de *Pseudomonas* a partir de fontes ambientais significa muito pouco, a não ser que existam evidências epidemiológicas de que um determinado local contaminado seja o reservatório da infecção. Além disso, o isolamento de *Pseudomonas* em pacientes hospitalizados é preocupante, mas normalmente não justifica uma intervenção terapêutica, exceto se houver evidência de doença. O isolamento de *Pseudomonas* de espécimes clínicos, particularmente outras espécies que não *Pseudomonas aeruginosa* pode representar uma simples colonização transitória do paciente ou contaminação do espécime clínico a partir do ambiente durante a sua coleta ou processamento no laboratório [14].

Muito menos importante que as infecções nosocomiais, a infecção comunitária por *P. aeruginosa* pode acontecer e está especialmente associada à exposição a ambientes úmidos [17]. Infecções de pele por *P. aeruginosa* podem decorrer de uso de banheiras, hidromassagens e piscinas [18]. Indivíduos que usam lentes de contato, particularmente as de uso prolongado têm maior risco de desenvolver ceratite ulcerativa por *P. aeruginosa* pela presença da bactéria nas soluções da lente de contato [19,20]. Otite externa é frequentemente causada por *P. aeruginosa*. Paroníquia é associada à exposição constante a água, detergente ou estresse mecânico. Endoftalmite pós-cirúrgica ou pós-trauma ocular pode resultar em

comprometimento da visão [21]. Endocardite pode acontecer em usuários de drogas endovenosas [22]. Até 7% dos indivíduos hígidos carregam *P. aeruginosa* na garganta, mucosa nasal ou na pele, além disso, foi encontrada em até 24% dos examinados a presença de *P. aeruginosa* nas fezes [23].

Um período de colonização frequentemente precede a infecção por *P. aeruginosa* e pode ocorrer em até 50% dos pacientes infectados com fator de risco para infecção. Muitos pacientes em ventilação mecânica ficam colonizados por *P. aeruginosa*, mas apenas poucos desenvolvem pneumonia [24]. Colonização do trato gastrointestinal é comum após o uso de antibióticos que eliminam a microbiota normal e, se houver aspiração, podem colonizar o trato respiratório e vir a desenvolver pneumonia [13].

Mudanças na epidemiologia e incidência de várias infecções nosocomiais são freqüentes e muitos destes problemas parecem ocorrer em determinados ambientes e de forma esporádica, como surtos. Entretanto, infecções por *Pseudomonas* se mantêm constantes, tanto em relação à incidência como os sítios de infecção nos últimos 30 a 40 anos. Os índices de pneumonia nosocomial e pneumonia associada à ventilação mecânica podem variar significativamente de país para país. Em 2003, nas unidades de terapia intensiva dos Estados Unidos, a *P. aeruginosa* foi responsável por 18,1% das pneumonias nosocomiais, 16,3% das infecções urinárias, 9,5% das infecções do sítio cirúrgico e 3,4% das infecções da corrente sanguínea [25].

Com o aumento dos problemas devido às infecções por cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes, pode-se concluir que este organismo continuará sendo uma causa importante de morbi-mortalidade por bastante tempo [26].



### 2.1.3 Patogenia

Possui uma série de fatores de virulência, incluindo componentes estruturais, toxinas e enzimas. Adicionalmente, o sistema de secreção do tipo III, usado pela *P. aeruginosa*, é particularmente eficaz em injetar toxinas para o interior da célula hospedeira. Apesar da diversidade de fatores de virulência, a maioria dos especialistas acredita que, para *P. aeruginosa* causar doença, vários fatores devem trabalhar conjuntamente [14].

A adesão às células do hospedeiro é crítica para o estabelecimento da infecção. Pelo menos quatro componentes estruturais da superfície da *P. aeruginosa* facilitam a adesão: flagelo, pili, lipopolissacarídeo e alginato. O flagelo e o pili também medeiam a motilidade da *P. aeruginosa*, e o lipídio A, componente do LPS, é responsável pela atividade de endotoxina. O alginato é um exopolissacarídeo mucoide que forma uma cápsula proeminente na superfície bacteriana e protege os organismos da fagocitose e da ação dos antibióticos. A produção deste polissacarídeo mucoide tem uma regulamentação complexa. Os genes que controlam a produção do alginato podem ser ativados em pacientes com fibrose cística ou outras doenças respiratórias crônicas, que são predispostos à colonização de longa duração com cepas mucoides de *P. aeruginosa* [14].

Acredita-se que a exotoxina A seja um dos fatores de virulência mais importantes produzido por cepas patogênicas de *P. aeruginosa*. Esta toxina impede a síntese proteica através do bloqueio do prolongamento da cadeia de peptídeos nas células eucarióticas, de forma semelhante à toxina diftérica produzida pelo *Corynebacterium diphtheriae*. Entretanto, as toxinas produzidas por esses dois microorganismos são estruturalmente e

imunologicamente diferentes, e a toxina A, muito provavelmente, contribui para a dermonecrose que ocorre nas lesões por queimadura, nas lesões da córnea em infecções oculares, e danos teciduais nas infecções pulmonares crônicas. A toxina também é imunossupressora [14].

A piocianina é um pigmento azul, produzido por *P. aeruginosa* que catalisa a produção de superóxido e peróxido de hidrogênio, formas tóxicas do oxigênio. Este pigmento também estimula a liberação de interleucina-8, levando ao aumento da quimiotaxia de neutrófilos [14].

A pioverdina, um pigmento verde-amarelado, é um sideróforo que se liga a íons ferro para utilização no metabolismo bacteriano. Esse pigmento também regula a secreção de outros fatores de virulência, incluindo a exotoxina A [14].

LasA (serino protease) e LasB (zinco metaloprotease) são duas enzimas que atuam em sinergismo para degradar a elastina, resultando em dano aos tecidos que contenham elastinas, e produzindo danos no parênquima pulmonar e lesões hemorrágicas associadas às infecções disseminadas de *P. aeruginosa*. Essas enzimas também podem degradar componentes do sistema complemento e inibir a quimiotaxia e a função dos neutrófilos, favorecendo ainda mais a disseminação e o dano tecidual nas infecções agudas. As infecções crônicas por *Pseudomonas* são caracterizadas pela formação de anticorpos para LasA e LasB, com deposição de complexo imunes nos tecidos infectados [14].

Assim como as elastases, a protease alcalina contribui para a destruição tissular e disseminação de *P. aeruginosa*. Ela também interfere com a resposta imune do hospedeiro [14].

Fosfolipase C é uma hemolisina termolábil que quebra lipídios e lectina, facilitando a destruição tissular. O papel exato dessa enzima nas infecções do trato respiratório e trato urinário não está bem definido, embora uma importante associação entre a produção de hemolisina e a doença seja reconhecida [14].

Exoenzimas S e T são toxinas extracelulares produzidas por *P. aeruginosa*. Elas possuem atividade de adenosina difosfato-ribosiltransferase, de função desconhecida. Entretanto, quando o sistema de secreção do tipo III introduz as proteínas nas células-alvo eucarióticas, ocorre dano das células epiteliais, facilitando a disseminação bacteriana, a invasão tecidual e a necrose. Esta citotoxicidade é mediada pelo rearranjo da actina [14].

#### 2.1.4 Mecanismos de resistência

*Pseudomonas aeruginosa* é intrinsecamente resistente a muitas drogas e é virtualmente capaz de se tornar resistente a qualquer antimicrobiano. Pode-se definir multirresistência como a resistência a três ou mais classes de drogas, inclusive quando for apenas sensível a um antibiótico. Multirresistência normalmente é a combinação de diferentes mecanismos num isolado ou a ação de um mecanismo de resistência potente [27]. A mortalidade aumenta quando a infecção é causada por sepas multirresistentes [28]. Os mecanismos de resistência da *P. aeruginosa* incluem a produção de enzimas, bombas de efluxo e modificações no sítio de ligação e membrana plasmática [1]. O conhecimento destes mecanismos de resistência combinado com o domínio das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas parecem ser o caminho para o tratamento mais otimizado para estes germes multirresistentes [27].

As  $\beta$ -lactamases são a maior causa de resistência bacteriana aos betalactâmicos. Podem ser classificadas pelas suas funções características (grupo Bush-Jacoby-Medeiros) e conforme a sequência de aminoácidos (Ambler: A, B, C e D). As enzimas AmpC são capazes de hidrolizar penicilinas e cefamicinas, em menores níveis oximinocefalosporinas como ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona e aztreonam. As  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL) apresentam ação hidrolítica contra as cefalosporinas de terceira e quarta geração, além de penicilinas e cefalosporinas de espectro limitado. *P. aeruginosa* também podem produzir oxacilinas de espectro limitado e estendido. Já as metallo- $\beta$ -lactamases hidrolizam a maioria dos substratos clínicos exceto aztreonam e sua frequência é mais comum entre *Pseudomonas* e *Acinetobacter* que entre as *Enterobacteriaceae* [27]. (Tabela 1)

Outros mecanismos incluem as enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, as bombas de efluxo, que podem agir em conjunto com a perda dos canais de porina, alteração no sítio de ligação das proteínas e as carbapenemases [27].

Embora o mecanismo de resistência da polimixina não tenha sido completamente desvendado, é sabido que alterações na membrana plasmática causam resistência na *P. aeruginosa* [27]. As polimixinas permanecem ativas contra isolados de *P. aeruginosa*, inclusive contra aqueles resistentes a carbapenêmicos, exceto em áreas geográficas restritas [29]. Foram encontrados dois mecanismos de resistência na *P. aeruginosa* resistente a polimixina. Um deles, chamado adaptativo, foi uma consequência da adaptação gradual à presença da polimixina no meio de cultura. O segundo mecanismo envolve mutação genética e não foi bem estudado [27].

Tabela 1.  $\beta$ -lactamases identificadas em *Pseudomonas aeruginosa* de acordo com a sua classificação funcional e molecular

Grupo Bush-Jacoby-Medeiros	Classe molecular de Ambler	Enzimas
1	C	AmpC (PDC)
2b	A	TEM-1,-2,-90 (TLE-1), -110 e SHV-1
2be	A	PER-1 e -2 VEB-1, -2 e -3 TEM-4, -21, -24, -42 e -116 SHV-2a, -5 e -12 GES-1, -2, -5, -8 (IBC-2) e -9 BEL LBT 802 CTX-M-1, CTX-M-2 e CTX-M-43
2c	A	PSE-1 (CARB-2), PSE-4 (CARB-1), CARB-3, CARB-4, CARB-like e AER-1
2d	D	Espectro limitado: LCR-1, NPS-1, OXA-1-5, -7, -9, 10, -12, -13, -20, -21, -30 e -46 Espectro estendido: OXA-11, -14-19, -28, -31, -32, -35, -45, -53 e -161 Carbapenemase – ocorrência natural: OXA-50 Carbapenemase – adquirida: OXA-24/40
2f	A	KPC-2 e KPC-5
3	B	IMP-1, -4, -6, -7,-9, -10, -12, -13, -15, -16, -18 e -22 VIM-1, -2, -3, -4, -5, -7, -8, -11, -13, -15, -16, -17 e -18 SPM-1 GIM-1 AIM-1

Adaptado de Zavascki *et al* [27].

### 2.1.5 Manifestações clínicas

As infecções do trato respiratório inferior por *P. aeruginosa* podem variar de gravidade desde uma colonização assintomática ou traqueobronquite benigna até uma grave broncopneumonia necrotizante. A colonização é observada em pacientes com fibrose cística, outras doenças pulmonares crônicas, ou neutropenia. Infecções em pacientes com fibrose

cística têm sido associadas à exacerbação da doença de base e à doença pulmonar invasiva. Cepas mucoides são comumente isoladas dos espécimes obtidos desses pacientes e são de difícil erradicação porque são frequentemente resistentes a muitos antibióticos. Condições que predisõem pacientes imunocomprometidos às infecções por *P. aeruginosa* incluem: terapia prévia com antibióticos de amplo espectro, que eliminam a população bacteriana normal e protetora; e uso de equipamento de ventilação mecânica, que pode introduzir organismos nas vias aéreas inferiores. A doença invasiva nesta população é caracterizada por uma broncopneumonia difusa, tipicamente bilateral com formação de micro-abscessos e necrose tecidual. A taxa de mortalidade é alta, chegando a 70% [13].

*P. aeruginosa* pode causar uma variedade de infecções primárias de pele. A mais conhecida é a infecção em queimaduras. A colonização de uma queimadura, seguida de dano vascular localizado, necrose do tecido e bacteremia, é comum em pacientes com queimaduras graves. A superfície úmida da queimadura e a incapacidade de resposta dos neutrófilos à invasão tecidual predisõem os pacientes a tais infecções. O tratamento das feridas com cremes antibióticos tópicos tem tido apenas sucesso limitado no controle dessas infecções [13].

Foliculite é resultante da imersão em águas contaminadas (canos de água quente, banheiros de hidromassagem, piscinas). Infecções secundárias por *Pseudomonas* também podem ocorrer em pessoas com acne ou nas que fazem depilação. Também podem causar infecções nas unhas de pessoas que têm suas mãos frequentemente expostas à água ou que freqüentam manicures [13].

*P. aeruginosa* também é a causa mais comum de osteocondrite dos pés, após um ferimento penetrante [13].

As infecções do trato urinário são observadas principalmente em pacientes com cateteres urinários de longa permanência. Tipicamente, esses pacientes recebem múltiplos tratamentos com antibióticos, que tendem a selecionar cepas bacterianas mais resistentes [13].

Otite externa é frequentemente causada por *P. aeruginosa*, sendo a natação um fator de risco importante. Esta infecção localizada pode ser tratada com antibióticos tópicos e agentes secantes. A otite externa maligna é uma forma grave da doença observada principalmente em diabéticos e idosos. A doença pode invadir os tecidos subjacentes, causar dano aos nervos cranianos e aos ossos, podendo ser fatal. Tratamento agressivo com antimicrobiano e intervenção cirúrgica são necessários para os pacientes com doença avançada. Também está associada à doença crônica [13].

As infecções oculares ocorrem após um trauma inicial na córnea e posterior exposição à água contaminada com *P. aeruginosa*. Úlceras de córnea se desenvolvem e podem progredir para uma doença ocular grave a não ser que um tratamento rápido seja instituído [13].

*P. aeruginosa* também é causa de várias outras infecções, incluindo aquelas localizadas no trato gastrointestinal, sistema nervoso central e sistema musculoesquelético [13].

#### 2.1.6 Bacteremias por *P. aeruginosa*

*P. aeruginosa* está entre as cinco principais causas de bacteremia nosocomial e uma das mais temidas [13]. Bacteremia causada por *P. aeruginosa* é clinicamente indistinguível

das causadas por outras bactérias Gram-negativas. Normalmente está febril, mas pacientes mais graves podem estar hipotérmicos. Ela ocorre mais frequentemente em pacientes com neutropenia, diabetes mellitus, queimaduras extensas e doenças hematológicas malignas. A maioria das bacteremias se origina a partir de infecções do trato respiratório inferior, trato urinário, pele e tecidos moles (particularmente infecções em queimaduras) [14]. Quando a *P. aeruginosa* se dissemina a partir de um tecido, provavelmente o faça quebrando as barreiras epiteliais e endoteliais para chegar ao sangue. A quebra da barreira epitelial do pulmão num modelo experimental em coelhos foi associada à liberação de mediadores pró-inflamatórios no sangue levando à sepse [30]. Em camundongos a flora intestinal foi eliminada com antibióticos orais e depois substituída por *P. aeruginosa* inoculada na água ingerida, a disseminação sistêmica foi obtida e a morte induzida tornando os camundongos neutropênicos [31]. Embora observado na minoria dos pacientes com bacteremia, lesões de pele características podem se desenvolver (ectima gangrenoso). As lesões se manifestam como vesículas eritematosas que se tornam hemorrágicas, necróticas e ulceradas. O exame microscópico da lesão mostra os microorganismos em abundância, destruição vascular e ausência de neutrófilos, como seria esperado em pacientes neutropênicos [14].

É difícil obter dados atuais da verdadeira incidência de bacteremia por *P. aeruginosa*. Números publicados pelo SENTRY Programa de Vigilância Antimicrobiana, entre 1997 e 1999, 4,4% das bacteremias nos Estados Unidos foram causadas por *P. aeruginosa*, tendo níveis maiores na Europa e América do Sul [32]. As fontes de bacteremia por *P. aeruginosa* sofreram modificações. O paciente clássico era o neutropênico ou o queimado, implicando o intestino ou a pele como portas de entrada, mas uma minoria de pacientes queimados apresenta bacteremia por *P. aeruginosa* [33], embora continue sendo um organismo comumente isolado na ferida [34]. Bacteremia por *Pseudomonas* ainda é vista em



neutropênicos, porém em menos de 10% dos gravemente neutropênicos [35]. As fontes mais frequentemente documentadas são o trato respiratório e o urinário, provavelmente devido às mudanças no manejo dos pacientes nos hospitais para prolongar o suporte através de ventiladores e sondas vesicais [13].

#### 2.1.7 Mortalidade nas bacteremias por *P. aeruginosa*

Poderia ser hipotetizado que as infecções causadas por sepas resistentes poderiam levar a uma alta mortalidade, pois a chance de uma terapia empírica inapropriada seria alta, o que se sabe é que a mortalidade está relacionada à severidade da apresentação clínica e à fonte da infecção [36]. A taxa de mortalidade é maior nas bacteremias por *P. aeruginosa* devido à predileção do microorganismo por pacientes imunocomprometidos e à virulência inerente da *Pseudomonas*. Em estudos mais antigos esta chegava a 50% [37-39].

Em pacientes neutropênicos a mortalidade era tão alta como 70% na era em que aminoglicosídeos e polimixinas eram a terapia inicial. Desde a introdução dos antibióticos betalactâmicos com atividade específica anti-*Pseudomonas* não houve nenhuma população que apresentasse mortalidade tão elevada como consequência da infecção por *Pseudomonas* [35]. A morbidade associada às infecções da corrente sanguínea por *P. aeruginosa* aumenta durante os primeiros dias de bacteremia e volta ao basal após 7 dias [40]. Num estudo a mortalidade foi maior nas bacteremias de origem pneumônica [41].

Um exame da mortalidade publicada nos anos noventa mostrou um índice variado de mortalidade, mas publicações mais recentes mostraram índices entre 28% e 44% [42],

dependendo da adequação do tratamento e da gravidade das doenças de base. Recentemente foi encontrada uma mortalidade de 37%, numa série com 95 pacientes, sendo que 87% receberam terapia adequada [40]. Numa coorte de pacientes não-neutropênicos, a mortalidade atribuída à infecção por *Pseudomonas aeruginosa* foi de 15% [43]. Não está definido se isto aconteceu devido ao tratamento precoce correto ou diferenças na população estudada, porém pode-se afirmar que os pacientes que estão sob risco de desenvolver bacteremia por *Pseudomonas* são os mais doentes, portanto o risco de evoluírem para óbito continuará alto [13].

#### 2.1.8 Fatores prognósticos nas bacteremias por *P. aeruginosa*

O mau prognóstico tem sido associado tanto ao hospedeiro como a fatores microbiológicos. Fatores atribuídos à bactéria incluem alta virulência intrínseca [44, 45], ampla resistência antibiótica [46] e múltiplas mutações de resistência [47]. Os fatores do hospedeiro que estão associados com um desfecho ruim são neutropenia, duração prolongada da bacteremia, origem pneumônica, choque, insuficiência renal e focos metastáticos da infecção. [48-53]. Uma variável potencialmente modificável é o tempo para o tratamento antimicrobiano efetivo e estudos recentes demonstraram um desfecho desfavorável com o uso inadequado de antibiótico [42, 51, 53-55].

Foi demonstrado que infecções por *P. aeruginosa* de origem urinária e em cateter vascular são associados a um desfecho favorável e são considerados de baixo risco [36].

### 2.1.9 Tratamento das bacteremias por *P. aeruginosa*

Terapia antimicrobiana é o principal na bacteremia, mas a retirada de um cateter vascular infectado será necessária para controlar a infecção [13]. Existem pelo menos quatro estudos, nenhum deles randomizado, que indicaram que as bacteremias por *P. aeruginosa* teriam o mesmo desfecho se fossem tratadas com um  $\beta$ -lactâmico anti-*Pseudomonas* ou com este agente combinado com um aminoglicosídeo [49,56-58]. Muitos trabalhos associaram a monoterapia com aminoglicosídeos a um pior desfecho nas bacteremias por *P. aeruginosa*, portanto ela está descartada [40]. Não há dúvida que a maioria dos infectologistas ainda são a favor da terapia combinada para bacteremia por *P. aeruginosa*, porém é difícil definir o uso de um único agente  $\beta$ -lactâmico anti-*Pseudomonas* como terapia inadequada. Mesmo nos pacientes que tenham mais risco de morrer rapidamente por bacteremia por *P. aeruginosa*, monoterapia empírica dirigida para *P. aeruginosa* é considerada tão eficaz quanto a terapia combinada nos guias práticos da IDSA (Infectious Diseases Society of America) [59].

Terapia empírica para cobrir este organismo deveria incluir agentes contra os quais houvesse os menores níveis de resistência bacteriana dentro da instituição. Sendo assim, algumas opções podem ser ceftazidime 2 g a cada 8 horas, cefepime 2 g a cada 8 horas, meropenem 1 g a cada 8 horas ou imipenem-cilastatina 500 mg a cada 6 horas. Se a piperacilina-tazobactam for usada, deve ser prescrito 3,375 g a cada 4 horas ou 4,5 g a cada 6 horas. Aztreonam 2 g a cada 8 horas pode ser usado se o paciente possui alergia contra betalactâmicos. Acrescentar amicacina 15 mg/kg a cada 24 horas pode ser considerado [13]. Atualmente os maiores níveis de sensibilidade na maioria das regiões do mundo são para amicacina [32].

O intervalo de tempo entre a coleta de uma hemocultura que positiva e a administração de terapia apropriada é tão importante quanto a escolha do antibiótico. Estudos sugerem que a mortalidade em 30 dias por *P. aeruginosa* seja o dobro se houver uma demora para administrar o antibiótico adequado maior que 52 horas desde que a hemocultura foi coletada [51]. Surpreendentemente, o tempo para iniciar antibiótico não afetou a morbidade ou a mortalidade em alguns estudos [40].

Em algumas instituições e países, a susceptibilidade para a primeira linha de antibióticos contra *P. aeruginosa* é menor que 80%. Nesta situação, deve-se começar uma terapia combinada empírica para bacteremia ou sepse naqueles que tiverem risco de uma infecção por *P. aeruginosa* até que os culturais estejam disponíveis [13]. Pacientes com *Pseudomonas* resistente a carbapenênicos normalmente já receberam previamente grande quantidade de antibióticos de amplo espectro [36]. As polimixinas restam como a última opção para estas cepas multirresistentes. Não está definido se a terapia combinada poderia oferecer algum benefício para o tratamento dos pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* multirresistente. Uma opção seria associar a polimixina à drogas como amicacina, aztreonam ou mesmo rifampicina [3]. O tempo de tratamento para bacteremia por *P. aeruginosa* não foi submetido a um estudo criterioso. É geralmente recomendado que pacientes neutropênicos sejam tratados até recuperar os níveis de neutrófilos. Bacteremias relativamente simples podem ser tratadas, em pacientes não-neutropênicos com menores cursos de terapia assumindo que dispositivos que predisuseram à bacteremia foram removidos. Bacteremias complexas que também envolvem infecções em tecidos como os pulmões, rins e pele podem ser mais difíceis de tratar, especialmente em pacientes neutropênicos. Portanto é recomendado que estes pacientes recebam curso de terapia mais longo [13].

## 2.2 Polimixina

### 2.2.1 Histórico

As polimixinas são drogas antigas descobertas em 1947. Começaram a serem usadas por via parenteral em 1962 e a partir de 1980 deixaram de ser prescritas devido à sua nefrotoxicidade limitando-se ao uso tópico e oral [60]. Mas como foram surgindo ao longo dos anos bactérias Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e outros) resistentes a todos os antibióticos até então conhecidos, houve a necessidade do emprego da polimixina endovenosa. As duas polimixinas até então usadas são a polimixina B e a polimixina E, a colistina, sendo esta a mais estudada [13].

### 2.2.2 Estrutura química

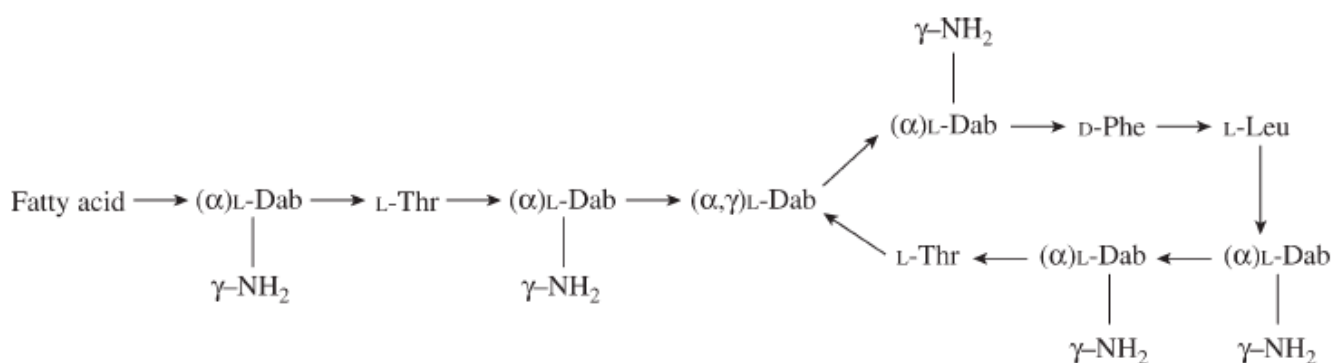
As polimixinas são detergentes peptídios catiônicos com peso molecular maior ou igual a 1000 dáltons. A polimixina B é derivada de produtos de várias cepas do *Bacillus polymyxa* e a colistina é produzida pelo *Bacillus colistinus*. A estrutura básica da polimixina B é composta pela mistura de quatro componentes, B1 a B4, sendo as polimixinas B1 e B2 os mais importantes (Figura 2). Os quatro diferem entre si apenas pelo componente do ácido graxo. Esta estrutura consiste em um anel peptídeo policatiônico e uma cadeia tripeptídea com um ácido graxo na extremidade [3].

**Tabela 2.** Componentes da Polimixina B

Polimixina	M <sub>r</sub>	Fórmula molecular
B1	1204	C <sub>56</sub> H <sub>98</sub> N <sub>16</sub> O <sub>13</sub>
B2	1190	C <sub>55</sub> H <sub>96</sub> N <sub>16</sub> O <sub>13</sub>
B3	1190	C <sub>55</sub> H <sub>96</sub> N <sub>16</sub> O <sub>13</sub>
B1-I	1204	C <sub>56</sub> H <sub>98</sub> N <sub>16</sub> O <sub>13</sub>

Soma das polimixinas B1, B2, B3 e B1-I: constituem pelo menos 80%. Adaptado de Kwa [65].

Há apenas um aminoácido que difere entre a polimixina B (figura 1) e a colistina [4]. Enquanto a primeira é administrada parenteralmente como sal sulfato, na segunda a formulação sulfometilada da colistina (colistimetato de sódio) necessita ser hidrolizada para se transformar em antibiótico. A hidrólise ocorre na temperatura corpórea e em testes *in vitro* [13].



**Figura 1.** Estrutura da Polimixina B

### 2.2.3 Espectro de ação

As polimixinas são ativas contra vários bacilos Gram-negativos aeróbios, entre eles *P. aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* que são intrinsicamente sensíveis, incluindo a maioria dos isolados que são resistentes às outras classes de antibióticos. *Stenotrophomonas malophilia* normalmente é sensível, porém algumas cepas são resistentes. *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Neisseria spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio spp.* e *Brucella spp.* são resistentes. *Campylobacter spp.* varia na susceptibilidade a polimixina. *Bartonella spp.* é intermediária. Entre as enterobacteriáceas, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* e *Klebsiella spp.* costumam ser sensíveis. Por sua vez *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii* e *Serratia marcescens* são resistentes. Polimixina é ativa contra algumas espécies de *Aeromonas*, mas *Aeromonas jandaei* é resistente e *Aeromonas Hydrophila* tem resistência induzida. Estudos com as colistinas demonstraram que as polimixinas são ativas contra *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* e *Legionella pneumophila* [3]. O espectro de atividade das polimixinas B e E é quase idêntico [61]. Não tem atividade contra bactérias Gram-positivas e anaeróbias [62, 63].

Desde 2007 o CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) propôs recomendação para teste de suscetibilidade para polimixina B, definindo para *P. aeruginosa*: sensível se MIC  $\leq$  2mg/L (Minimum inhibitory concentration); intermediária se MIC = 4mg/L; e resistente se MIC  $\geq$  8mg/L. A zona de diâmetro interpretativo padrão para o método de disco de difusão para *P. aeruginosa* foi definida como resistente se  $\leq$  11 mm e sensível se  $\geq$  12 mm [64].

## 2.2.4 Dosagem

A dose de polimixina B e colistimetato de sódio que é amplamente utilizada na prática clínica está descrita na tabela 3 [65]. Um recente estudo que está para ser publicado demonstrou que polimixina B em doses  $\geq 200\text{mg}/\text{dia}$  foi associada com menor mortalidade hospitalar, apesar de apresentar maior nefrotoxicidade o benefício da terapia supera os seus riscos [66].

**Tabela 3.** Doses do colistimetato de sódio e da Polimixina B [65].

Colistimetato de sódio (CMS)	Polimixina B
Para pacientes com $\leq 60$ kg e função renal normal: EV ou IM: 4 a 6 mg/kg/dia divididos em 3 doses.  Para pacientes com $> 60$ kg e função renal normal: 240 a 480 mg/dia (UK) ou até 720 mg/dia (EUA) em 3 doses.  2,5 a 5 mg/kg/dia divididos em 2 a 4 doses (EUA)  Inalação: 40 mg (500.000 U) 12/12 horas se $\leq 40$ kg 80mg (1.000.000) 12/12 horas se $> 40$ kg  Para infecções pulmonares recorrentes, a dose do CMS aerosolizado pode ser aumentada para 160 mg (2 milhões U) a cada 8 horas.	Para adultos e crianças com mais de 2 anos e função renal normal: EV: 15.000 a 25.000 U/kg diários 12/12 horas IM: 25.000 a 30.000 U/kg diários divididos em 4 ou 6 doses  Intratecal: 50.000 U 1x ao dia por 3 a 4 dias, depois 50.000 U em dias alternados 1x ao dia por pelo menos 14 dias, após culturas do líquido negativas e/ou glicose normal.
EV: endovenoso, IM: intramuscular	

A dose sugerida ajustada à função renal de polimixina B endovenosa que é sugerida por Kwa está na tabela 4 [65]. Porém este ajuste é questionável. Não se pode esquecer que uma publicação recente observou que apenas 1% da polimixina B inalterada foi encontrada na urina [67], o que sugere que haja mínima excreção renal da droga.

**Tabela 4.** Dose renal da Polimixina B [65].

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



### 2.2.5 Farmacodinâmica

*In vitro*, as polimixinas são rapidamente bactericidas no modelo concentração-dependente. Elas têm efeito pós-antibiótico para *P. aeruginosa*, mas não o têm para *A. baumannii* [68]. Apenas um estudo examinou a farmacodinâmica na polimixina B [69], já que os demais estudos avaliaram a colistina [4, 70]. Nestes estudos time-kill, um novo crescimento foi observado após rápida redução inicial da lise bacteriana em todas as concentrações testadas (1-16 mg/L) [69]. Além disso, o efeito bactericida da polimixina B foi sujeito à quantidade do inóculo [69]. Um modelo *in vitro* sugeriu que a administração de polimixina três vezes ao dia poderia ser efetivo em suprimir a resistência [71].

### 2.2.6 Farmacocinética

Nenhuma das polimixinas é absorvida via oral. Depois de 2 a 4 mg/kg de polimixina B intramuscular são alcançados 1 a 8 µg/mL de pico sérico. Num estudo usando 0,5 a 1,25 mg/kg de polimixina B infundida endovenosa em uma hora em pacientes graves, relataram concentrações plasmáticas de 2,14 a 14 µg/mL descritos após pelo menos dois dias de terapia [67]. A ligação às proteínas plasmáticas foi de 79% a 92%. Este estudo sugere que apesar de ter um número limitado de pacientes, é possível que as doses atuais de polimixina estejam subótimas. Quando o colistimetato é dado intramuscular para adultos é alcançado um pico sérico de 5 a 7 µg/mL, mas quando é administrado endovenoso o pico é em torno de 20 µg/mL em 10 minutos. Em limitados estudos, o pico de colistina hidrolizada livre *in vivo* de colistimetato é muito menor que o pico de colistimetato (em torno de 2µg/mL). Ligação da

colistina (forma livre) às proteínas é em torno de 50%. Os níveis séricos de colistina são intermediários após administração de colistimetato [72].

Inicialmente pensava-se que a excreção de polimixina B era por filtração glomerular, alguns estudos com desenho criticável traziam estes dados. Há um retardo de 12-24 horas após a primeira dose de polimixina B (mas não colistimetato) até o seu aparecimento na urina de forma significativa. Com doses subseqüentes, os níveis de polimixina B e colistimetato na urina excedem a 15 µg/mL por pelo menos 6 horas após a infusão. É importante lembrar que estes estudos de farmacocinética foram feitos com aplicação intramuscular de polimixina B. Uma publicação recente observou que apenas 1% da polimixina B inalterada foi encontrada na urina [67].

De acordo com a literatura antiga a meia-vida de polimixina B no sangue é em torno de 4,5 a 6 horas. Em pacientes com fibrose cística que receberam colistimetato, a meia-vida de colistimetato era ao redor de 2 horas e a meia-vida de colistina hidrolizada de colistimetato em torno de 4 horas [73]. Acúmulo de ambas drogas decorrem de doses repetidas. Distribuição para líquido, trato biliar, líquido pleural e líquido sinovial é pobre. As polimixinas são pobremente dializadas. Os níveis séricos das polimixinas após inalação são muito baixos [73].

### 2.2.7 Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns com a administração parenteral de polimixina são a nefrotoxicidade e neurotoxicidade [4, 60, 74]. A nefrotoxicidade costuma ser reversível após

interrupção da droga [13]. A nefrotoxicidade é inferior ao que se esperava [3]. O efeito tóxico observado nos estudos realizados principalmente com colistimetato de sódio provavelmente se deram pela falta de entendimento da farmacocinética, farmacodinâmica e uso de dose inadequada [4]. Estudos recentes demonstraram que em pacientes com fibrose cística o colistimetato pode ser menos nefrotóxico que os aminoglicosídeos [72]. A incidência de toxicidade renal nos estudos mais recentes variam entre 0% a 37% [60].

A neurotoxicidade também foi menor nos estudos mais recentes comparada com os mais antigos [60]. É menos observada que a nefrotoxicidade e também costuma ser revertida com a interrupção da droga. Os efeitos neurológicos descritos com a administração das polimixinas são tontura, fraqueza muscular generalizada ou não, parestesia facial e periférica, surdez parcial, distúrbios visuais, vertigem, confusão, alucinações, convulsões e ataxia. Convulsão e fraqueza muscular relacionadas ao uso de polimixina B foram descritos em dois casos [60, 75]. Aminoglicosídeos podem potencializar os efeitos neurotóxicos. Administração intratecal e intraventricular geralmente é bem tolerada [13].

Colistina aerosol pode complicar com dor de garganta, tosse, broncoconstrição (mesmo em pessoas sem história de atopia) e aperto no peito. Os sintomas melhoram com interrupção do tratamento, nebulização e oxigênio [60].

Hipersensibilidade não é comum, porém foram observados rash cutâneo, prurido, dermatite e febre [60]. Há um caso descrito de rabdomiólise [76].

### 2.2.8 Resistência

As polimixinas permanecem ativas contra isolados de *P. aeruginosa*, inclusive contra aqueles resistentes a carbapenêmicos, exceto em áreas geográficas restritas [29]. Isolados clínicos de *P. aeruginosa* com susceptibilidade reduzida às polimixinas já foram relatados previamente [77, 78]. O isolado de *Pseudomonas aeruginosa* que for resistente a todas as classes de antimicrobianos inclusive a polimixina B poderá ser chamado de pan-resistente [79]. Embora o mecanismo de resistência da polimixina não tenha sido completamente desvendado, é sabido que alterações na membrana plasmática causam resistência na *P. aeruginosa* [27]. Foram encontrados dois mecanismos de resistência na *P. aeruginosa* resistente a polimixina. Um deles, chamado adaptativo, foi uma consequência da adaptação gradual à presença da polimixina no meio de cultura. O segundo mecanismo envolve mutação genética e não foi bem estudado [27].

Uma alternativa para o tratamento clínico da *P. aeruginosa* pan-resistente pode ser a terapia combinada, o que ainda necessita ser estudado tanto em modelos *in vitro* como *in vivo* [27].

### 2.2.9 Estudos com colistina

Como as polimixinas são antibióticos antigos, que não foram submetidos a estudos randomizados para serem aprovados, a maioria da experiência clínica vem de série de casos [3, 4]. Estes apresentam uma série de limitações que impedem de chegar a várias conclusões,

especialmente por faltar um grupo controle e por ter sido administrado outro antibiótico ativo concomitantemente.

#### 2.2.9.1 Série de casos com colistina

Foi avaliada a segurança e a eficácia de colistina aerosolizada como adjuvante à terapia antimicrobiana intravenosa para o tratamento de PAVM (Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica), devido aos patógenos Gram-negativos multirresistentes. Sessenta pacientes criticamente doentes receberam colistina aerosolizada para tratar infecções por *Acinetobacter baumannii* (37/60 casos), *Pseudomonas aeruginosa* (12/60 casos) e *Klebsiella pneumoniae* (11 / 60 casos). Metade dos patógenos isolados foi sensível apenas à colistina. Todos os pacientes receberam 2.946 inalações de colistina e a duração média de administração foi de 16,4 dias. Cinquenta e sete pacientes receberam tratamento intravenoso concomitante com colistina ou outros agentes antimicrobianos. Reposta clínica e bacteriológica de PAVM foi observada em 50/60 (83,3%) pacientes. Não houve registro de efeitos adversos relacionados à colistina inalatória. A mortalidade hospitalar global foi de 25%, enquanto a mortalidade atribuível a PAVM foi de 16,7% [80].

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com PAVM microbiologicamente documentados que receberam colistina endovenosa, com ou sem colistina inalatória. Setenta e oito pacientes com PAVM receberam colistina endovenosa, além de colistina inalatória, ao passo que 43 pacientes receberam apenas colistina endovenosa. O resultado de cura da infecção foi de 62/78 (79,5%) doentes que receberam terapia endovenosa além da inalatória contra 26/43 (60,5%) pacientes que receberam colistina

endovenosa isoladamente. A mortalidade hospitalar global foi de 31/78 (39,7%) versus 19/43 (44,2%). A evolução da PAVM foi melhor nos pacientes que receberam colistina inalatória com colistina endovenosa que aqueles que receberam colistina endovenosa isolada [81].

Markou também acompanhou pacientes muito graves por sepse por bacilos Gram-negativos multirresistentes. Foram 24 pacientes que receberam 26 cursos de colistina. Resposta clínica foi observada em 73% dos pacientes e a sobrevivência após 30 dias foi de 57,7%. Perda da função renal foi observada em 14,3% dos 21 pacientes que ainda não estavam realizando diálise, mas somente um dos pacientes apresentou anúria e necessitou de diálise [82].

Um grupo grego estudou 50 pacientes que receberam colistina para o tratamento de 54 episódios de infecções causadas por bacilos Gram-negativos multirresistentes. Os principais patógenos foram *A. baumannii* (51,9%), *P. aeruginosa* (42,6%) e *K. pneumoniae* (3,7%). A mortalidade hospitalar foi de 24% (12/50 pacientes). Resposta clínica foi observada em 66,7% dos episódios (36/54). Níveis séricos de creatinina diminuíram no final do tratamento com colistina. Perda da função renal durante a terapia com colistina foi observada em 4/50 pacientes (8%) [83].

Novamente na Grécia foi estudada a segurança de colistina em 43 pacientes criticamente doentes com infecções nosocomiais causadas por bactérias multirresistentes Gram-negativas, principalmente pneumonia e bacteremia causadas por *P. aeruginosa* e / ou *A. baumannii*. A resposta clínica foi observada em 74,4% dos pacientes. Deterioração da função renal ocorreu em 18,6% dos pacientes durante a terapia com colistina. A nefrotoxicidade foi significativamente elevada em pacientes com história de insuficiência renal (62,5%). A

mortalidade global foi de 27,9%. Neste grupo de pacientes criticamente enfermos, uma idade maior que 50 anos e insuficiência renal aguda foram preditores de mortalidade [84].

O maior estudo de coorte foi realizado por Falagas [85] durante um intervalo de 7 anos, quando foram investigados 258 pacientes que receberam colistina endovenosa por pelo menos 72 horas contra infecções por bacilos Gram-negativos multirresistentes incluindo *Acinetobacter baumannii* (170), *Pseudomonas aeruginosa* (68), *Klebsiella pneumoniae* (18), *Stenotrophomonas maltophilia* (1) e *Enterobacter cloacae* (1). Foram encontrados 79,1% de cura dos pacientes, com 10% de nefrotoxicidade e sobrevivência hospitalar de 65,1%. Variáveis independentes de sobrevivência foram a dose de colistina média diária e cura da infecção [85].

#### 2.2.9.2 Estudos comparativos com colistina

Alguns estudos clínicos compararam a efetividade da colistina com outros antibióticos para o tratamento de infecções sérias causadas por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* [86].

Garnacho-Montero comparou prospectivamente a eficácia de colestimetato e imipenem em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica causada por *A. baumannii* sensível somente a colestimetato e sensível a imipenem. Não foi encontrada diferença na mortalidade, porém os pacientes do grupo do imipenem receberam terapia empírica adequada em número significativamente maior, o que pode ter influenciado no desfecho daqueles tratados com imipenem [5, 86].

Reina comparou prospectivamente o uso de colistina com outros antibióticos no tratamento de 185 infecções causadas por *A. baumannii* ou *P. aeruginosa* na UTI. Embora um maior número de choque séptico tenha sido visto no grupo da colistina, não houve diferença na mortalidade e na cura clínica. Todos os pacientes no grupo da colistina receberam antibiótico empírico inapropriado, enquanto no outro grupo isto apenas aconteceu em 8% dos casos [6, 86].

Hachem analisou retrospectivamente a eficácia da colistina comparada com um grupo controle de betalactâmicos ou quinolonas para infecções causadas por *P. aeruginosa* multirresistentes em 95 pacientes com câncer. Não foi encontrada diferença na mortalidade e na resposta clínica. Usando um modelo multivariado mostrou que não estar na UTI durante a infecção e tratamento com colistina foram associados com resposta clínica favorável [7, 86].

Outro estudo retrospectivo comparou pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica causada por *A. baumannii* ou *P. aeruginosa* sensível somente a colistina com pacientes com estes germes sensíveis a carbapenêmicos e não encontrou significância na diferença de mortalidade. Tratamento empírico, assim como nos outros grupos, foi mais adequado no grupo tratado com imipenem e meropenem e a mortalidade foi significativamente maior nos pacientes que não receberam tratamento empírico adequado [8, 86].

Kallel, por sua vez, retrospectivamente comparou pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica causada por *A. baumannii* ou *P. aeruginosa* sensível somente a colistina com pacientes com *A. baumannii* ou *P. aeruginosa* sensível a imipenem. Não houve diferença entre os dois grupos tanto na mortalidade como no tempo de internação na UTI [9, 86].



Foi comparado pelos gregos a efetividade e a nefrotoxicidade da colistina endovenosa em monoterapia versus a terapia combinada de colistina com meropenem para o tratamento de pacientes com infecções por bactérias Gram-negativas multirresistentes. Quatorze receberam a colistina em monoterapia e 57 a terapia combinada colistina-meropenem. Não houve diferença na resposta clínica (12/14 (85.7%) vs. 39/57 (68.4%) e nefrotoxicidade (0/14 (0%) vs. 4/57 (7%). Uma associação favorável foi encontrada entre a sobrevivência e o tratamento em monoterapia com colistina em comparação com colistina-meropenem. (0/14 (0%) vs. 21/57 (36.8%) mortes) [87].

Um grupo de São Paulo [10] comparou ampicilina/sulbactam com as polimixinas para o tratamento de infecções causadas por *Acinetobacter spp* resistente a carbapenêmicos. Foram encontradas 283 infecções, destas 9 foram tratadas com ambas medicações, 8 receberam outros antibióticos e 99 não receberam tratamento antimicrobiano adequado. Estes 116 pacientes foram excluídos. No total 82 pacientes receberam polimixinas (metade colistina e a outra metade polimixina B) e 85 ampicilina/sulbactam, sendo que a terapia combinada com carbapenêmicos ocorreu em 29% do primeiro grupo e 28% do segundo [10].

Perda de função renal ocorreu em 18 de 69 pacientes (26%) no grupo das polimixinas e em 21 de 81 (26%) no grupo da ampicilina/sulbactam. Rash cutâneo foi observado em 3 (4%) e 11 (13%) no grupo das polimixinas e ampicilina/sulbactam, respectivamente. Não foi observada neurotoxicidade. Evoluíram para óbito durante a internação 63 pacientes (77%) no grupo das polimixinas e 54 (64%) no grupo ampicilina/sulbactam. 75% dos pacientes não tratados morreram nas primeiras 72 horas após a coleta dos culturais. Segundo os autores sua principal descoberta foi que o tratamento com as polimixinas foi uma variável independente

associada com morte durante o tratamento quando comparado com a ampicilina/sulbactam, sendo este último mais eficaz que as polimixinas [10].

Um grupo grego comparou novamente colistina com ampicilina/sulbactam para o tratamento de *A. baumannii* em PAVM. Foi um estudo prospectivo com 28 pacientes, 15 no grupo da colistina e 13 no grupo comparador. Resolução dos sintomas ocorreu em 60% (09/15) do grupo colistina e 69,23% (09/13) do grupo ampicilina/sulbactam. As taxas de mortalidade (14 dias e 28 dias) foram 15,3% e 30% para ampicilina/sulbactam e 20% e 33% para o grupo colistina, respectivamente. Houve 33% de nefrotoxicidade para o grupo colistina e 15,3% para o grupo ampicilina/sulbactam [88].

Um estudo recentemente publicado avaliou prospectivamente uma coorte comparando o uso da colistina com imipenem, meropenem ou ampicilina/sulbactam [89]. Foram incluídos 200 pacientes tratados com colistina e 295 com os comparadores. Os pacientes tratados com colistina tinham piores fatores prognósticos. A mortalidade aos 30 dias foi de 39% (78/200) para a colistina e de 28,8% para o grupo comparador. No final do acompanhamento a colistina foi associada a um aumento na mortalidade global e aumento da mortalidade entre os pacientes com bacteremia [89].

Infecções por *Klebsiella pneumoniae* foram mais comuns no grupo tratado com colistina devido a um surto em Israel por *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmico, enquanto *A. baumannii* e outras bactérias Gram-negativas foram mais comuns no grupo tratado com imipenem, meropenem e ampicilina/sulbactam. Mais pacientes foram tratados com colistina por menos de 72 horas devido ao óbito precoce. Perda da função renal aconteceu mais frequentemente entre os pacientes tratados com colistina. Pacientes tratados

com colistina evoluíram significativamente mais para choque séptico, tiveram maior duração da febre, mais infecções secundárias e maior tempo de internação. Foram observados casos de resistência a colistina (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*) após 3 meses de tratamento com colistina em 3,2% (5/158) e 2,6% (6/229) naqueles tratados com os comparadores [89].

#### 2.2.10 Estudos clínicos com polimixina B contra bacilos Gram-negativos multirresistentes

Não há estudos clínicos randomizados avaliando a eficácia da polimixina B endovenosa para infecções causadas por bacilos Gram-negativos multirresistentes ou comparando a sua eficácia clínica com a colistina [3]. Há poucos estudos avaliando o uso da polimixina B para infecções causadas por bacilos Gram-negativos, em especial *Acinetobacter spp* e *P. aeruginosa*. [75, 90, 91] Também foi investigado o uso da polimixina B num subgrupo de uma coorte de pacientes com infecções causadas por *P. aeruginosa* produtora de metallo- $\beta$ -lactamases [28]. Pereira *et al.* estudou o uso concomitante da polimixina B inalada e endovenosa para o tratamento de pneumonia causada por bacilos Gram-negativos multirresistentes após falha terapêutica com a terapia endovenosa [92].

Ouderkirk estudou 60 pacientes com infecções nosocomiais, sendo grande parte por *A. baumannii*. A maioria estava em ventilação mecânica e desenvolveu pneumonia. A dose de polimixina B foi ajustada conforme DCE estimada: 20-50mL/min, 75% da dose total de 2,5 mg/kg; <20 mL/min, 33% da dose diária total. A mortalidade foi de 20%. Uma desvantagem para análise é que 90% dos pacientes receberam terapia combinada com outro agente ativo contra *P. aeruginosa* e *A. baumannii* [90].

Em outro estudo somente foram incluídos pacientes que receberam terapia combinada, num total de 29 infecções em 25 pacientes. 92% dos pacientes provinham da UTI e 88% estavam em ventilação mecânica. Todos os pacientes tiveram infecção respiratória causada por *A. baumannii* (55%), *P. aeruginosa* (41%) e *Alcaligenes xylosoxidans* (3%). Novamente todos os pacientes foram tratados com outro antibiótico além da polimixina B, o que prejudicou sua avaliação. A mortalidade foi de 48% [75].

Holloway *et al.* publicaram a sua experiência com o tratamento de 37 pacientes com infecções por *A. baumannii* sensível somente a polimixina B. Monoterapia foi aplicada a 27 pacientes. A maioria dos pacientes desenvolveu pneumonia associada a ventilação mecânica (PAVM). Nove (27%) dos pacientes morreram após o tratamento com polimixina B [91].

Zavascki estudou 13 pacientes com infecções devidas a *Pseudomonas* produtora de metallo- $\beta$ -lactamase, destes 8 tiveram pneumonia, sendo 4 associada a ventilação mecânica. A mortalidade total foi de 54%. Dos seis pacientes com PAVM tratados com polimixina B, quatro (67%) morreram dentro dos 30 dias após terem iniciado tratamento com polimixina B [28].

Pereira *et al.* acompanharam 19 pacientes tratados com polimixina B inalatória. Destes 14 tiveram pneumonia nosocomial (11 associadas à ventilação mecânica) e foram tratados concomitantemente com polimixina B endovenosa. *P. aeruginosa* foi o agente etiológico em 11 destes 14 pacientes. Destes 9 (64%) morreram durante a internação, embora 13 (93%) deles foram descritos como tendo um bom desfecho da pneumonia [92].

Outro grupo paulista analisou 74 pacientes com pneumonia nosocomial causada por *P. aeruginosa* multirresistente tratada com polimixina B. Um desfecho favorável foi observado em 35 pacientes (47,3%). Apenas 2 pacientes apresentaram bacteremia no grupo favorável e 3 no grupo desfavorável. Sete (9,5%) pacientes tiveram perda da função renal. A polimixina B foi administrada em infusão contínua [93].

Finalmente, Ostronoff *et al.* descreveram dois casos de tratamento efetivo de celulite, causada por *P. aeruginosa* multirresistente em pacientes neutropênicos com polimixina B em associação com rifampicina. Polimixina B foi administrada na dose de 1mg/kg 12/12 hrs em ambos pacientes. Nenhum dos casos apresentou toxicidade renal entre os 19 e 21 dias de tratamento [94].

Embora estes estudos sugiram que a polimixina B tenha efetividade no tratamento de infecções severas causadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes, esta conclusão deve ser tomada com cautela devido à ausência de um grupo controle e co-administração de outros antibióticos à maioria dos pacientes. Desconhece-se também se há diferença na eficácia clínica entre a polimixina B e a colistina [3].

### **3 JUSTIFICATIVA**

Considerando o uso crescente de polimixina B como única opção para o tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e que há uma escassez de estudos clínicos avaliando sua eficácia no tratamento dessas infecções, a avaliação da eficácia desse antimicrobiano em infecções graves, como as bacteremias, em comparação com antibióticos de eficácia conhecida é de grande importância.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia da polimixina B no tratamento de bacteremias por *P. aeruginosa* em comparação com antibióticos de eficácia conhecida para essa indicação.

### 4.2 Objetivos específicos

1. Comparar a mortalidade de pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* tratados com polimixina B e com outros antibióticos, ajustando-se para outras variáveis associadas ao desfecho;
2. Avaliar a toxicidade renal da polimixina B em comparação com outros antimicrobianos;
3. Determinar a mortalidade em pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* multirresistente.

4.

## 5 REFERÊNCIAS

1. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 634-40.
2. Andrade SS, Jones RN, Gales AC, Sader HS. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centers: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance ProGram (1997-2001). *J Antimicrob Chemother* 2003; **52**: 140-41.
3. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J *et al.* Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother* 2007; **60**: 1206-15.
4. Li J, Nation RL, Turnidge JD *et al.* Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; **6**: 589-601.
5. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, *et al.* Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; **36**: 1111-18.
6. Reina R, Estenssoro E, Saenz G, *et al.* Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005; **31**: 1058-65.
7. Hachem RY, Chemaly RF, Ahmar CA, *et al.* Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; **51**: 1905-11.



8. Rios FG, Luna CM, Maskin B, *et al.* Ventilator-associated pneumonia (VAP) due to susceptible only to colistin microorganisms. *Eur Respir J* 2007; **30**: 307-13.
9. Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, *et al.* Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med* 2007; **33**: 1162-67.
10. Oliveira MS, Prado GVB, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter spp.* *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**: 1369-75.
11. Marschall J, Agniel D, Fraser VJ, Doherty J, Warren DK. Gram-negative bacteraemia in non-ICU patients factors associated with inadequate antibiotic therapy and impact on outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**: 1376-83.
12. Zavascki AP, Goldani LZ, Gonçalves AL, Martins AF, Barth AL. High prevalence of metallo-beta-lactamase-mediated resistance challenging antimicrobial therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in a Brazilian teaching hospital. *Epidemiol Infect* 2007; **135**: 343-5.
13. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7. ed. Elsevier, 2010. cap 32 e 219.
14. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiologia Médica*. Tradução Carlos Pelleschi Taborda... *et al.* 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010; cap 33.
15. Pitt TL, Barth AL. *Pseudomonas aeruginosa* and other medically important *Pseudomonas*. In: Emerson AM, Hawkey PM, Gillespie SH. *Principles and practice of clinical bacteriology*. London: Scientific books; 1997: 493-517.
16. Wilmoth D, Walters PE, Tomlin R, *et al.* Caring for adults with cystic fibrosis. *Crit Care Nurse* 2001; **21**: 34-44.

17. Molina DN, Colon M, Bermudez RH, *et al.* Unusual presentation of *Pseudomonas aeruginosa* infections: a review. *Bol Asoc Med P R* 1991; **83**: 160-163.
18. *Pseudomonas* dermatitis/folliculitis associated with pools and hot tubs—Colorado and Maine, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; **49**: 1087-1091.
19. Willcox MD. *Pseudomonas aeruginosa* infection and inflammation during contact lens wear: a review. *Optom Vis Sci* 2007; **84**: 273-278.
20. Robertson DM, Petroll WM, Jester JV, *et al.* Current concepts: contact lens related *Pseudomonas* keratitis. *Cont Lens Anterior Eye* 2007; **30**: 94-107.
21. Eifrig CW, Scott IU, Flynn Jr HW, *et al.* Endophthalmitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Ophthalmology* 2003; **110**: 1714-1717.
22. Rajashekaraiyah KR, Dhawan VK, Rice TW, *et al.* Increasing incidence of *Pseudomonas* endocarditis among parenteral drug abusers. *Drug Alcohol Depend* 1980; **6**: 227-230.
23. Berthelot P, Grattard F, Mahul P, *et al.* Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2001; **27**: 503-512.
24. Cardenosa Cendrero JA, Sole-Violan J, Bordes Benitez A, *et al.* Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1999; **116**: 462-470.
25. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 848-854.
26. Klevens RM, Edwards JR, Gaynes RP. The impact of antimicrobial-resistant, health care-associated infections on mortality in the United States. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 927-930.
27. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; **8**: 71-93.

28. Zavascki AP, Barth AL, Gonçalves AL *et al.* The influence of metallo- $\beta$ -lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Antimicrob. Chemother* 2006; **58**: 387-392.
29. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54,731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; **12**: 315-321.
30. Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T, *et al.* Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest* 1999; **104**: 743-750.
31. Koh AY, Priebe GP, Pier GB. Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in a murine model of gastrointestinal colonization and dissemination in neutropenia. *Infect Immun* 2005; **73**: 2262-2272.
32. Gales AC, Jones RN, Turnidge J, *et al.* Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; **32**: S146-S155.
33. Gang RK, Bang RL, Sanyal SC, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* septicaemia in burns. *Burns* 1999; **25**: 611-616.
34. Mayhall CG. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin Infect Dis* 2003; **37**: 543-550.
35. Maschmeyer G, Braveny I. Review of the incidence and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; **19**: 915-925.
36. Suárez C, Peña C, Tubau F, Gavaldà L, Manzur A, Dominguez MA, Pujol M, Gudiol F, Ariza J. Clinical impact of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *J Infect* 2009; **58**: 285-90.

37. Whitecar Jr JP, Luna M, Bodey GP. *Pseudomonas* bacteremia in patients with malignant diseases. *Am J Med Sci* 1970; **60**: 216-223.
38. Fishman LS, Armstrong D. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with neoplastic disease. *Cancer* 1972; **30**: 764-773.
39. Gallagher PG, Watanakunakorn C. *Pseudomonas* bacteremia in a community teaching hospital, 1980-1984. *Rev Infect Dis* 1989; **11**: 846-852.
40. Scheetz MH, Hoffman M, Bolon MK, Schulert G, Estrellado W, Baraboutis IG, Sriram P, Dinh M, Owens LK, Hauser AR. Morbidity associated with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; **64**: 311-9.
41. Parkins MD, Gregson DB, Pitout JD, Ross T, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Infection* 2010; **38**: 25-32.
42. Kang CI, Kim SH, Kim HB, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; **37**: 745-751.
43. Blot S, Vandewoude K, Hoste E, *et al.* Reappraisal of attributable mortality in critically ill patients with nosocomial bacteraemia involving *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 2003; **53**: 18-24.
44. Hauser AR, Cobb E, Bodi M, Mariscal D, Valles J, Engel JN, Rello J. Type III protein secretion is associated with poor clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med* 2002; **30**: 521-528.
45. Roy-Burman A, Savel RH, Racine S, Swanson BL, Revadigar NS, Fujimoto J, Sawa T, Frank DW, Wiener-Kronish JP. Type III protein secretion is associated with death in lower respiratory and systemic *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis* 2001; **183**: 1767-1774.

46. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; **32**: 470-485.
47. Hocquet D, Berthelot P, Roussel-Delvallez M, Favre R, Jeannot K, Bajolet O, Marty N, Grattard F, Mariani-Kurkdjian P, Bingen E, Husson MO, Couetdic G, Plesiat P. *Pseudomonas aeruginosa* may accumulate drug resistance mechanisms without losing its ability to cause bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; **51**: 3531-3536.
48. Bisbe J, Gatell JM, Puig J, Mallolas J, Martinez JA, Jimenez de Anta MT, Soriano E. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: univariate and multivariate analyses of factors influencing the prognosis in 133 episodes. *Rev Infect Dis* 1998; **10**: 629-635.
49. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston KV, Tarrand JJ, Samonis G. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 501-509.
50. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; **87**: 540-546.
51. Lodise Jr TP, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, Graffunder E, Lomaestro B, McGregor JC. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; **51**: 3510-3515.
52. Mallolas J, Gatell JM, Miro JM, Marco F, Soriano E. Epidemiologic characteristics and factors influencing the outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Rev Infect Dis* 1990; **12**: 718-719.
53. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**: 1306-1311.

54. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; **47**: 2756-2764.
55. Harbarth S, Nobre V, Pittet D. Does antibiotic selection impact patient outcome. *Clin Infect Dis* 2007; **44**: 87-93.
56. Vidal F, Mensa J, Almela M, *et al.* Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment: analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med* 1996; **156**: 2121-2126.
57. Kuikka A, Valtonen VV. Factors associated with improved outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a Finnish university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; **17**: 701-708.
58. Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. *Int J Infect Dis* 1998; **2**: 211-215.
59. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, *et al.* 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 730-751.
60. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit care* 2006; **10**: R27.
61. Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* 2001; **39**: 183-90.
62. Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant Gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* 1999; **33**: 960-7.
63. Hermsen ED, Sullivan CJ, Rotschafer JC. Polymyxins: pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical applications. *Infect Dis Clin North Am* 2003; **17**: 545-62.

64. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Seventeenth Informational Supplement M100-s17. CLSI, Wayne, PA, USA, 2007.
65. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 754-7.
66. Elias LS, Konzen D, Krebs JM *et al*. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 2010; doi:10.1093/jac/dkq285. *In press*.
67. Zavascki AP, Goldani LZ, Cao G, *et al*. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 1298-1304.
68. Owen RJ, Li J, Nation RL, *et al*. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2007; **59**: 473-477.
69. Tam VH, Schilling AN, Vo G *et al*. Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**: 3624-30.
70. Li J, Nation RL, Milne RW *et al*. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2005; **25**: 11-25.
71. Bergen PJ, Li J, Nation RL, *et al*. Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**: 636-642.
72. Nation L, Li J. Optimizing use of colistin and polymyxin B in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; **28**: 604-614.
73. Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, *et al*. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrobial Chemother* 2006; **57**: 306-311.

74. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK *et al.* Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents* 2005; **26**: 504-7.
75. Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM *et al.* Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; **54**: 566-9.
76. Evagelopoulou P, Katsaros A, Myrianthefs P *et al.* Colistin and rhabdomyolysis: a causative agent or an innocent bystander? *Intensive Care Med* 2007; **33**: 556-7.
77. Landman, D., S. Bratu, M. Alam, and J. Quale. Citywide emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains with reduced susceptibility to polymyxin B. *J Antimicrob. Chemother* 2005; **55**: 954–957.
78. Tan, T. Y., and S. Y. Ng. The in-vitro activity of colistin in gramnegative bacteria. *Singapore Med J* 2006; **47**: 621-624.
79. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006; **55**: 1619-1629.
80. Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili S, Vletsas C, Raftopoulou S, Mastora Z, Falagas ME. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med* 2008; **102**: 407-12.
81. Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2009; **2**: 1-7.
82. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C *et al.* Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003; **7**: R78-83.



83. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**: 3136-46.
84. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005; **11**: 115-21.
85. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Nikita D, Michalopoulos A. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; **35**: 194-9.
86. Zavascki AP, Li J. Intravenous colistimethate for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis* 2008; **8**: 403-5.
87. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; **12**: 1227-30.
88. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A *et al.* Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2008; **56**: 432-6.
89. Paul M, Bishara J, Levcovich A, Chowers M, Goldberg E, Singer P, Lev S, Leon P, Raskin M, Yahav D, Leibovici L. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**: 1019-27.
90. Ouderkerk JP, Nord JA, Turett GS *et al.* Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; **47**: 2659-62.

91. Holloway KP, Roupael NG, Wells JB *et al.* Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacother* 2006; **40**: 1939-45.
92. Pereira GH, Muller PR, Levin AS. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; **58**: 235-40.
93. Furtado GH, d'Azevedo PA, Santos AF, Gales AC, Pignatari AC, Medeiros EA. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2007; **30**: 315-9.
94. Ostronoff M, Ostronoff F, Sucupira A *et al.* Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in neutropenic patients successfully treated with a combination of polymyxin B and rifampin. *Int J Infect Dis* 2006; **10**: 339-40.

## **6. ARTIGO**

Formatado conforme normas do *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.

**Polymyxin B versus other antimicrobials for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia**

**Carlos H. Kvitko<sup>1</sup>, Maria H. Rigatto<sup>2</sup>, Ana L. Moro<sup>2</sup>, Alexandre P. Zavascki<sup>3,4\*</sup>**

*<sup>1</sup>Post-graduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; <sup>2</sup>Infectious Diseases Service, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; <sup>3</sup>Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos St, Porto Alegre, 90.035-903, Brazil*

Running title: Polymyxin B for *P. aeruginosa* bacteraemia

\* Corresponding Author: Alexandre P. Zavascki. Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos St, Porto Alegre, 90.035-903, Brazil.

Fone/fax: +55 (51) 33598152, e-mail: azavascki@hcpa.ufrgs.br

## **Abstract**

**Objective:** To compare the efficacy of intravenous polymyxin B with other antimicrobials in the treatment of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia, assessing many potential confounding factors, including optimal dosage regimes of drugs.

**Methods:** A retrospective cohort study was performed. Patients  $\geq 18$  years who received appropriate therapy for  $\geq 48$ h for *P. aeruginosa* bacteraemia were analysed. Clinical covariates were assessed and compared between patients treated with polymyxin B and other drugs (comparators). Data were retrieved from medical records. Renal toxicity was also assessed. A Cox regression model was performed including variables with a  $P \leq 0.20$  in the comparison between both groups.

**Results:** A total of 133 patients were included: 45 (33.8%) treated with polymyxin B and 88 (66.2%) with comparators. Most comparators (83.0%) were beta-lactams. The overall in-hospital mortality was 41.4% (55 of 133): 66.7% (30 of 45) and 28.4% (25 of 88) in polymyxin B and comparator groups, respectively ( $P \leq 0.001$ ). The final multivariate model showed that treatment with polymyxin B was independently associated with in-hospital mortality (adjusted Hazard Ratio 1.91, 95% Confidence interval 1.05-3.45), after adjustment for Pitt bacteraemia score and presence of mechanical ventilation and primary bloodstream infection. Patients treated with polymyxin B presented higher rate of  $\geq 100\%$  increase of creatinine level from baseline than comparators (11[24.4%] of 45 versus 4 [4.5%] of 88;  $P=0.002$ ), although this was not subjected to multivariate analysis.

**Conclusion:** Intravenous polymyxin B therapy was inferior to other drugs in the treatment of *P. aeruginosa* bacteraemia, as indicated by higher rate of in-hospital mortality.

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

## **Introduction**

*Pseudomonas aeruginosa* is a major cause of nosocomial infections, including bloodstream infections, which are associated with high mortality rates especially those infections caused by multidrug-resistant (MDR) isolates.<sup>1</sup> Actually, many MDR isolates are only susceptible to polymyxins, polymyxin B and colistin (polymyxin E), which are old antibiotics that re-emerged in clinical practice in latter years as the last resort therapy for the treatment of MDR Gram-negative bacteria.<sup>2-4</sup> Their use has been supported by the lack of other treatment options and by case series suggesting that polymyxins are efficacious and safe.<sup>2-4</sup> Nonetheless, with a few exceptions, most of these case series are limited by relatively small number of patients and the lack of a comparative group to provide more robust data on the efficacy of these drugs.<sup>2-6</sup>

Virtually all comparative studies assessed colistin against other drugs and have demonstrated similar efficacy of this drug compared with other antimicrobials, usually, beta-lactams.<sup>4</sup> Nonetheless, two studies have found that polymyxins were inferior to “standard” or comparative antimicrobial agents.<sup>5,6</sup> However, none of these studies has assessed dosage regimes of polymyxins, which have been shown to be strongly associated with the clinical outcome.<sup>7,8</sup>

In this study we compared the efficacy of intravenous polymyxin B with other antimicrobials in the treatment of nosocomial *P. aeruginosa* bacteraemia, assessing potential confounding factors, including optimal dosage regimes of drugs.

## **Methods**

### ***Study design***

A retrospective cohort study was performed, from January 2004 to December 2009, at a 600-bed teaching hospital, Hospital São Lucas, from Porto Alegre, Brazil. All patients who had a

*P. aeruginosa* recovered from blood after 48 hours of hospital admission or before but had been hospitalized in the last 60 days were enrolled for the study. They were excluded if they were <18 years old, if they had received treatment for a period <48h, if they have not received appropriate therapy, defined as the administration of an antimicrobial agent with *in vitro* susceptibility or if necessary data were not available in medical records. Only the first bacteraemic episode was considered in the analysis. The study was approved by the local ethics committee.

### ***Variables and definitions***

The outcome was in-hospital mortality, defined as death for any cause during patients' hospitalisation. The onset of infection was defined as the day of the blood culture collection that resulted in the growth of *P. aeruginosa*. Potential predictors of in-hospital mortality were: age; gender; Charlson comorbidity score;<sup>9</sup> length of hospital stay before bacteraemia; baseline diseases; mechanical ventilation and intensive care unit (ICU) stay at the onset of infection; baseline creatinine level; development of renal impairment during therapy; presence of other concomitant infections (infections by other organisms at a site other than blood); severe sepsis or septic shock<sup>10</sup> at the onset of infection; severity of bacteraemia classified by Pitt bacteraemia score;<sup>9</sup> primary site of infection (a site of infection defined according to Center for Disease and Control definitions<sup>11</sup> where a *P. aeruginosa* with the same antimicrobial susceptibility profile was recovered; central venous catheter infection was also defined if differential positivity time of culture of blood drawn simultaneously from central venous catheter and peripheral sites were  $\geq 2$ h); polymicrobial infection (isolation of another organism from blood at the same moment of *P. aeruginosa*, excluding coagulase-negative staphylococci in a single blood culture); time to start appropriate therapy, and administration of adequate dosage regimes of the drugs.

### *Microbiology*

All isolates were identified at the microbiology laboratory of our institution. They were routinely identified by the Vitek system (bioMérieux, Marcy-l'Etoile / France). Susceptibility was determined by the disc diffusion method and the results were interpreted according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria.<sup>12</sup>

### *Statistical analysis*

All statistical analyses were carried out using SPSS for windows, version 16.0. Mortality rates were compared using the log-rank test. Variables potentially associated with the outcome were compared between polymyxin B and comparator groups (all other antimicrobial drugs). *P* values were calculated using Chi-square or Fisher exact test for categorical variables and the Student's *t*-test or Wilcoxon-Mann-Whitney for continuous variables. Variables for which the *P* value was  $\leq 0.20$  in this analysis were included one by one using a forward stepwise method in a Cox regression model according their *P* value. Variables were checked for confounding and collinearity. A  $P \leq 0.10$  was set as the limit for acceptance and a  $P > 0.10$  for removal of new terms in the model. Proportional hazards assumption was graphically checked inspecting the  $\log[-\log(S)]$  plot. All tests were two-tailed and  $p \leq 0.05$  was considered significant.

## **Results**

Two-hundred fifty-five patients had at least one *P. aeruginosa* isolate recovered from the blood. Of these, 122 (47.8%) were excluded: 43 (35.2%) did not receive appropriate treatment, 36 (29.5%) died within 48h of the onset of infection (with or without appropriate treatment), 5 (4.1%) died <48h after the onset of appropriate therapy, 20 (16.4%) were <18



years old and 18 (14.6%) patients could not have the data retrieved from their medical records. A total of 133 (52.2% of 255) patients were included in the analysis.

Forty-five (33.8%) patients were treated with polymyxin B and 88 (66.2%) were treated with comparators: 24 (27.3%) were treated with cefepime, 16 (18.2%) with imipenem, 15 (17.0%) with ciprofloxacin, 10 (11.4%) with meropenem, 10 (11.4%) with ceftazidime, 7 (8.0%) with aztreonam and 6 (6.8%) with piperacillin-tazobactam. The overall in-hospital mortality was 41.4% (55 of 133) and it was significantly higher in patients treated with polymyxin B compared with patients treated with other antimicrobials (30 [66.7%] versus 25 [28.4%], respectively; relative risk [RR] 2.35, 95% confidence interval [CI] 1.59-3.47,  $P \leq 0.001$ ). The mortality rates of patients treated with polymyxin B and comparators were 20.6/1000 patients-day and 9.9/1000 patients-day, respectively ( $P=0.002$ ).

The mean averaged daily dose of polymyxin B was  $141 \pm 54$  mg and this drug was more frequently prescribed every 12h (33 of 45 patients, 73.3%), followed by every 24h (6, 13.3%), every 48h (3, 6.7%) and by continuous infusion (3, 6.7%). Only 11 (24.4%) of 45 patients treated with polymyxin B received a dose  $\geq 200$  mg/day. Most patients in the comparator group received adequate dosage regimes: 17 (70.8%) of 24 patients treated with cefepime, 15 (93.8%) of 16 treated with imipenem, 10 (66.7%) of 15 treated with ciprofloxacin, 10 (100%) of 10 treated with meropenem, 5 (50.0%) of 10 treated with ceftazidime, 6 (85.7%) of 7 treated with aztreonam and 6 (100%) of 6 treated with piperacillin-tazobactam.

All isolates were susceptible to polymyxin B. The proportions of susceptibility to other drugs in isolates from both polymyxin B and comparators groups were, respectively: 24.4% and 68.2% to amikacin, 13.3% and 62.5% to ciprofloxacin, 15.6% and 65.9% to aztreonam, 11.4% and 69.0% to piperacillin-tazobactam, 8.9% and 84.1% to ceftazidime, 6.7% and 69.3% to cefepime, 9.1% and 71.3% to imipenem and 8.9% and 70.9% to meropenem.

The comparison of variables potentially associated with in-hospital mortality between polymyxin B and comparators groups is shown in Table 1. In the final logistic regression model, treatment with polymyxin B, higher Pitt bacteraemia score and presence of mechanical ventilation at the onset of bacteraemia were significantly associated with in-hospital mortality. Primary bloodstream infection tended to increase the risk of mortality (Table 2).

Patients treated with polymyxin B presented a non-significant higher rate of  $\geq 50\%$  but  $< 100\%$  increase of creatinine level from baseline in relation to those treated with comparators (5 [11.1%] of 45 versus 6 [6.8%] of 88; RR 1.63, 95% CI 0.53-5.05;  $P=0.61$ ). A  $\geq 100\%$  increase of creatinine level from baseline was significantly higher in patients treated with polymyxin B in relation to those treated with comparators (11[24.4%] of 45 versus 4 [4.5%] of 88; RR 5.38%; 1.81-15.94;  $P=0.002$ ).

## Discussion

Our study suggests that treatment of *P. aeruginosa* bacteraemia with polymyxin B had lower efficacy, as demonstrated by higher in-hospital mortality, compared with other antimicrobial agents. The risk of in-hospital mortality was almost 2-fold higher for patients treated with polymyxin B after adjustment for potential confounding factors in the multivariate model.

Previous comparative studies have shown similar cure and mortality rates among patients treated with colistin and other antimicrobials, mainly, beta-lactam agents, particularly, carbapenems.<sup>4</sup> Two further studies compared polymyxin B or colistin therapy with ampicillin-sulbactam in the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *A. baumannii* infections and colistin with imipenem, meropenem or ampicillin-sulbactam in the treatment of microbiologically documented nosocomial infections, and found that treatment with polymyxins was associated with higher mortality than comparators.<sup>5, 6</sup> However, these studies have not evaluated the dosage regimes as a covariate potentially associated with the outcomes

of infections,<sup>5, 6</sup> and this might have affected the results since higher doses has been recently shown to improve patients outcomes.<sup>7, 8</sup> Nevertheless, despite the fact that dosage regimes were evaluated in our study and that patients treated with polymyxin B had a significantly lower rate of adequate dosages in relation to comparators, this variable did not remain in final multivariate model. Thus, we can state that polymyxin B therapy was inferior to comparators regardless of dosage regimes. It should be noted, however, that the low number of patients in polymyxin B group who received adequate dosage regimes decreased the statistical power to detect an independent association of this variable with mortality in the multivariate model, although, in contrast to what could be expected, patients treated with  $\geq 200$  mg/day had a non-statistically significant higher risk of in-hospital mortality compared with those treated with lower doses (data not shown). Patients in the polymyxin B group started appropriate therapy significantly latter than patients in the comparator group, but this variable did also not remain in the final model.

Finally, we also demonstrated that polymyxin B therapy was associated with higher incidence of renal toxicity than comparators, but it was not the cause of lower efficacy of polymyxin B since this variable was not independently associated with mortality in the final multivariate model. Nonetheless, it should be noted that multivariate analysis was not performed for this outcome.

Our study has the limitations characteristic of studies with a retrospective design. However, most of our variables were objective and not affected by a subjective evaluation. Second, the definition of adequate dosage regimes of polymyxin B was based on a recent study of our group that showed that doses  $\geq 200$ mg/day was associated with significantly lower in-hospital mortality, particularly, in bacteraemic infections. However, the doses were not calculated per kilogram of body weight, because it might be an inaccurate variable.<sup>8</sup> So, some patients might have received lower doses and these could be adequate for their body

weight. Additionally, susceptibility for polymyxin B was assessed only by disc-diffusion that, although standardized by the CLSI, may present serious testing errors.<sup>14</sup> Thus, isolates might actually be resistant to polymyxin B and this could not be detected by this method. Finally, many patients were excluded from our study, but most exclusion were due to premature death or absence of appropriate therapy; thus, we could not assess these patients.

In summary, our study suggests that intravenous polymyxin B therapy is associated with higher mortality than other antimicrobial drugs in the treatment of *P. aeruginosa* bacteraemia. Although not demonstrated in our study, optimization of dosage regimes may decrease this harmful effect. Since polymyxin B treatment may be inferior to other drugs and new drugs for *P. aeruginosa* are currently far from the horizon, prevention of the emergence and spreading of polymyxin-only-susceptible organism is of paramount importance. Further prospective studies are still required to confirm a potential inferiority of polymyxins compared to other antimicrobials.

## **Funding**

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

## **Transparency declarations**

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

## References

1. Zavascki AP, Barth AL, Goldani LZ. Nosocomial bloodstream infections due to metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**: 1183-5.
2. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC *et al* . Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; **8**: 71-93.
3. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J *et al* . Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother* 2007; **60**: 1206-15.
4. Zavascki AP, Li J. Intravenous colistimethate for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis* 2008; **8**: 403-5.
5. Paul M, Bishara J, Levcovich A *et al* . Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**: 1019-27.
6. Oliveira MS, Prado GV, Costa SF *et al* . Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**: 1369-75.
7. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E *et al* . Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; **35**: 194-9.
8. Elias LS, Konzen D, Krebs JM *et al* . The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 2010; doi:10.1093/jac/dkq285. *In press*.
9. Rhee JY, Kwon KT, Ki HK *et al* . Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia

- score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock* 2009; **31**: 146-50.
10. Bone RC, Balk RA, Cerra FB *et al*. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; **101**: 1644–55.
  11. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; **36**: 309-32.
  12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eighteenth informational supplement. Document M100-S18. Wayne, PA: CLSI; 2008.
  13. Zavascki AP, Goldani LZ, Cao G *et al*. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 1298-304.
  14. Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* 2001; **39**: 183-90.

**Table 1.** Distribution of variables potentially associated with in-hospital mortality between patients treated with polymyxin B and comparators for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia

Variables <sup>a</sup>	Therapy		P
	Polymyxin B (n=45)	Comparator (n=88)	
Age, years (mean± standard deviation)	62.4 ± 16.0	60.3 ± 16.7	0.56
Gender, male	27 (60.0)	49 (55.7)	0.77
Charlson score	2 (2 – 6)	2 (1 – 4)	0.16
Length of hospital stay before bacteraemia	27 (13 – 53)	13 (6 – 30)	<0.001
Comorbidities			
Neurological	14 (31.1)	22 (25.0)	0.57
Cardiac	15 (33.3)	32 (36.4)	0.88
Pulmonary	9 (20.0)	6 (6.8)	0.05
Solid malignancy	7 (15.6)	22 (25.0)	0.31
Lymphoproliferative disorder	5 (11.1)	11 (12.5)	0.96
Diabetes	12 (26.7)	25 (28.4)	0.99
Renal (creatinine ≥ 1.5 mg/dL)	20 (44.4)	23 (26.1)	0.05
Digestive tract diseases	7 (15.6)	14 (15.9)	0.84
AIDS	5 (11.1)	2 (2.3)	0.04
Iatrogenic immunosuppression	7 (15.6)	22 (25.0)	0.31
Previous surgery	18 (40.0)	19 (21.9)	0.04
ICU stay at the onset of infection	29 (64.4)	24 (27.3)	<0.001
Mechanical ventilation at the onset of infection	28 (62.2)	20 (22.7)	<0.001
Baseline creatinine, mg/dL	1.2 (0.8 – 2.3)	1.0 (0.7 – 1.6)	0.07

**Table 1.** Continuation

Variables <sup>a</sup>	Therapy		P
	Polymyxin B (n=45)	Comparator (n=88)	
≥50% but < 100% increase of creatinine from baseline levels	5 (11.1)	6 (6.8)	0.60
≥100% increase of creatinine from baseline levels	11 (24.4)	4 (4.5)	0.001
Other infections	15 (33.3)	18 (20.5)	0.16
Severe sepsis or septic shock	18 (40.0)	18 (20.5)	0.03
Pitt bacteraemia score <sup>b</sup>	0 (0 – 2)	0 (0 – 1)	0.03
Site of infection			
Pneumonia	17 (37.8)	29 (33.0)	0.72
Urinary tract	8 (17.8)	6 (6.8)	0.10
Primary bloodstream	6 (13.3)	27 (30.7)	0.05
Central venous catheter	2 (4.4)	9 (10.2)	0.21
Intra-abdominal	9 (20.0)	13 (14.8)	0.60
Other site	4 (8.9)	10 (11.4)	0.45
Polymicrobial infection	7 (15.6)	17 (19.3)	0.77
Time to start appropriate therapy, days	3.5 (1 – 5.5)	0 (1 – 3)	<0.001
Combined antibiotic with <i>in vitro</i> susceptibility	4 (8.9)	5 (5.7)	0.36
Combined antibiotic with <i>in vitro</i> resistance	10 (22.5)	4 (4.5)	0.003
Adequate dosage regime	11 (24.4)	68 (77.3)	<0.001

ICU, intensive care unit.

<sup>a</sup> All variables are n (%) or median (interquartile range, IQR), unless otherwise indicated.

<sup>b</sup> i. oral temperature: 2 points for a temperature of ≤35°C or ≥40°C, 1 point for a temperature of 35.1–36.0°C or 39.0–39.9°C, and 0 points for a temperature of 36.1–38.9°C; ii. hypotension: 2 points for an acute hypotensive event with decreases in systolic and diastolic blood pressure of >30 and >20 mm



Hg, respectively, use of intravenous vasopressor agents, or systolic blood pressure <90 mm Hg; iii. receipt of mechanical ventilation: 2 points; iv. cardiac arrest: 4 points; and v. mental status: alert, 0 points; disoriented, 1 point; stuporous, 2 points; and comatose, 4 points

<sup>c</sup> Total daily dose of at least 6g of aztreonam, cefepime and ceftazidime (divided in three doses), 1200mg of ciprofloxacin (divided in two or three doses), 2g of imipenem (divided in four doses), 3g of meropenem (divided in three doses) and 13.5g of piperacillin-tazobactam (divided in three or four doses), or adjusted as indicated in the product drug information package insert; and at least 200mg/day (2 000 000 IU/day) of polymyxin B usually divided in two doses.<sup>9</sup> Dose adjustment of polymyxin B for renal impairment was not considered since total body clearance of this drug is not affected by creatinine clearance.<sup>13</sup>

**Table 2.** Multivariate analysis of factors associated with in-hospital mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia

Variables	aHR (95% CI)	<i>P</i>
Treatment with polymyxin B	1.91 (1.05-3.45)	0.033
Pitt bacteraemia score	1.28 (1.16-1.41)	≤0.001
Mechanical ventilation at the onset of infection	1.96 (1.01-3.79)	0.046
Primary bloodstream infection	2.06 (0.99-4.25)	0.051

aHR, adjusted Hazard Ratio; CI, confidence interval.

## 7. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Nosso estudo pode confirmar a importância das infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, especialmente as bacterêmicas, devido à sua alta morbimortalidade e considerável prevalência nos hospitais, aumentada conforme o nível de complexidade e comorbidades dos pacientes que são atendidos na instituição (DPOC, HIV/AIDS, cirurgias, unidades de terapia intensiva e outros).

Os pacientes tratados com polimixina B apresentaram maiores índices de sepse e choque séptico no momento da bacteremia e tiveram a mediana do escore de Pitt de bacteremia mais alta, dados que mostram a maior gravidade destes pacientes em relação ao outro grupo. Tratamento com polimixina B foi significativamente mais tardio e os pacientes receberam mais frequentemente um antibiótico em associação com resistência *in vitro*. Um elevado número de pacientes foi excluído por terem ido ao óbito nas primeiras 48 horas após a coleta das hemoculturas e nas primeiras 48 horas de tratamento. A partir destes números conclui-se a importância de conhecer os fatores de risco para infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e conhecer o perfil de resistência de cada hospital, de cada unidade de internação, a fim de prescrever o tratamento empírico adequado o mais precocemente possível.

Além de ser o primeiro estudo a comparar o tratamento “padrão” com a polimixina B para infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, este estudo destaca-se pelo fato de ser o primeiro a comparar exclusivamente o tratamento de bacteremias causadas por *Pseudomonas aeruginosa* que foram tratadas com polimixina B e com outros antibióticos. Havia na literatura apenas estudos de colistina comparada com outros antibióticos e um único estudo que comparou ambas polimixinas com comparadores para o tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii*. Também havia várias séries de casos de tratamento patologias (PAVM, infecções em UTI) causadas por germes Gram-negativos multirresistentes com polimixina B. Ainda não existe nenhum estudo randomizado que avalie a eficácia das polimixinas.

Idealmente teria sido muito interessante se pudéssemos dispor do peso de cada paciente e poder, assim, analisar a dose que cada um recebeu e avaliar se foi adequada para o peso do paciente. Infelizmente como o estudo foi retrospectivo não foi possível pesar cada paciente e na maioria dos casos não era encontrado nenhum valor mesurando o peso ou este número era estimado o que tornaria qualquer conclusão inválida por ser um dado extremamente subjetivo.

Os dados encontrados corroboram outros dois estudos recentes no que se refere à inferioridade das polimixinas em comparação com outros antibióticos para o tratamento de infecções por germes Gram-negativos. Esta informação difere de outros estudos anteriores que apesar de terem encontrado uma maior mortalidade, esta não havia sido estatisticamente significativa. O risco de mortalidade hospitalar foi quase o dobro para o pacientes que receberam tratamento com polimixina B, dos 45 pacientes que receberam este antibiótico 30 foram ao óbito.

De acordo com outros estudos recentes foi observada a nefrotoxicidade já conhecida desde antibiótico (foi visto um aumento maior que 100% da creatinina basal no grupo tratado com polimixina B), porém esta não foi causa da menor eficácia da polimixina B, pois não foi associada à mortalidade no modelo multivariado. Fica ainda a dúvida sobre a necessidade do ajuste para a função renal devido à baixa excreção renal que a polimixina B apresenta.

Como novas drogas para o tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* e outros germes gram-negativos multirresistentes não estão à disposição, nem existe a perspectiva que isso aconteça nos próximos anos, uma otimização das doses pode diminuir a morbimortalidade dos pacientes. Uma ferramenta que já está disponível é a associação de antibióticos à polimixina B, como a rifampicina, mas que ainda não teve sua eficácia esclarecida. Estudos randomizados poderão trazer respostas a estas dúvidas quanto ao tratamento destas “super-bactérias”. Por enquanto, reforça-se a necessidade da prevenção da emergência e da disseminação de bactérias somente sensíveis às polimixinas, uma vez que dados da literatura recente, corroborada pelos achados do presente estudo, indicam que essa única opção de tratamento possui eficácia inferior em relação a outros antimicrobianos utilizados no tratamento desses organismos, sobretudo, aos beta-lactâmicos.

## 8 ANEXOS

### 8.1 FORMULÁRIO PARA OBTENÇÃO DE DADOS

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo (M) (F) Idade: \_\_\_\_\_ anos

Registro: \_\_\_\_\_ Leito: \_\_\_\_\_ Data da internação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data do isolamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Perfil de Sensibilidade: Imipenem ( ) Meropenem ( )

Aztreonam ( ) Amicacina ( ) Piperacilina-Tazobactam ( )

Ciprofloxacina ( ) Cefepima ( ) Ceftazidima ( ) Polimixina B ( )

1. Óbito ( ) Alta ( ) Se óbito: relacionado ( ) não relacionado ( ) Data do desfecho:

2. Tempo de hospitalização após infecção: \_\_\_\_\_ dia(s)

3. Instabilidade hemodinâmica decorrente da infecção? sim ( ) não ( )

Se sim, tempo: \_\_\_\_\_ dia(s)

4. Ventilação mecânica durante infecção? sim ( ) não ( )

Se sim, tempo: \_\_\_\_\_ dia(s)

5. Recidiva da infecção por *P. aeruginosa*? sim ( ) não ( ) Intervalo: \_\_\_\_ dia(s)

Óbito decorrente de recidiva: sim ( ) não ( )

6. Persistência (hemoc. pos. após 48 hrs de tto) / duração: \_\_\_\_ dias

7. Doenças de base: Cardiovascular( ) Pulmonar( ) SNC( ) Insuficiência renal crônica( )

Hepatopatia ( ) Insuficiência Cardíaca ( ) Aparelho digestivo ( ) Tecido conjuntivo ( )

DM ( ) Neoplasia maligna ( ) Doença linfoproliferativa ( ) HIV/AIDS ( ) Cirurgia

prévia na internação ( )

8. Escore de Charlson: \_\_\_\_\_ Escore de Pitt: \_\_\_\_\_

9. Neutropenia induzida por quimioterápicos ( ) Uso de outras drogas

imunossupressoras ( )

Corticoterapia: > 1mg/Kg/d > 14 dias de prednisona ( )

10. Quadro clínico associado no momento do isolamento: sepse ( ) sepse grave ( )

Choque séptico ( ) Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas ( ) Nenhum ( )

11. Sítio primário da infecção: pulmonar ( ) trato urinário ( ) pele e tecidos moles ( )

cateter venoso ( ) trato digestivo ( ) Sistema nervoso central ( )

Corrente sanguínea: sem foco algum ou > 2 hrs de diferença ( ) Outros ( ) \_\_\_\_\_

12. Infecção polimicrobiana? Sim ( ) Não ( )

Se sim, germe: \_\_\_\_\_

13. Outras infecções associadas? Sim ( ) Não ( )

Se sim, sítio: \_\_\_\_\_

Germe: \_\_\_\_\_

14. Infecção de cateter – remoção: Sim ( ) Não ( )

15. Infecções intra-abdominais – drenagem: Sim ( ) Não ( )

16. Creatinina inicial:                      Creatinina + alta no tto:                      Creatinina final:

17. Adequação do tratamento empírico no momento do isolamento? sim ( ) não ( )

18. Tratamento empírico empregado: \_\_\_\_\_

19. Adequação do tratamento definitivo no momento do isolamento? sim ( ) não ( )

20. Tratamento definitivo empregado: \_\_\_\_\_

21. Tempo decorrido do momento do isolamento até adequação do tratamento antibiótico:

\_\_\_\_\_ dia(s) e \_\_\_\_\_ hora(s)

22. Tratamentos empregados: (descrever outros se necessário, descrever alterações de dose e tempo)

1. atb: \_\_\_\_\_

Dose: \_\_\_\_\_

Posologia: \_\_\_\_\_

Data início: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data fim: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

2. atb: \_\_\_\_\_

Dose: \_\_\_\_\_

Posologia: \_\_\_\_\_

Data início: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data fim: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

3. atb: \_\_\_\_\_

Dose: \_\_\_\_\_

Posologia: \_\_\_\_\_

Data início: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data fim: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

4. atb: \_\_\_\_\_

Dose: \_\_\_\_\_

Posologia: \_\_\_\_\_

Data início: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data fim: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## 8.2 Escore de Charlson:

1 ponto:

- infarto agudo do miocárdio;
- insuficiência cardíaca congestiva;
- insuficiência vascular periférica;
- doença vascular cerebral;
- demência;
- doença pulmonar crônica;
- doença do tecido conjuntivo;
- úlcera;
- doença hepática leve;
- diabetes sem complicação.

2 pontos:

- hemiplegia;
- insuficiência renal moderada ou grave;
- diabetes complicada;
- qualquer tumor;
- leucemia;
- linfoma.

3 pontos:

- doença hepática moderada ou grave.

6 pontos:

- tumor sólido metastático;
- HIV/AIDS.

### 8.3 Escore de Pitt bacteremia:

- (A) Temperatura axilar: 2 pontos:  $\leq 35^{\circ}\text{C}$  ou  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ; 1 ponto:  $35,1 - 36,0^{\circ}\text{C}$  ou  $39 - 39,9^{\circ}\text{C}$ ; 0 ponto:  $36,1 - 38,9^{\circ}\text{C}$
- (B) Hipotensão: 2 pontos queda aguda da pressão arterial sistólica  $> 30$  e da pressão arterial diastólica  $> 20\text{mmHg}$ , uso de vasopressores, ou PAS  $< 90\text{mmHg}$
- (C) Evolução para ventilação mecânica: 2 pontos
- (D) Parada Cardio-Respiratória (PCR): 4 pontos
- (E) Status mental: alerta: 0 pontos; desorientado: 1 ponto; estupor: 2 pontos; coma: 4 pontos

### 8.4 Outros germes em hemocultura:

1. *Staphylococcus* coagulase negativo: considerar se for positivo em duas amostras
2. MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina) ou MSSA (*Staphylococcus aureus* sensível a oxacilina)
3. VRE (*Enterococcus* resistente a vancomicina) ou VSE (*Enterococcus* sensível a vancomicina)
4. *Klebsiella pneumoniae* ou *Escherichia coli* ESBL positivo ou não
5. Outras enterobactérias cefepime resistente ou sensíveis
6. Complexo *Acinetobacter baumannii* / *Acinetobacter calcoaceticus* resistente a carbapenêmicos
7. Fungos
8. Outros