



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

MARCOS TOSHIYUKI TANITA

**USO DE POLIMIXINA PARENTERAL PARA O  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES GRAVES CAUSADAS POR  
BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS MULTIRRESISTENTES**

MARCOS TOSHIYUKI TANITA

**USO DE POLIMIXINA PARENTERAL PARA O  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES GRAVES CAUSADAS POR  
BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS MULTIRRESISTENTES**

Dissertação apresentada do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

Orientador: Profa. Dra. Cíntia Magalhães Carvalho Grion.

Londrina  
2012

## Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

T164u	<p>Tanita, Marcos Toshiyuki. Uso de polimixina parenteral para o tratamento de infecções graves causadas por bactérias gram-negativas multirresistentes / Marcos Toshiyuki Tanita. – Londrina, 2012. 47 f.: Il.</p> <p>Orientador: Cíntia Magalhães Carvalho Grion. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2012.</p> <p>1. Infecções por bactérias gram-negativas – Teses. 2. Drogas - Resistência em microorganismos – Teses. 3. Microorganismos – Efeito dos antibióticos – Teses. 4. Infecção hospitalar – Teses. 5. Insuficiência renal aguda – Teses. 6. Unidade de tratamento intensivo. I. Grion, Cíntia Magalhães Carvalho. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU 616-022.36</p>
-------	--

MARCOS TOSHIYUKI TANITA

**USO DE POLIMIXINA PARENTERAL PARA O TRATAMENTO DE  
INFECÇÕES GRAVES CAUSADAS POR BACTÉRIAS GRAM-  
NEGATIVAS MULTIRRESISTENTES**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Cíntia Magalhães Carvalho Grion  
UEL – Londrina - PR

---

Prof. Dr. Alexandre José Faria Carrilho  
UEL – Londrina - PR

---

Profa. Dra. Thais Guimarães  
USP - São Paulo - SP

Londrina, 05 de outubro de 2012.

Aos meus pais Teresa e Julio Tanita

Às minhas irmãs Flávia e Kátia Tanita

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora Dra. Cíntia Magalhães Carvalho Grion.

Às amigas Josiane Festti, Claudia Maria Dantas de Maio Carrilho e Joseani Coelho Pascual pela ajuda na coleta de dados.

À Dra. Lucienne Tibery Cardoso, chefe da UTI-adulto do HU.

À amiga Adriana Georgeto e Raquel Bergamasco.

À Prof. Dra. Ana Maria Bonametti, sempre professora.

À Prof. Dra. Tiemi Matsuo.

A todos os colegas da UTI do HU.

Aos meus amigos que são minha família fora de casa.

TANITA, Marcos Toshiyuki. **Uso de colistina parenteral para o tratamento de infecções graves causadas por bactérias gram-negativas multirresistentes.** 2012. 47 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2012.

## RESUMO

O emprego da colistina tem sido cada vez mais frequente para o tratamento de infecções nosocomiais causados por microrganismos multirresistentes, especialmente na Unidade de Terapia Intensiva. Em 1949, ano da sua descoberta, os procedimentos atuais para o desenvolvimento de drogas eram desnecessários mas os efeitos adversos relacionados à colistina já eram conhecidos. Alguns aspectos da sua farmacocinética foram esclarecidos há apenas alguns poucos anos. O regime de dose ótima ainda não foi estabelecido. Os objetivos deste trabalho são: descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes que fizeram uso de colistina no período de estudo; descrever os sítios de infecção e microrganismos mais comuns que necessitaram tratamento com CST; analisar os fatores de risco para disfunção renal e para morte. Um estudo longitudinal no período de janeiro a dezembro de 2008, na UTI do Hospital Universitário de Londrina, foi realizado. Variáveis demográficas, clínicas e culturas de 109 pacientes que fizeram uso de colistina foram analisadas. Um modelo de regressão logística foi empregado para avaliar a associação entre as variáveis e os desfechos disfunção renal e morte. A análise de probabilidade de sobrevivida foi avaliada utilizando-se a curva de Kaplan-Meier e a curva ROC (*Receiver operating characteristic*) para analisar a acurácia e comparar o desempenho dos escores APACHE II e SOFA para discriminar pacientes sobreviventes e não sobreviventes. Cento e nove (13,81% de 789 pacientes admitidos na UTI no período de estudo) pacientes fizeram uso de colistina para o tratamento de foco infeccioso. Pneumonia (69,72%) e infecção da corrente sanguínea (13,76%) foram as infecções mais frequentes. *Acinetobacter baumannii* (50,98%) e *Pseudomonas aeruginosa* (22,55%) foram os microrganismos mais frequentes nas culturas. A mediana do escore APACHE II foi de 25 (20-32), do escore SOFA de na data de admissão na UTI de 9 (6-12) e na data de início do tratamento de 8 (6-11). Vinte e quatro (30%) pacientes apresentaram disfunção renal após a instituição de colistina e 78 (71,58%) evoluíram à óbito em 30 dias. Os fatores associados à disfunção renal foram uso de vancomicina (OR 3,10; IC95% 1,10-8,69) e droga vasopressora (OR 4,22; IC95% 1,23-14,43). Idade (OR 1,03; IC95% 1,00-1,05) e droga vasopressora (OR 12,48; IC95% 4,49-34,70) foram os fatores associados à morte após a regressão logística. A variável com melhor desempenho na curva ROC foi o escore SOFA na data do início do tratamento, com área sob a curva de 0,724, *cut off* de 9, sensibilidade de 47,44 e especificidade de 90,33. A necessidade de uso de CST foi frequente na amostra, estes pacientes apresentaram elevado escore APACHE II e SOFA, indicando a sua gravidade. O choque foi o fator associado à disfunção renal e a morte.

**Palavras-chave:** Colistina. UTI. Infecção nosocomial. *Acinetobacter baumannii*. *Pseudomonas aeruginosa*. Disfunção renal. Morte.

TANITA, Marcos Toshiyuki. **Intravenous colistin for treatment of severe infections caused by multi-drug resistant gram-negative bacteria**. 2012. 47 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2012.

## ABSTRACT

Use of colistin has been increasingly frequent for the treatment of nosocomial infections caused by multi-drug resistant microorganisms, particularly in the intensive care unit. In 1949, the year of its discovery, the current procedures for the development of drugs were unnecessary but colistin-related adverse effects were already known. Some aspects of its pharmacokinetics were recently clarified but the optimal dosage is yet to be established. The goals of this work are: describe the clinical and epidemiological characteristics of patients who used of colistin in the study period; describe the frequencies of infection sites and the most common microorganisms; analyze risk factors for renal dysfunction and death. A longitudinal study in the period from January to December 2008, at the ICU of the Hospital Universitário de Londrina, was conducted. Demographic and clinical variables, and cultures of 109 patients who used of colistin were reviewed. Primary outcome was defined as death at 30 days, and secondary outcome was renal dysfunction. A logistic regression model was used to assess the association between variables and outcomes. The survival probability analysis was assessed using Kaplan-Meier curve and the ROC (Receiver operating characteristic) curve to analyze the accuracy and compare the performance of APACHE II and SOFA scores to discriminate against survivors and non-survivors. One hundred and nine (13.81% of 789 patients admitted in ICU during the study period) patients were treated with colistin. Pneumonia (69.72%) and bloodstream infection (13.76%) were the most frequent infections. *Acinetobacter baumannii* (50.98%) and *Pseudomonas aeruginosa* (22.55%) were the most frequent microorganisms. The median APACHE II score was 25 (20-32), SOFA score in ICU admission date was 9 (6-12) and on the date of treatment start was 8 (6-11). Twenty four (30%) patients presented renal dysfunction after the initiation of CST and 78 (71,56%) were dead after 30 days. Factors independently associated with renal dysfunction were use of vancomycin (OR 3,10; IC95% 1,10-8,69) and vasopressor agents (OR 4,22; IC95% 1,23-14,43) Age (OR 1,03; IC95% 1,00-1,05) and vasopressor agents (OR 12,48; IC95% 4,49-34,70) were the factors independently associated with death. The variable with best performance on ROC curve was SOFA score at the beginning of treatment, with an area under curve of 0,724, cut off of 9, sensitivity of 47,44 and specificity of 90,33. Need of CST was frequent in this population, these patients presented high APACHE II and SOFA scores. Shock was a important factor associated with renal dysfunction and death.

**Keywords:** Colistin. ICU. Nosocomial infection. *Acinetobacter baumannii*. *Pseudomonas aeruginosa*. Renal dysfunction. Death.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Microrganismos isolados em 102 culturas, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008.....37
- Figura 2** – Curva *Receiver operating characteristic* de APACHE II, SOFA na data de admissão na UTI e SOFA na data de início do tratamento com colistina, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008.....40
- Figura 3** – Análise de sobrevida de Kaplan-Meier em 30 dias, segundo presença de disfunção renal e disfunção renal prévia ao início do tratamento com colistina ( $p=0,325$ ), UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008.....41
- Figura 4** – Análise de sobrevida de Kaplan-Meier em 30 dias, segundo o uso de droga vasopressora durante o tratamento com colistina ( $P < 0,001$ ), UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008 .....42

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Características clínicas de 109 pacientes tratados com colistina, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008 .....	36
<b>Tabela 2</b> – Análise bivariada de fatores associados à disfunção renal em 80 pacientes tratados com colistina, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008.....	38
<b>Tabela 3</b> – Regressão logística dos fatores associados à disfunção renal em 80 pacientes tratados com colistina, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008.....	38
<b>Tabela 4</b> – Análise bivariada de fatores associados à morte em 30 dias em 109 pacientes tratados com colistina, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008.....	39
<b>Tabela 5</b> – Regressão logística de fatores associados à morte em 30 dias entre 109 pacientes tratados com colistina, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008.....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS

CST	Colistina
PMB	Polimixina B
PAV	Pneumonia associada à ventilação mecânica
MBL	Metallo- $\beta$ -lactamase
IMP	Imipenem
MPM	Meropenem
IRA	Insuficiência renal aguda
Clcr	Clearance de creatinina
pK	Farmacocinética
pD	Farmacodinâmica
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Centers for Disease Control
ACCP	American College of Chest Physicians
SCCM	Society of Critical Care Medicine

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	17
2.1 OBJETIVO GERAL .....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	18
3.1 DELINEAMENTO .....	18
3.2 PACIENTES .....	18
3.3 COLETA DE DADOS .....	18
3.4 DEFINIÇÕES .....	19
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	20
<b>4 ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	21
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	43

## 1 INTRODUÇÃO

Em 1947, pesquisadores norte-americanos descreveram pela primeira vez a atividade antagonista do *Bacillus polymyxa*, que foi capaz de inibir o crescimento de diversas bactérias gram-negativas e positivas [1]. No mesmo ano, Stansly [2] e outros investigadores isolaram substâncias com estrutura polipeptídica, derivadas de filtrados de culturas de *B. polymyxa*, com ação bactericida, com o mesmo espectro de ação, chamadas polimixinas. A colistina (CST), também chamada de polimixina E, foi descoberta no Japão em 1949 e isolada do *B. polymyxa* subespécie *colistinus* KOYAMA [3]. Estas drogas foram classificadas em polimixinas A, B, C, D e E segundo a presença de leucina, fenilalanina, treonina, serina e ácido diaminobutírico. As polimixinas A, C e D mostraram-se extremamente nefrotóxicas em estudos experimentais em animais, enquanto que a CST e polimixina B (PMB) eram descritas como isentas deste efeito [4]. No ano seguinte, descreveu-se um método para produção em larga escala da polimixina em laboratório, indicando-se precisamente os fatores nutricionais e ambientais necessários para o cultivo em caldo e extração da droga [5]. Os primeiros trabalhos a respeito do espectro de ação *in vitro* demonstraram grande atividade contra bacilos gram-negativos especialmente *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.* e outras enterobactérias, enquanto *Proteus spp.* e *Streptococcus spp.* demonstraram resistência [6].

Uma das primeiras experiências clínicas com o uso da CST e PMB, descritas na literatura, ocorreu em 1949 [6]. Os autores descrevem o uso da droga, por via intramuscular, em uma série de pacientes com infecção urinária e de pele e partes moles, na dose de 2 a 4 mg/kg de peso corporal ao dia. Pacientes que receberam doses diárias de 2,5 mg/kg não apresentaram nenhum efeito nefrotóxico, porém aqueles que receberam doses de 4 mg/kg ou mais evoluíram com elevação de produtos nitrogenados no sangue, albuminúria, hematúria e cilindros presentes no sedimento urinário, indicando lesão renal. Relatou-se também a presença de parestesias, hiperestésias, vertigem e fraqueza iniciadas logo após a primeira dose que persistiram durante o tratamento e remitiram 24 horas após o seu término. Além do uso terapêutico, a droga foi utilizada por via oral para o preparo do cólon para cirurgia, descreveu-se grande redução de coliformes e nenhum efeito adverso foi observado. Outros sítios de infecção, estratégias de tratamento e vias de

administração foram relatadas. Descreveu-se o uso de polimixina B para o tratamento tópico de otite externa e infecções de pele associadas a queimaduras [7, 8], instilação endobrônquica para o tratamento de exacerbações de bronquite crônica [9], e de CST para o tratamento de ceratite causada *Pseudomonas pyocyanea* por via subconjuntival [10].

Apesar do conhecimento prévio dos efeitos adversos relacionados à CST e PMB, com o seu uso sustentado, cada vez mais pacientes com tais efeitos foram descritos. Casos de apnéia, paralisia flácida e reação miastênica revertidas após a suspensão do uso da CST [11–13], e insuficiência respiratória após uso inalatório de PMB [14] foram relatados. Paralelamente, outros antimicrobianos, como novas penicilinas e cefalosporinas foram descobertas, com espectro de ação amplo, efeitos adversos mínimos, resistentes à ação de penicilinases, baixa resistência bacteriana a estas drogas e disponibilidade de apresentação oral [15], ofereciam muitas vantagens. A partir da década de oitenta, o seu emprego, frequentemente por via inalatória, ficou restrito a pacientes com fibrose cística para a prevenção de exacerbações agudas, colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e consequente deterioração da função respiratória [16–18].

A ideia de utilização da CST para o tratamento de infecções causadas por microrganismos resistentes não é nova, de fato em 1961 alguns pesquisadores descreveram infecções causadas por *P. aeruginosa* resistentes às múltiplas drogas disponíveis neste período, incluindo a penicilina, kanamicina e cloranfenicol em 83 pacientes. Após a substituição ou adição de CST estes evoluíram com melhora clínica [19]. Entretanto o problema intransponível da multirresistência é mais recente e agrava-se com o passar dos anos, especialmente no ambiente hospitalar e nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Recentemente *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos tem representado um desafio aos serviços hospitalares no mundo todo, incluindo o Hospital Universitário de Londrina, onde se relatou 17 casos de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) causada por *A. baumannii* produtoras de carbapenemase OXA-23 [20]. Em Curitiba descreveu-se um surto de *A. baumannii* sensíveis apenas à PMB, entre oito pacientes de dois hospitais diferentes. Todas as amostras foram caracterizadas como produtoras da enzima OXA-23 e tiveram perfis idênticos no *pulsed field gel eletroforesis* [21]. Em São Paulo descreveu-se um inquérito com 73 amostras de *A. baumannii* coletadas entre

os anos de 1993 a 2001, 97% eram sensíveis a CST, 74% a ampicilina-sulbactam e 55% eram produtoras de metalo- $\beta$ -lactamase (MBL) do tipo IMP-1 [22]. No ano de 2007, em Bruxelas, relatou-se um surto de *A. baumannii* produtor de carbapenemase OXA-58, iniciado com pacientes politraumatizados repatriados da Grécia em 2004. Durante um período de 11 meses, 28 pacientes sofreram infecções ou foram colonizados pelo mesmo agente relacionado clonalmente. O surto foi controlado após a introdução de múltiplas medidas de controle [23]. Outros surtos envolvendo *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*, altamente resistentes a imipenem (IPM) e meropenem (MPM), são descritos na literatura [24–27], entretanto o controle destes surtos representa uma árdua tarefa nem sempre bem sucedida, e em muitos hospitais estes microrganismos encontram-se endêmicos [28–30]. Na cidade de Curitiba após o primeiro surto descrito em 2003 [21], 172 amostras de pacientes colonizados ou com infecção causada por *A. baumannii* foram analisadas. Todos eram produtores de carbapenemase OXA-23, porém em quatro genótipos diferentes. A UTI foi o local com maior número de pacientes infectados com 84,3% dos casos, o sítio de infecção mais comum foi PAV e a mortalidade de 45,4% [31].

Inúmeros fatores estão associados às infecções nosocomiais causadas por bactérias multirresistentes tais como: uso prévio de antimicrobianos de largo espectro, presença de dispositivos invasivos, tempo de internação, admissão em UTI, presença de comorbidades e gravidade do paciente representado pelo escore APACHE II. Em um estudo caso-controle retrospectivo entre os anos de 2003 a 2007, uma amostra de 720 pacientes com infecções causadas por *A. baumannii* foi analisada (524 resistentes a IPM e 401 sensíveis). A incidência de infecções aumentou de 2,35 por 1000 admissões para 7,94 durante o período, a resistência a IPM aumentou de 43,3% para 72,9% e a mortalidade de 50,7% para 55,8%. Resistência a IPM, admissão na UTI, sexo feminino, idade superior a 65 anos e pneumonia foram os fatores associados ao óbito. A análise multivariada demonstrou que hemodiálise, doença maligna, e permanência na UTI foram fatores independentemente associados à infecção por *A. baumannii* resistente a IPM [32]. Outro estudo caso-controle avaliou prospectivamente 298 pacientes com infecções por *P. aeruginosa* (86 produtoras de MBL e 212 não produtoras). Uso de prévio de  $\beta$ -lactâmicos e fluoroquinolonas, doença neurológica, infecção do trato urinário, insuficiência renal e admissão na UTI foram os fatores associados à infecção por cepa produtora de MBL [33]. No modelo final de análise multivariada os fatores

associados à mortalidade foram sepse grave ou choque séptico, idade e menor tempo para o início de tratamento apropriado [34].

Uma estimativa mundial da susceptibilidade antimicrobiana de diversos microrganismos foi avaliada no estudo TEST, entre os anos de 2004 e 2006. Dentre as amostras de *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, a sensibilidade a IPM foi variável entre as regiões, porém a América Latina apresentou os mais altos índices de resistência, com 60,6% para *A. baumannii* e 66% para *P. aeruginosa*. Neste estudo havia apenas um centro brasileiro recrutado para seleção de amostras, 70% eram provenientes de pacientes hospitalizados e a maioria em unidades comuns de internamento. Entretanto a América Latina contribuiu com mais isolados provenientes de UTIs, sendo a maioria delas de *A. baumannii* e *P. aeruginosa* [35]. Assim o ressurgimento da CST e PMB parece óbvio neste período de multirresistência. O estudo SENTRY relatou a susceptibilidade a PMB por diversos bacilos gram-negativos, entre os anos de 2001 e 2004. A sensibilidade a IPM foi de aproximadamente 80% em todas as amostras de *Acinetobacter spp.* e *P. aeruginosa*, e à PMB superior a 97%. Entretanto ao se avaliar as amostras destes microrganismos resistentes ao IPM, houve também elevada resistência às outras drogas, mas a sensibilidade à PMB foi mantida. As amostras provenientes da América Latina, novamente, foram as que mais contribuíram com o índice de resistência geral. Amostras de *Acinetobacter spp.* e *P. aeruginosa* resistentes a PMB foram encontradas em todo o mundo, porém em baixa frequência. De onze amostras de *Acinetobacter spp.* resistentes a PMB encontradas na América Latina, dez eram provenientes de um único centro médico brasileiro [36]. Recentemente, um novo inquérito microbiológico do programa SENTRY, que avaliou amostras de bacilos gram-negativos de 2006 a 2009, demonstrou redução temporal da sensibilidade ao IPM entre *Acinetobacter spp.* e *Klebsiella spp.* em todas as regiões geográficas. A sensibilidade às polimixinas foi mantida exceto para *Acinetobacter spp.* e *Klebsiella spp.* provenientes da Ásia-Pacífico e América Latina [37].

Em um dos primeiros relatos sobre a reintrodução da CST na prática clínica atual, Levin e cols relataram em 1999 o uso da droga para o tratamento de infecções causadas por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* em 59 pacientes, a maioria deles com pneumonia e um grande número admitido na UTI. A dose utilizada foi de 2,5 a 5 mg/kg de peso, com máximo de 300 mg ao dia. Os isolados demonstraram resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e IPM. A



mortalidade relatada foi de 42% [38]. A mortalidade nestes pacientes pode estar relacionada a fatores como dose inferior a 200 mg ao dia de PMB, presença de sepse grave ou choque séptico, ventilação mecânica, comorbidades, idade e insuficiência renal como foi demonstrado por Elias e cols, em um trabalho com 276 pacientes distribuídos entre UTI e unidades comuns [39]. Em um estudo de coorte, um grupo de 200 pacientes que receberam CST foi comparado a outro com 295 que receberam outros antibióticos. A mortalidade foi maior no grupo que recebeu CST, entretanto este grupo era composto de pacientes com idade superior, admitidos de casas de repouso e ventilados mecanicamente com mais frequência, ou seja, com maior risco de desfecho desfavorável [40].

A nefrotoxicidade das polimixinas é notória e reconhecida desde os primeiros trabalhos relatados e esteve relacionada às doses mais elevadas da droga [6]. Entretanto, outros fatores também estão relacionados a este efeito adverso, em 1970 Koch-Weser e cols. analisaram 317 cursos de terapia e encontraram 20,2% de toxicidade renal. O critério definidor considerado foi de 100% de elevação no nível de creatinina sérica basal dentro do limite superior da normalidade de 1,5 mg/dL ou 25% acima deste. Além da dose de CST, a presença de disfunção renal prévia, uso concomitante de cefalotina, duração do tratamento e idade estiveram associados à insuficiência renal aguda. Não houve ajuste para a gravidade dos pacientes ao se analisar a relação com nefrotoxicidade, entretanto apesar da insuficiência renal aguda (IRA) ter sido mais frequente entre pacientes em uso de agente vasopressor, não houve associação estatisticamente significativa [41]. Levin e cols relataram que 32% dos pacientes evoluíram com elevação da creatinina acima de 1,5 mg/dL, a dose média utilizada de CST foi de 152,8 mg [38]. Recentemente, um estudo no qual aproximadamente 65% dos pacientes estavam admitidos em UTI, relatou uma frequência de IRA de 14%. A dose empregada para o tratamento foi de 5 mg/kg para pacientes com função renal normal, e ajustes conforme a redução do *clearance* de creatinina (Clcr) foram realizados. O critério empregado foi o de duplicação da creatinina basal ou 50% de redução do Clcr em pacientes com função renal normal ou 50% de elevação da creatinina sérica basal naqueles com disfunção renal prévia. Escore APACHE II, idade, tempo de internação e comorbidades não tiveram associação com a IRA [42].

Dois trabalhos realizados na Grécia em 2003 e 2005 tratam de pacientes exclusivamente de UTI, com amostras de 24 e 43 pacientes

respectivamente. No primeiro deles, os pacientes foram submetidos a 26 cursos de tratamento, o sítio mais comum foi pneumonia, o APACHE II médio foi de 20,6, apenas três pacientes desenvolveram uma nova disfunção renal e a sobrevida em 30 dias foi de 57,7% [43]. O segundo estudo relata a utilização de doses de 9.000.000 UI ao dia, corrigidas conforme o Clcr, pneumonia foi o sítio mais frequente, o APACHE II médio foi 25,8 e 18,6 % dos pacientes evoluíram com IRA. A mortalidade hospitalar foi de 27,9% e os fatores mais fortemente associados foram APACHE II superior a 30, idade superior a 50 anos, IRA e presença de choque séptico[44].

A dose de CST tem sido baseada no Clcr do paciente e recomenda-se 2,5 a 5 mg/kg para pacientes com Clcr acima de 80 ml/min e correções conforme a sua redução [45, 46]. Há 50 anos esta dose permanece a mesma, a CST nunca foi submetida aos procedimentos atuais para o desenvolvimento de drogas, e este regime foi definido na ausência de conhecimento a respeito da farmacocinética (pK) e farmacodinâmica (pD). Até recentemente o que era conhecido a respeito da pK era que a CST é uma pró-droga chamada colistimetato, e após a administração endovenosa é hidrolisada em diversos derivados incluindo a droga ativa CST; não é absorvida por via oral e distribui-se mal no parênquima pulmonar, líquido pleural, pericárdico e cefalorraquidiano; liga-se fortemente à membrana lipídica de órgãos como fígado, pulmão, rins, músculo esquelético, miocárdio e cérebro; o tempo de eliminação é de 250 minutos para a droga ativa CST e é eliminada primariamente pela urina [45, 46]. Um recente estudo em pacientes críticos, incluindo aqueles em hemodiálise e ultrafiltração contínua, avaliando a pK populacional demonstrou que o *clearance* de colistimetato é dependente do Clcr, entretando o *clearance* de CST ativa independe do Clcr, esta descoberta pode ter um impacto sobre as doses e intervalos atualmente utilizados. Os autores advogam doses de ataque elevadas de 300mg, e manutenção muito mais elevada que os 5 mg/kg recomendados previamente em intervalos de até 12 horas para pacientes com função renal normal [47].

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

O objetivo deste estudo foi relatar a experiência da UTI adulto do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina com o uso da CST parenteral em pacientes graves com infecções por bactérias gram-negativas pan-resistentes, avaliar a segurança desta droga e identificar fatores de risco para mortalidade.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar a frequência de pacientes que utilizaram a CST para o tratamento de infecções nosocomiais na UTI; descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes que fizeram uso de CST no período de estudo; descrever os sítios de infecção e microrganismos mais comuns que necessitaram tratamento com CST; analisar os fatores de risco para disfunção renal e para morte.

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 DELINEAMENTO

Estudo longitudinal com análise retrospectiva de um banco de dados coletado prospectivamente, para estudo de uma série de casos de pacientes graves com infecção hospitalar por bactéria gram-negativa multirresistente, tratada com CST parenteral, conduzido em UTI adulto geral de hospital universitário. A UTI adulto do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina é uma unidade que recebe pacientes clínicos e cirúrgicos, estando inserida em hospital considerado referência para várias áreas da alta complexidade. Possui 17 leitos e apresenta taxa de ocupação acima de 90% em todos os meses do ano.

#### 3.2 PACIENTES

Os pacientes foram identificados através de banco de dados eletrônico para uso de antibióticos da Comissão de Controle e Infecção Hospitalar (CCIH) local. Todos os pacientes adultos requerendo tratamento com CST endovenosa, no período de janeiro a dezembro 2008, foram considerados elegíveis para o estudo. A amostragem foi de conveniência, sendo incluídos todos pacientes elegíveis no período do estudo de forma consecutiva. Para os pacientes que foram admitidos mais de uma vez na UTI durante o mesmo período de internação, somente aquela em que houve a utilização de CST foi considerada para a análise. Pacientes com idade inferior a 18 anos, tempo de uso de CST menor que 48 horas, início do uso da CST em outros locais prévios a admissão na UTI, uso de PMB e óbito ocorrendo em menos de 48 horas foram excluídos da análise.

#### 3.3 COLETA DE DADOS

Para cada paciente os dados clínicos foram extraídos do banco de dados da UTI adulto. As variáveis analisadas do banco de dados foram idade, sexo, data e diagnóstico de admissão no hospital e na UTI, data de início e duração do tratamento com a CST, data e condição vital na alta da UTI e do hospital. Também foram analisados dados da fonte da infecção, datas das culturas positivas e testes

de susceptibilidade a antimicrobianos. O banco de dados inclui dados para o cálculo do escore APACHE II nas primeiras 24 horas de internação na UTI [48] e a presença ou ausência de comorbidades segundo os critérios deste escore. Efeitos colaterais relacionados à CST, disfunções orgânicas, ocorrência de choque séptico foram registrados, assim como ventilação mecânica invasiva, hemodiálise e uso concomitante vancomicina, anfotericina B, aminoglicosídeo, diuréticos, e vasopressores. Para a avaliação de disfunções orgânicas foram avaliadas as variáveis para o cálculo do escore SOFA [49] diariamente até a alta da UTI.

### 3.4 DEFINIÇÕES

O desfecho primário foi mortalidade hospitalar definida como óbito por qualquer causa em 30 dias e o desfecho secundário foi disfunção renal, definido a seguir. Para o diagnóstico de infecção hospitalar foram adotados os critérios do *Centers for Disease Control* (CDC) [50]. Para o diagnóstico de sepse foram adotados os critérios do consenso *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care medicine* (ACCP/SCCM) [51]. Para cada um dos seis sistemas orgânicos avaliados pelo escore SOFA (respiratório, cardiovascular, neurológico, renal, hematológico e hepático), a falência orgânica foi definida como um escore  $\geq 3$  [49].

A droga avaliada pelo estudo foi o colistimetato sódico (Promixin® 80mg=1.000.000 UI), e pacientes com Clcr maior que 80 ml/minuto receberam 5 mg/kg/dia de CST, entre 30 e 80 ml/minuto receberam 2,5 mg/kg/dia e menor que 30 ml/minuto recebem 1 a 1,5 mg/kg/dia. O peso real do pacientes foi considerado para os cálculos das doses e a duração do tratamento foi determinada pelo médico assistente ou segundo recomendações da CCIH local. Uma dose adicional de 80 a 160 mg após a hemodiálise foi administrada em pacientes dialíticos. As amostras biológicas dos pacientes com infecção microbiologicamente documentada, tiveram os microrganismos bacterianos testados para susceptibilidade aos antimicrobianos por método automatizado *MicroScan*® (Dade Behring).

O uso de diurético foi definido como emprego de furosemida em dose igual ou superior a 40 mg ao dia, por pelo menos 24 horas, concomitante ao uso da CST. O uso de vancomicina, anfotericina B e aminoglicosídeo foram considerados se empregados por mais 48 horas durante o tratamento com CST. Os

vasopressores considerados para fins de análise foram dopamina, em dose superior a 5 µg/kg/min, e noradrenalina ou adrenalina em qualquer dose.

A disfunção renal foi definida como descreveu PAUL e cols [40]. Para pacientes com creatinina basal inferior a 1,2 mg/dl, coletada no primeiro dia de tratamento, definiu-se disfunção renal quando a creatinina atingiu 2,0 mg/dl ou necessidade de terapia renal substitutiva durante uso da CST. Para pacientes com creatinina basal igual ou superior a 1,2 mg/dl, definiu-se disfunção renal quando houve 50% de elevação no seu valor basal ou necessidade de terapia renal substitutiva durante uso da CST. Sendo assim os pacientes foram divididos em duas categorias para efeito de análise estatística: com e sem disfunção renal associada ao uso de CST. Pacientes em terapia renal substitutiva antes do início do tratamento com CST foram agrupados em uma terceira categoria (presença de disfunção renal prévia ao uso de CST), que não teve efeito para a análise de fatores associados à disfunção renal.

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise bivariada foi realizada separadamente para cada variável. O teste qui-quadrado foi aplicado para comparar variáveis categóricas e o teste Mann-Whitney foi utilizado para variáveis contínuas. Variáveis cujo valor de  $p$  foi  $\leq 0,2$  na análise bivariada foram incluídos um a um por método de *forward stepwise* num modelo de regressão logística. Os resultados foram descritos como frequência, *Odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC), mediana e intervalo interquartil. Foi adotado nível de confiança de 95% e o valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. As variáveis dependentes segundo o desfecho óbito e disfunção renal foram: sexo, faixa etária, comorbidades, intervalo de tempo de internação hospitalar e na UTI até a introdução da CST, ventilação mecânica, uso concomitante de outros antibióticos, diurético e vasopressor, microrganismo e sítio de infecção. Área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para avaliar a acurácia e comparar o desempenho dos escores APACHE II, SOFA para discriminar pacientes sobreviventes e não sobreviventes. Os tempos de internação dos pacientes e a sobrevida foram descritos usando a curva de Kaplan-Meier. Os dados foram analisados utilizando o programa Medcalc 12.

## 4 ARTIGO CIENTÍFICO

### EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM O USO DE COLISTINA PARENTERAL NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES GRAVES EM PACIENTES CRÍTICOS

Marcos T Tanita<sup>1</sup>; Josiane Festi<sup>1,3</sup>; Cláudia MDM Carrilho<sup>1,2</sup>; Joseani CP Garcia<sup>2</sup>;  
Cintia MC Grion<sup>1,3</sup>

**Resumo: Introdução:** O emprego da colistina (CST) tem sido cada vez mais frequente para o tratamento de infecções nosocomiais causados por microrganismos multirresistentes, especialmente na Unidade de Terapia Intensiva. Em 1949, ano da sua descoberta, os procedimentos atuais para o desenvolvimento de drogas eram desnecessários, mas os efeitos adversos relacionados à CST já eram conhecidos. Alguns aspectos da sua farmacocinética foram esclarecidos há apenas alguns poucos anos. O regime de dose ótima ainda não foi estabelecido. Os objetivos deste trabalho são: descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes que fizeram uso de CST no período de estudo; descrever os sítios de infecção e microrganismos mais comuns que necessitaram tratamento com CST; analisar os fatores de risco para disfunção renal e para morte.

#### Métodos

Um estudo longitudinal no período de janeiro a dezembro de 2008, na UTI do Hospital Universitário de Londrina, foi realizado. Um modelo de regressão logística foi empregado para avaliar a associação entre as variáveis e os desfechos disfunção renal e morte. A análise de probabilidade de sobrevivência foi avaliada utilizando-se a curva de Kaplan-Meier e a curva ROC (Receiver operating characteristic) para analisar a acurácia e comparar o desempenho dos escores APACHE II e SOFA para discriminar pacientes sobreviventes e não sobreviventes.

---

<sup>1</sup> Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário de Londrina, Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil.

<sup>2</sup> Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Universitário de Londrina, Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil.

<sup>3</sup> Disciplina de Terapia Intensiva, Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil.

## Resultados

Cento e nove (13,81% de 789 pacientes admitidos na UTI no período de estudo) pacientes fizeram uso de CST para o tratamento de foco infeccioso. Pneumonia (69,72%) e infecção da corrente sanguínea (13,76%) foram as infecções mais frequentes. *Acinetobacter baumannii* (50,98%) e *Pseudomonas aeruginosa* (22,55%) foram os microrganismos mais encontrados nas culturas. A mediana do escore APACHE II foi de 25 (20-32), do escore SOFA de na data de admissão na UTI de 9 (6-12) e na data de início do tratamento de 8 (6-11). Vinte e quatro (30%) pacientes apresentaram disfunção renal após a instituição de CST e 78 (71,56%) evoluíram a óbito em 30 dias. Os fatores associados à disfunção renal foram uso de vancomicina (OR 3,10; IC95% 1,10-8,69) e droga vasopressora (OR 4,22; IC95% 1,23-14,43). Idade (OR 1,03; IC95% 1,00-1,05) e droga vasopressora (OR 12,48; IC95% 4,49-34,70) foram os fatores associados à morte após a regressão logística. A variável com melhor desempenho na curva ROC foi o escore SOFA na data do início do tratamento, com área sob a curva de 0,724, cut off de 9, sensibilidade de 47,44 e especificidade de 90,33.

## Conclusões

A necessidade de uso de CST foi frequente na amostra, estes pacientes apresentaram elevado escore APACHE II e SOFA, indicando a sua gravidade. O choque foi o fator associado à disfunção renal e a morte.

**Palavras-chave:** Colistina. UTI. Infecção nosocomial. *Acinetobacter baumannii*. *Pseudomonas aeruginosa*. Disfunção renal. Morte.



## Introdução

A ideia de utilização da colistina (CST) para o tratamento de infecções causadas por microrganismos resistentes não é nova, de fato em 1961 alguns pesquisadores descreveram infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes às múltiplas drogas disponíveis neste período, incluindo a penicilina, kanamicina e cloranfenicol em 83 pacientes. Após a substituição ou adição de CST estes evoluíram com melhora clínica [1]. Entretanto o problema intransponível da multirresistência é mais recente e agrava-se com o passar dos anos, especialmente no ambiente hospitalar e nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Recentemente *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos tem representado um desafio aos serviços hospitalares no mundo todo, incluindo o Hospital Universitário de Londrina, onde se relatou 17 casos de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) causada por *A. baumannii* produtoras de carbapenemase OXA-23 [2]. Muitos outros surtos foram descritos [3–5], entretanto o controle destes surtos representa uma árdua tarefa nem sempre bem sucedida, e em muitos hospitais estes microrganismos encontram-se endêmicos [6–8]. Inúmeros fatores estão associados às infecções nosocomiais causadas por bactérias multirresistentes tais como: uso prévio de antimicrobianos de largo espectro, presença de dispositivos invasivos, tempo de internação, admissão em UTI, idade, choque séptico, presença de comorbidades e gravidade de paciente representado pelo APACHE II [9–11].

O estudo SENTRY relatou a susceptibilidade a polimixina B (PMB) por diversos bacilos Gram-negativos, entre os anos de 2001 e 2004. A sensibilidade a imipenem (IPM) foi de aproximadamente 80% em todas as amostras de *Acinetobacter spp.* e *P. aeruginosa*, e à PMB superior a 97%. Entretanto ao se avaliar as amostras destes microrganismos resistentes ao IPM, houve também elevada resistência às outras drogas, mas a sensibilidade à PMB foi mantida [12]. Recentemente, um novo inquérito microbiológico do programa SENTRY, que avaliou amostras de bacilos gram-negativos de 2006 a 2009, demonstrou redução temporal da sensibilidade ao IPM entre *Acinetobacter spp.* e *Klebsiella spp.* em todas as regiões geográficas. A sensibilidade às polimixinas foi mantida exceto para *Acinetobacter spp.* e *Klebsiella spp.* provenientes da Ásia-Pacífico e América Latina [13].

A mortalidade relatada pode alcançar mais de 40% [14, 15] e pode estar relacionada a fatores como dose superior a 200 mg ao dia de PMB, presença de sepse grave ou choque séptico, ventilação mecânica, comorbidades, idade e insuficiência renal [16, 17]. A nefrotoxicidade das polimixinas é relatada desde os primeiros trabalhos [18]. Alguns relatam até 32% dos pacientes em uso de CST evoluindo com disfunção renal e muitos fatores podem estar associados tais como idade, insuficiência renal prévia, uso outras drogas nefrotóxicas, dose elevadas e escore APACHE II [15, 19].

O objetivo deste estudo foi relatar a experiência da UTI adulto do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina com o uso da CST parenteral em pacientes graves com infecções por bactérias gram-negativas multirresistentes, avaliar a segurança desta droga e identificar fatores de risco para mortalidade e disfunção renal.

## **Métodos**

### **Delineamento do estudo e pacientes**

Estudo longitudinal com análise retrospectiva de um banco de dados coletado prospectivamente, para estudo de uma série de casos de pacientes graves com infecção hospitalar por bactéria gram-negativa multirresistente, tratada com CST parenteral, conduzido em UTI adulto geral de hospital universitário. A UTI adulto do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina é uma unidade que recebe pacientes clínicos e cirúrgicos, estando inserida em hospital considerado referência para várias áreas da alta complexidade. Possui 17 leitos e apresenta taxa de ocupação acima de 90% em todos os meses do ano.

Os pacientes foram identificados através de banco de dados eletrônico para uso de antibióticos da Comissão de Controle e Infecção Hospitalar (CCIH) local. Todos os pacientes adultos requerendo tratamento com CST (colistimetato sódico) endovenosa, no período de janeiro a dezembro 2008, foram considerados elegíveis para o estudo. A amostragem foi de conveniência, sendo incluídos todos pacientes elegíveis no período do estudo de forma consecutiva. Para os pacientes que foram admitidos mais de uma vez na UTI durante o mesmo período de internação, somente aquela em que houve a utilização de CST foi considerada

para a análise. Pacientes com idade inferior a 18 anos, tempo de uso de CST menor que 48 horas, início do uso da CST em outros locais prévios a admissão na UTI, uso de PMB e óbito ocorrendo em menos de 48 horas foram excluídos da análise.

### **Coleta de dados**

Para cada paciente os dados clínicos foram extraídos do banco de dados da UTI adulto. As variáveis analisadas do banco de dados foram idade, sexo, data e diagnóstico de admissão no hospital e na UTI, data de início e duração do tratamento com a CST, data e condição vital na alta da UTI e do hospital. Também foram analisados dados da fonte da infecção, datas das culturas positivas e testes de susceptibilidade a antimicrobianos. O banco de dados inclui dados para o cálculo do escore APACHE II nas primeiras 24 horas de internação na UTI [20] e a presença ou ausência de comorbidades segundo os critérios deste escore. Efeitos colaterais relacionados à CST, disfunções orgânicas, ocorrência de choque séptico foram registrados, assim como ventilação mecânica invasiva, hemodiálise e uso concomitante vancomicina, anfotericina B, aminoglicosídeo, diuréticos, e vasopressores. Para a avaliação de disfunções orgânicas foram avaliadas as variáveis para o cálculo do escore SOFA [21] diariamente até a alta da UTI.

### **Variáveis e definições**

O desfecho primário foi mortalidade hospitalar definida como óbito por qualquer causa em 30 dias. Para o diagnóstico de infecção hospitalar foram adotados os critérios do *Centers for Disease Control* (CDC) [22]. Para o diagnóstico de sepse foram adotados os critérios do consenso *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM) [23]. Para cada um dos seis sistemas orgânicos avaliados pelo escore SOFA (respiratório, cardiovascular, neurológico, renal, hematológico e hepático), a falência orgânica foi definida como um escore maior que 3 [21].

A droga avaliada pelo estudo foi o colistimetato sódico (Promixin® 80mg=1.000.000 UI), e pacientes com Clcr maior que 80 ml/minuto receberam 5 mg/kg/dia de CST, entre 30 e 80 ml/minuto receberam 2,5 mg/kg/dia e menor que 30 ml/minuto recebem 1 a 1,5 mg/kg/dia. O peso real do pacientes foi considerado para

os cálculos das doses e a duração do tratamento foi determinada pelo médico assistente ou segundo recomendações da CCIH local. Uma dose adicional de 80 a 160 mg após a hemodiálise foi administrada em pacientes dialíticos. As amostras biológicas dos pacientes com infecção microbiologicamente documentada, tiveram os microrganismos bacterianos testados para susceptibilidade aos antimicrobianos por método automatizado *MicroScan*® (Dade Behring).

O uso de diurético foi definido como emprego de furosemida em dose igual ou superior a 40 mg ao dia, por pelo menos 24 horas, concomitante ao uso da CST. O uso de vancomicina, anfotericina B e aminoglicosídeo foram considerados se empregados por mais 48 horas durante o tratamento com CST. Os vasopressores considerados para fins de análise foram dopamina, em dose superior a 5 µg/kg/min, e noradrenalina ou adrenalina em qualquer dose.

A disfunção renal foi definida como descreveu PAUL e colaboradores [17]. Para pacientes com creatinina basal inferior a 1,2 mg/dl, coletada no primeiro dia de tratamento, definiu-se disfunção renal quando a creatinina atingiu 2,0 mg/dl ou necessidade de terapia renal substitutiva durante uso da CST. Para pacientes com creatinina basal igual ou superior a 1,2 mg/dl, definiu-se disfunção renal quando houve 50% de elevação no seu valor basal ou necessidade de terapia renal substitutiva durante uso da CST. Sendo assim os pacientes foram divididos em duas categorias para efeito de análise estatística: com e sem disfunção renal associada ao uso de polimixinas. Pacientes em terapia renal substitutiva antes do início do tratamento com CST foram agrupados em uma terceira categoria (presença de disfunção renal prévia ao uso de polimixina), que não teve efeito para a análise de fatores associados à disfunção renal.

### **Análise estatística**

A análise bivariada foi realizada separadamente para cada variável. O teste qui-quadrado foi aplicado para comparar variáveis categóricas e o teste Mann-Whitney foi utilizado para variáveis contínuas. Variáveis cujos valores de p foram  $\leq 0,2$  na análise bivariada foram incluídos um a um por método de forward stepwise num modelo de regressão logística. Os resultados foram descritos como frequência, Odds ratio (OR) e intervalo de confiança (IC), medianas e interquartis. Foi adotado nível de confiança de 95% e o valor de  $p < 0,05$  foi considerado

significativo. As variáveis dependentes segundo o desfecho óbito e disfunção renal foram: sexo, faixa etária, comorbidades, intervalo de tempo de internação hospitalar e na UTI até a introdução da CST, ventilação mecânica, uso concomitante de outros antibióticos, diurético e vasopressor, microrganismo e sítio de infecção. Área sob a curva ROC (Receiver Operating Characteristic) foi utilizada para avaliar a acurácia e comparar o desempenho dos escores APACHE II, SOFA para discriminar pacientes sobreviventes e não sobreviventes. Os tempos de internação dos pacientes e a sobrevida foram descritos usando a curva de Kaplan-Meier. Os dados foram analisados utilizando o programa Medcalc 12.

## **Resultados**

### **Pacientes, focos de infecção e microrganismos**

Durante o período de estudo, 789 pacientes foram admitidos na UTI e 109 (13,81%) fizeram uso de CST para tratamento de foco infeccioso. As características dos pacientes que utilizaram CST estão na Tabela 1. Estes pacientes tinham mediana de idade de 66 (48-75) anos e eram na maioria do sexo masculino (66,06%). A mediana do escore APACHE II nestes pacientes era de 25 (20-32) na admissão da UTI. O escore SOFA de admissão na UTI apresentou uma mediana de 9 (6-12), não houve diferença significativa quando comparado ao SOFA no início do uso de CST (8 [6-11];  $p=0,142$ ). Em 79 (72,48%) pacientes o uso da CST foi iniciado de forma empírica por piora clínica de quadro infeccioso na vigência de antimicrobianos de amplo espectro e presença de fatores de risco para *A. baumannii* e *P. aeruginosa*. A mortalidade em 30 dias observada nestes pacientes foi de 71,56%. A CST foi iniciada em média após 10 (6-14,25) dias da admissão na UTI. A função renal avaliada pela creatinina sérica apresentou uma mediana de 1,25 (0,93-2,11) mg/dL na data de admissão na UTI e 1,49 (0,90-2,29) mg/dL no início do tratamento. Vinte e nove (26,61%) pacientes estavam em terapia renal substitutiva antes do início do tratamento. Vinte e quatro (22,02%) pacientes evoluíram com disfunção renal, destes 11 necessitaram de tratamento dialítico após o início do uso de CST e 9 fizeram uso de diuréticos. A ventilação mecânica invasiva foi aplicada em 105 pacientes, sendo que a média de uso de ventilação mecânica foi  $12,43 \pm$

8,77 dias. A necessidade de drogas vasoativas ocorreu em 73 (66,97%) pacientes, sendo que estes pacientes fizeram uso por uma média de  $4,6 \pm 3,24$  dias.

Os focos infecciosos identificados em ordem de frequência foram PAV (76/109, 69,72%) seguida de infecção da corrente sanguínea (BSI) (15/109, 13,76%), sítio cirúrgico (8/109, 7,84%), trato urinário (7/109, 6,42%), peritonite (2/109, 1,96%) e pele e partes moles (1/109, 0,92%). As culturas coletadas foram positivas em 102 (93,58%) pacientes, sete casos com PAV tiveram culturas negativas. *A. baumannii* foi isolado em 52 casos (50,98%), representou o microrganismo causador da PAV em 48 (69,57%) e de BSI em três (20%). *P. aeruginosa* foi isolado em 23 (22,55%), representou o agente etiológico da PAV em 10 (14,49%) e de BSI em quatro (26,67%). Oito culturas foram positivas para os dois microrganismos, sete (10,14%) em cultura de secreção traqueal e uma hemocultura (6,67%) (Figura 1). Todas as amostras de *A. baumannii* e *P. aeruginosa* demonstraram resistência aos carbapenêmicos, aminoglicosídeos, quinolonas, ampicilina-sulbactam e piperacilina-tazobactam.

### **Fatores associados à disfunção renal**

A Tabela 2 refere-se aos fatores associados à disfunção renal na análise bivariada. Vinte e nove pacientes foram excluídos da análise por apresentarem disfunção renal e/ou tratamento dialítico prévios ao uso de CST. Nos 80 pacientes analisados, 24 (30%) apresentaram disfunção renal. Não houve diferença estatisticamente significativa, entre os dois grupos, para nenhuma das variáveis avaliadas, exceto para o uso de droga vasopressora (55,36% versus 83,33%;  $p=0,033$ ). O uso de associado de vancomicina por período superior a 48 horas (32,14% versus 58,33%;  $p=0,052$ ) e a mediana de creatinina no início do tratamento (1,06 [0,67-1,55] mg/dl versus 1,40 [1,11-1,99] mg/dl;  $p=0,070$ ) chegaram próximo à significância estatística. No modelo de regressão logística, as únicas variáveis independentemente associadas à presença de disfunção renal foram o uso associado de vancomicina (OR 3,10; IC95% 1,10-8,69;  $p=0,032$ ) e vasopressor (OR 4,22; IC95% 1,23-14,43;  $p=0,022$ ) (Tabela 3).

## Fatores associados à morte

A análise bivariada para morte demonstrou uma diferença significativa entre as medianas de idade (67,5 [52-76] anos versus 62 [28,25-69,75] anos;  $p=0,042$ ), SOFA na data do início do tratamento (9 [7-11] versus 6 [4,25-8,75];  $p<0,001$ ) e a presença de vasopressor (82,05% versus 29,03%;  $p<0,001$ ) associado à CST. Houve também uma diferença significativa entre as medianas de permanência na UTI (17 [12-26] dias versus 33 [19,75-44] dias;  $p<0,001$ ), permanência hospitalar (26 [18-33] dias versus 63 [47,75-84,75] dias;  $p<0,001$ ) e dias de tratamento com CST (8 [4-14] dias versus 14 [9-21] dias;  $p<0,001$ ) (Tabela 4). No modelo de regressão logística, idade (OR 1,03; IC95% 1,00-1,05;  $p=0,027$ ) e uso associado de droga vasopressora (OR 12,48; IC95% 4,49-34,70;  $p<0,001$ ) permaneceram na análise e resultaram em fatores de risco independentes para morte (Tabela 5).

As curvas Receiver operating characteristic do APACHE II, SOFA na data de admissão na UTI e SOFA na data de início do tratamento com CST estão apresentados na figura 2. As áreas sob a curva foram respectivamente: 0,545 (IC95% = 0,447-0,641;  $p=0,449$ ), 0,530 (IC95% = 0,432-0,626;  $p=0,618$ ) e 0,724 (IC95% = 0,631-0,806;  $p=<0,001$ ); os valores ótimos de corte (sensibilidade e especificidade) foram respectivamente: 30 (34,62 e 83,87), 8 (56,41 e 54,84) e 9 (47,44 e 90,32).

A probabilidade de sobrevida, segundo a presença de disfunção renal ou tratamento dialítico prévio ao início do tratamento (Figura 3), não foi diferente para as três categorias, entretanto a presença de vasopressor foi um fator determinante na probabilidade de sobrevida em 30 dias (Figura 4).

## Discussão

A necessidade de uso da CST foi frequente na amostra, 13,81% dos pacientes admitidos na UTI, evoluíram com uma infecção nosocomial causada por microrganismo multirresistente durante o período de estudo. Verificou-se uma mediana de escores APACHE II e SOFA elevados, 36,70% dos pacientes já estavam em terapia renal substitutiva ou evoluíram com necessidade de hemodiálise e 96,33% estiveram em ventilação mecânica invasiva em algum momento durante o

tratamento, indicando a gravidade destes pacientes. Cento e dois (93,58%) pacientes tiveram infecções documentadas por culturas, e *A. baumannii* e *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos estiveram positivos em 83 (81,37%) destes. Inúmeros fatores estão associados às infecções nosocomiais causadas por bactérias multirresistentes tais como: uso prévio de antimicrobianos de largo espectro, presença de dispositivos invasivos, tempo de internação, admissão em UTI, presença de comorbidades e gravidade de paciente representado pelo APACHE II. Em um estudo caso-controle retrospectivo entre os anos de 2003 a 2007, uma amostra de 720 pacientes com infecções causadas por *A. baumannii* foi analisada (524 resistentes a IPM e 401 sensíveis). A incidência de infecções aumentou de 2,35 por 1000 admissões para 7,94 durante o período, a resistência a IPM aumentou de 43,3% para 72,9%. A análise multivariada demonstrou que hemodiálise, doença maligna, e permanência na UTI foram fatores independentemente associados à infecção por *A. baumannii* resistente a IPM [9]. Outro estudo caso-controle avaliou prospectivamente 298 pacientes com infecções por *P. aeruginosa* (86 produtoras de MBL e 212 não produtoras). Uso de prévio de  $\beta$ -lactâmicos e fluoroquinolonas, doença neurológica, infecção do trato urinário, insuficiência renal e admissão na UTI foram os fatores associados à infecção por cepa produtora de MBL [10].

Para a análise de fatores associados à nefrotoxicidade, 80 pacientes sem disfunção renal no início da CST foram avaliados, e destes, 24 (30%) atingiram os critérios para disfunção durante o período de estudo. Os únicos fatores independentemente associados foram: uso associado de vancomicina e vasopressor. A nefrotoxicidade das polimixinas é notória e reconhecida desde os primeiros trabalhos relatados e esteve relacionada às doses mais elevadas da droga [18]. Entretanto, outros fatores também estão relacionados a este efeito adverso, em 1970 Koch-Weser e cols. analisaram 317 cursos de terapia e encontraram 20,2% de toxicidade renal. O critério definidor considerado foi de 100% de elevação no nível de creatinina sérica basal dentro do limite superior da normalidade de 1,5 mg/dL ou 25% acima deste. Além da dose de CST, a presença de disfunção renal prévia, uso concomitante de cefalotina, duração do tratamento e idade estiveram associados à insuficiência renal aguda. Não houve ajuste para a gravidade dos pacientes ao se analisar a relação com nefrotoxicidade, entretanto apesar da IRA ter sido mais frequente entre pacientes em uso de agente vasopressor, não houve associação



estatisticamente significativa [19]. Levin e cols relataram que 32% dos pacientes evoluíram com elevação da creatinina acima de 1,5 mg/dL, a dose média utilizada de CST foi de 152,8 mg [15]. Recentemente, um estudo no qual aproximadamente 65% dos pacientes estavam admitidos em UTI, relatou uma frequência de IRA de 14%. A dose empregada para o tratamento foi de 5 mg/kg para pacientes com função renal normal, e ajustes conforme a redução do clearance de creatinina (Clcr) foram realizados. O critério empregado foi o de duplicação da creatinina basal ou 50% de redução do Clcr em pacientes com função renal normal ou 50% de elevação da creatinina sérica basal naqueles com disfunção renal prévia. Escore APACHE II, idade, tempo de internação e comorbidades não tiveram associação com a insuficiência renal aguda [24].

A mortalidade observada no presente estudo foi de 71,56%. As medianas de permanência na UTI e hospitalar, e tempo de tratamento com CST apresentaram diferenças estatisticamente significativas na análise bivariada, indicando a precocidade de evolução para a morte. Idade, SOFA na data de início da CST e uso de vasopressor estiveram associados à morte. Entretanto, apenas a idade e uso de vasopressor foram identificados como fatores independentemente relacionados à morte, e a presença de vasopressor foi um fator determinante na probabilidade de sobrevida em 30 dias. Nenhuma das variáveis avaliadas pelas curvas ROC obtiveram bom desempenho, com áreas sob a curva inferiores a 0,8. Em um dos primeiros relatos sobre a reintrodução da CST na prática clínica atual, Levin e cols relataram em 1999, o uso da droga para o tratamento de infecções causadas por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* em 59 pacientes, a maioria deles com pneumonia e um grande número admitido na UTI. A dose utilizada foi de 2,5 a 5 mg/kg de peso, com máximo de 300 mg ao dia. Os isolados demonstraram resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, aminoglicosídeo, fluoroquinolonas e IPM. A mortalidade relatada foi de 42% [15]. A mortalidade nestes pacientes pode estar relacionada a fatores como dose inferior a 200 mg ao dia de PMB, presença de sepse grave ou choque séptico, ventilação mecânica, comorbidades, idade e insuficiência renal como foi demonstrado por Elias e cols, em um trabalho com 276 pacientes distribuídos entre UTI e unidade comuns [16]. Em um estudo de coorte, um grupo de 200 pacientes que receberam CST foi comparado a outro com 295 que receberam outros antibióticos. A mortalidade foi maior no grupo que recebeu CST, entretanto este grupo era composto de pacientes com idade superior, admitidos de

casas de repouso e ventilados mecanicamente com mais frequência, ou seja, com maior risco de desfecho desfavorável [17].

Dois trabalhos realizados na Grécia em 2003 e 2005 tratam de pacientes exclusivamente admitidos em UTI, com amostras de 24 e 43 pacientes respectivamente. No primeiro deles, os pacientes foram submetidos a 26 cursos de tratamento, o sítio mais comum foi pneumonia, o APACHE II médio foi de 20,6, apenas três pacientes desenvolveram uma nova disfunção renal e a sobrevivência em 30 dias foi de 57,7% [25]. O segundo estudo relata a utilização de doses de 9.000.000 UI ao dia, corrigidas conforme o Clcr, pneumonia foi o sítio mais frequente, o APACHE II médio foi 25,8 e 18,6 % dos pacientes evoluíram com insuficiência renal aguda (IRA). A mortalidade hospitalar foi de 27,9% e os fatores mais fortemente associados foram APACHE II superior a 30, idade superior a 50 anos, IRA e presença de choque séptico [26]. Uma recente metanálise demonstrou uma mortalidade na UTI de 29% e em 28 dias de 25%, e a presença de nefrotoxicidade de apenas 10% entre os estudos de braço único. A média de APACHE II foi de 17,78, e média de dose de CST de 209.58 mg/70kg/d, sem diferença significativa entre doses nos diversos estudos [27].

Embora este estudo tenha um desenho prospectivo, a amostra de apenas 109 pacientes pode ser incapaz de discriminar outros fatores que estiveram associados aos desfechos avaliados. Ainda, não seria possível conduzir um estudo controlado randomizado comparando a CST a outros antibióticos, devido ao caráter antiético de oferecer drogas ineficazes aos pacientes com infecções causadas por microrganismos comprovadamente multirresistentes. A elevada mortalidade observada pode estar relacionada a: ausência de testagem de sensibilidade à CST que contribuiu com tratamentos ineficazes, e, finalmente fúteis; e à dose empregada para o tratamento. Um estudo populacional recente a respeito da farmacocinética do metassulfonato e da CST sugere regimes de doses maiores que a empregada durante o período de estudo, e indicando a possibilidade da utilização de subdoses [28].

Sumariamente, demonstrou-se elevada mortalidade na amostra avaliada, entretanto o seu uso não deve ser desencorajado visto que a CST é a única opção terapêutica para muitos pacientes e demonstrou-se segura em relação à nefrotoxicidade. Os pacientes com desfechos desfavoráveis apresentaram idade superior, uso de outra droga nefrotóxica e evoluíram com choque séptico.

Finalmente, a das infecções permanece como melhor estratégia para redução da morbidade e mortalidade.

## REFERÊNCIAS

1. YOW EM, TAN E, SHANE L, SCHONFELD S, ABU-NASSAR H: **Colistin(Coly-Mycin) in Resistant Bacterial Infections: A Clinical Appraisal**. Archives of Internal Medicine 1961, 108:664–670.
2. Carneiro M, Barbosa PIPL, Vespero EC, Tanita MT, Carrilho CM, Perugini M, Saridakis HO, Possuelo LG, Renner JDP, Valim ARM, Tognin MCB, Martins AF, Barth AL: **Carbapenem-resistant OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* isolates causing ventilator-associated pneumonia**. American journal of infection control 2010, 38:667–9.
3. Dalla-Costa L, Coelho J, Souza H, Castro M, Stier C, Bragagnolo K, Rea-Neto A, Penteado-Filho S, Livermore D, Woodford N: **Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil**. Journal of clinical microbiology 2003, 41:3403–3406.
4. Tognim MCB, Gales AC, Penteado AP, Silbert S, Sader HS: **Dissemination of IMP-1 Metallo- $\beta$ -Lactamase–Producing *Acinetobacter* Species in a Brazilian Teaching Hospital**. Infection Control and Hospital Epidemiology 2006, 27:742–747.
5. Wybo I, Blommaert L, De Beer T, Soetens O, De Regt J, Lacor P, Piérard D, Lauwers S: **Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Belgian university hospital after transfer of patients from Greece**. The Journal of hospital infection 2007, 67:374–80.
6. dos Santos Saalfeld SM, Fukita Viana G, Dias Siqueira VL, Cardoso CL, Botelho Garcia L, Bronharo Tognim MC: **Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Brazilian intensive care unit**. Journal of Hospital Infection 2009, 72:365–368.
7. Suarez C, Peña C, Arch O, Dominguez MA, Tubau F, Juan C, Gavaldá L, Sora M, Oliver A, Pujol M, Ariza J: **A large sustained endemic outbreak of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*: a new epidemiological scenario for nosocomial acquisition**. BMC infectious diseases 2011, 11:272.
8. Weisenberg S a, Schuetz AN, Alexander E a, Eiss B, Behta M, Saiman L, Larone DH, Jenkins SG, Rhee KY: **Endemic *Acinetobacter baumannii* in a New York Hospital**. PloS one 2011, 6:e28566.
9. Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizel K: **Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors**. Scandinavian journal of infectious diseases 2010, 42:741–6.

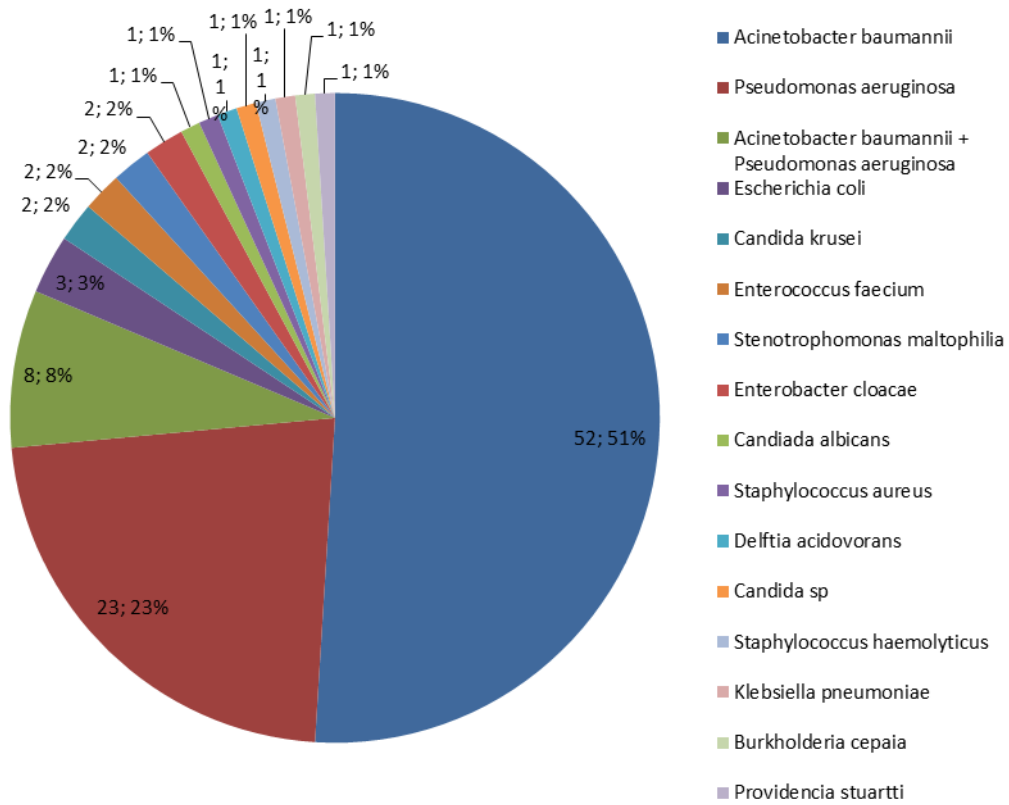
10. Zavascki AP, Barth AL, Gaspareto PB, Gonçalves ALS, Moro ALD, Fernandes JF, Goldani LZ: **Risk factors for nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamase in two tertiary-care teaching hospitals.** The Journal of antimicrobial chemotherapy 2006, 58:882–5.
11. Zavascki AP, Barth AL, Gonçalves ALS, Moro ALD, Fernandes JF, Martins AF, Ramos F, Goldani LZ: **The influence of metallo-beta-lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections.** The Journal of antimicrobial chemotherapy 2006, 58:387–92.
12. 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).** Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2006, 12:315–21.
13. Gales AC, Jones RN, Sader HS: **Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09).** The Journal of antimicrobial chemotherapy 2011, 66:2070–4.
14. Schimith Bier KE, Luiz SO, Scheffer MC, Gales AC, Paganini MC, Nascimento AJD, Carignano E, Dalla Costa LM: **Temporal evolution of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Curitiba, southern Brazil.** American journal of infection control 2010, 38:308–14.
15. Levin AS, Barone AA, Penço J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, Manrique EI, Costa SF: **Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*.** Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 1999, 28:1008–11.
16. Elias LS, Konzen D, Krebs JM, Zavascki AP: **The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic.** The Journal of antimicrobial chemotherapy 2010, 65:2231–7.
17. 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.** The Journal of antimicrobial chemotherapy 2010, 65:1019–27.
18. Pulaski E, Baker H, Rosenberg M: **Laboratory and clinical studies of polymyxin B and E.** Journal of Clinical Investigation 1949, 4:1028–1031.
19. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE: **Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy.** Annals of internal medicine 1970, 72:857–68.

20. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: **APACHE II: a severity of disease classification system**. *Critical care medicine* 1985, 13:818–29.
21. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: **The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine**. *Intensive care medicine* 1996, 22:707–10.
22. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: **CDC definitions for nosocomial infections, 1988**. *American Journal of Infection Control* 1988, 16:128–140.
23. **American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis**. *Critical care medicine* 1992, 20:864–74.
24. Cheng C-Y, Sheng W-H, Wang J-T, Chen Y-C, Chang S-C: **Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections**. *International journal of antimicrobial agents* 2010, 35:297–300.
25. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, Gregorakos L: **Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients**. *Critical care (London, England)* 2003, 7:R78–83.
26. Michalopoulos a S, 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**. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2005, 11:115–21.
27. Florescu DF, Qiu F, McCartan M a, Mindru C, Fey PD, Kalil a C: **What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression**. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012, 54:670–80.
28. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, Silveira FP, Forrest a, Nation RL: **Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients**. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011, 55:3284–94.

**Tabela 1 – Características clínicas de 109 pacientes tratados com colistina, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008**

<b>Variável</b>	<b>Valores</b>
Sexo Masculino, n (%)	72 (66,06)
Idade, mediana (interquartis)	66 (48-75)
Permanência na UTI, mediana (interquartis)	21 (12,75-31)
Permanência hospitalar, mediana (interquartis)	32 (20-53,5)
APACHE II, mediana (interquartis)	25 (20-32)
SOFA na admissão na UTI, mediana (interquartis)	9 (6-12)
SOFA no início da colistina, mediana (interquartis)	8 (6-11)
Uso associado de Vancomicina, n (%)	35 (32,11)
Uso associado de Anfotericina B, n (%)	5 (4,59)
Uso associado de Aminoglicosídeo, n (%)	5 (4,59)
Uso associado de diurético, n (%)	38 (34,86)
Uso associado de vasopressor, n (%)	73 (66,97)
Ventilação mecânica, n (%)	105 (96,33)
Dias de tratamento com colistina, mediana (interquartis)	10 (5-15)
Início empírico da colistina, n (%)	79 (72,48)
Concordância com cultura no tratamento empírico (n=79)	58 (73,42)
Dias para início de colistina, mediana (interquartis)	10 (6-14,25)
Creatinina na admissão da UTI, mediana (interquartis)	1,25 (0,93-2,11)
Creatinina no início do tratamento, mediana (interquartis)	1,49 (0,90-2,29)
Disfunção renal, n (%)	
Hemodiálise antes da colistina	29 (26,61)
Presença de disfunção renal	
Não	56 (70,00)
Sim	24 (30,00)
Mortalidade hospitalar por todas as causas, n (%)	91 (83,49)
Mortalidade em 30 dias por todas as causas, n (%)	78 (71,56)

**Figura 1 –** Microrganismos isolados em 102 culturas, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008



**Tabela 2 – Análise bivariada de fatores associados à disfunção renal em 80 pacientes tratados com colistina, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008**

Variável	Sem disfunção renal (56) n/mediana (%/interquartis)	Com disfunção renal (24) n/mediana (%/interquartis)	P
Sexo Masculino (n)	40 (71,43)	16 (66,67)	0,873
Idade	65 (47,50-75)	69,50 (56,50-74,50)	0,589
Permanência na UTI	18,50 (12-32)	20 (12-28)	0,580
Permanência hospitalar	37,50 (21,5-61)	27 (18-39)	0,084
APACHE II	25 (21-30)	20 (18-27,50)	0,225
SOFA na admissão na UTI	8 (6-11)	7,5 (5-9,50)	0,269
SOFA no início da colistina	7 (5-9)	8,5 (5,50-11)	0,120
Uso associado de Vancomicina	18 (32,14)	16 (58,33)	0,052
Uso associado de Anfotericina B	3 (5,36)	1 (4,17)	0,737
Uso associado de Aminoglicosídeo	1 (1,79)	2 (8,33)	0,441
Uso associado de diurético	21 (37,50)	9 (37,50)	0,801
Uso associado de vasopressor	31 (55,36)	20 (83,33)	0,033
Ventilação mecânica	52 (92,86)	24 (100)	0,433
Dias de tratamento com colistina	8,50(4-14,50)	11 (6,50-15)	0,627
Creatinina na admissão da UTI	1,04 (0,84-1,51)	1,23 (1-1,62)	0,965
Creatinina no início do tratamento	1,06 (0,67-1,55)	1,4 (1,11-1,99)	0,070

**Tabela 3 – Regressão logística dos fatores associados à disfunção renal em 80 pacientes tratados com colistina, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008**

Variável	Odds ratio (Intervalo de confiança 95%)	P
Uso associado de vancomicina	3,10 (1,10-8,69)	0,03
Uso associado de vasopressor	4,22 (1,23-14,43)	0,02



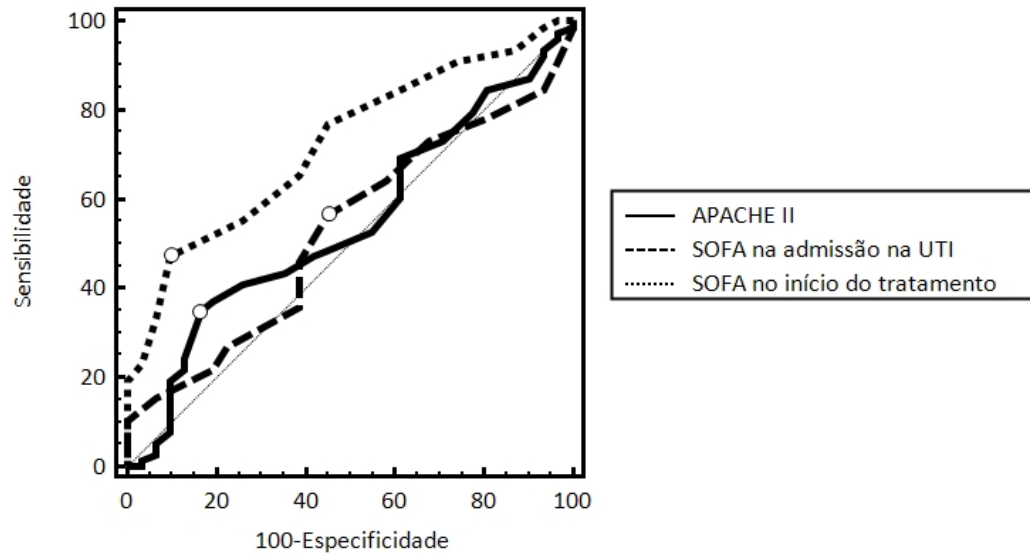
**Tabela 4** – Análise bivariada de fatores associados à morte em 30 dias em 109 pacientes tratados com colistina, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008

Variável	Morte (78) n/mediana (%/interquartis)	Sobrevida (31) n/mediana (%/interquartis)	p
Sexo Masculino (n)	52 (66,67)	20 (64,52)	0,992
Idade	67,5 (52-76)	62 (28,25-69,75)	0,042
Permanência na UTI	17 (12-26)	33 (19,75-44)	0,000
Permanência hospitalar	26 (18-33)	63 (47,75-84,75)	0,000
APACHE II	25 (20-32)	25 (20-28,75)	0,460
SOFA na admissão na UTI	9 (6-12)	8 (6-11)	0,513
SOFA no início da colistina	9 (7-11)	6 (4,25-8,75)	0,000
Uso associado de Vancomicina	27 (34,62)	8 (25,81)	0,509
Uso associado de Anfotericina B	4 (5,13)	1 (3,23)	0,937
Uso associado de Aminoglicosídeo	4 (5,13)	1 (3,23)	0,937
Uso associado de diurético	27 (34,62)	11 (35,48)	0,891
Uso associado de vasopressor	64 (82,05)	9 (29,03)	<0,001
Ventilação mecânica	75 (96,15)	30 (96,77)	0,682
Dias de tratamento com colistina	8 (4-14)	14 (9-21)	0,000
Início empírico da colistina	60 (76,92)	19 (61,29)	0,158
Concordância com cultura no tratamento empírico (n=79)	42 (70,00)	16 (84,21)	0,356
Dias para início de colistina	9,5 (6-15)	10 (6,25-13,75)	0,936
Creatinina na admissão da UTI	1,29 (0,96-2,10)	1,08 (0,92-2,33)	0,392
Creatinina no início do tratamento	1,63 (1,04-2,28)	1,15 (0,78-2,14)	0,169
Disfunção renal			0,113
Hemodiálise antes da colistina	23 (29,49)	6 (19,35)	
Presença de disfunção renal			
Não	36 (46,15)	20 (64,52)	
Sim	19 (24,36)	5 (16,13)	

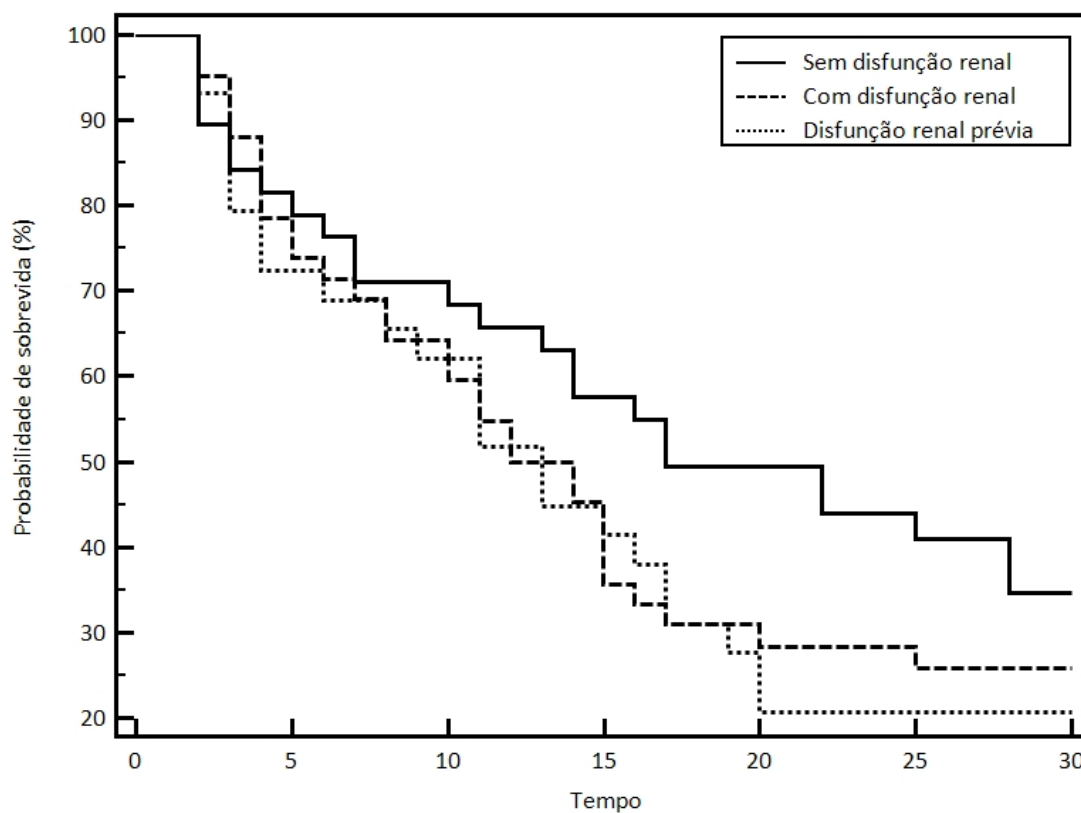
**Tabela 5** – Regressão logística dos fatores associados à morte em 109 pacientes tratados com colistina, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008

Variável	Odds ratio (Intervalo de confiança 95%)	P
Idade	1,03 (1,00 a 1,05)	0,027
Uso associado de vasopressor	12,48 (4,49 a 34,70)	<0,001

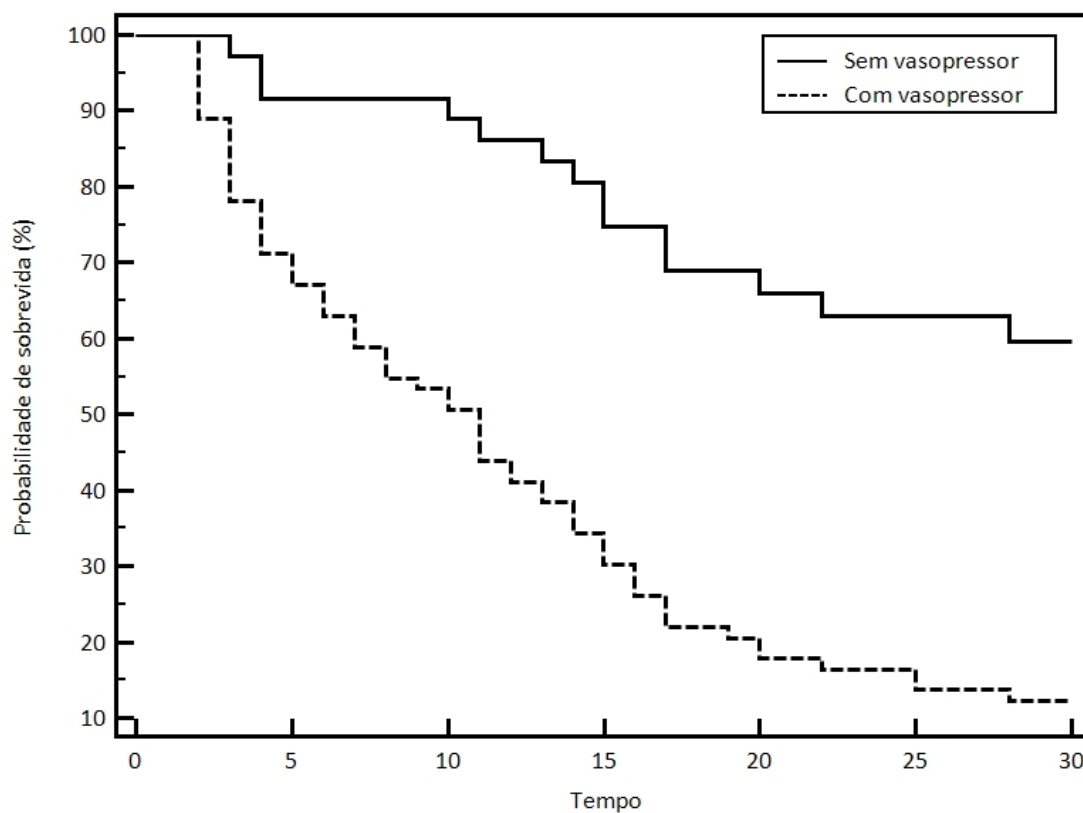
**Figura 2** – Curva *Receiver operating characteristic* de APACHE II, SOFA na data de admissão na UTI e SOFA na data de início do tratamento com colistina, UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008



**Figura 3** – Análise de sobrevida de Kaplan-Meier em 30 dias, segundo presença de disfunção renal e disfunção renal prévia ao início do tratamento com colistina ( $p=0,325$ ), UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008



**Figura 4** – Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier em 30 dias, segundo o uso de droga vasopressora durante o tratamento com colistina ( $P < 0,001$ ), UTI do Hospital Universitário de Londrina, 2008



## REFERÊNCIAS

1. Benedict R, Langlykke A: **Antibiotic activity of *Bacillus polymyxa***. *Journal of bacteriology* 1947, **54**:24–25.
2. STANSLY PG, SHEPHERD RG, WHITE HJ: **Polymyxin: a new chemotherapeutic agent**. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1947, **81**:43–54.
3. Koyama Y, Kurosasa A, Tsuchiya A, Takakuta K: **A new antibiotic “colistin” produced by spore-forming soil bacteria**. *J Antibiot (Tokyo)* 1950, **3**:457–8.
4. Jones T: **The chemical basis for the classification of the polymyxins**. *The Biochemical journal* 1948, **43**:xxvi.
5. Stansly P, Schlosser M, Ananenko N: **Studies on polymyxin: The production of fermentation liquor**. *Journal of Bacteriology* 1948, **55**:573–78.
6. Pulaski E, Baker H, Rosenberg M: **Laboratory and clinical studies of polymyxin B and E**. *Journal of Clinical Investigation* 1949, **4**:1028–1031.
7. Farrar DA: **Use of polymyxin B in the external ear**. *British medical journal* 1954, **2**:629.
8. Ferguson A, Scott R: **Erythromycin-polymyxin ointment in the treatment of infected burns**. *Journal of the National Medical Association* 1955, **47**:18–20.
9. Ramirez-R. J, O'Neill EF: **Endobronchial Polymyxin B: Experimental Observations in Chronic Bronchitis**. *Chest* 1970, **58**:352–357.
10. Ainslie D: **Treatment of corneal infection with ps. pyocyanea by subconjunctival injection of polymyxin E**. *The British journal of ophthalmology* 1953, **37**:336–42.
11. Parisi AF, Kaplan MH: **Apnea During Treatment With Sodium Colistimethate**. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1965, **194**:298–299.
12. Gold GN, Richardson AP: **Myasthenic reaction to colistimethate**. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1965, **194**:1151–2.
13. Vanhaeverbeek M, Ectors M, Vanhaelst L, Franken L: **Myopathy caused by polymyxin E: functional disorder of the cell membrane**. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1974, **37**:1343–5.
14. Wilson F: **Acute respiratory failure secondary to polymyxin-B inhalation**. *Chest* 1981, **79**:237–239.
15. KIRBY WM, BULGER RJ: **THE NEW PENICILLINS AND CEPHALOSPORINS**. *Annual review of medicine* 1964, **15**:393–412.
16. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH: **Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis**. *Lancet* 1985, **1**:865.

17. Bauldoff GS, Nunley DR, Manzetti JD, Dauber JH, Keenan RJ: **Use of aerosolized colistin sodium in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation.** *Transplantation* 1997, **64**:748–52.
18. Frederiksen B, Koch C, Høiby N: **Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis.** *Pediatric pulmonology* 1997, **23**:330–5.
19. YOW EM, TAN E, SHANE L, SCHONFELD S, ABU-NASSAR H: **Colistin(Coly-Mycin) in Resistant Bacterial Infections: A Clinical Appraisal.** *Archives of Internal Medicine* 1961, **108**:664–670.
20. Carneiro M, Barbosa PIPL, Vespero EC, Tanita MT, Carrilho CM, Perugini M, Saridakis HO, Possuelo LG, Renner JDP, Valim ARM, Tognin MCB, Martins AF, Barth AL: **Carbapenem-resistant OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* isolates causing ventilator-associated pneumonia.** *American journal of infection control* 2010, **38**:667–9.
21. Dalla-Costa L, Coelho J, Souza H, Castro M, Stier C, Bragagnolo K, Rea-Neto A, Penteadó-Filho S, Livermore D, Woodford N: **Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil.** *Journal of clinical microbiology* 2003, **41**:3403–3406.
22. Tognin MCB, Gales AC, Penteadó AP, Silbert S, Sader HS: **Dissemination of IMP-1 Metallo- $\beta$ -Lactamase–Producing *Acinetobacter* Species in a Brazilian Teaching Hospital.** *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2006, **27**:742–747.
23. Wybo I, Blommaert L, De Beer T, Soetens O, De Regt J, Lacor P, Piérard D, Lauwers S: **Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Belgian university hospital after transfer of patients from Greece.** *The Journal of hospital infection* 2007, **67**:374–80.
24. Cornaglia G, Mazzariol a, Lauretti L, Rossolini GM, Fontana R: **Hospital outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-1, a novel transferable metallo-beta-lactamase.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2000, **31**:1119–25.
25. Pournaras S, Maniati M, Petinaki E, Tzouveleki LS, Tsakris a, Legakis NJ, Maniatis a N: **Hospital outbreak of multiple clones of *Pseudomonas aeruginosa* carrying the unrelated metallo-beta-lactamase gene variants blaVIM-2 and blaVIM-4.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2003, **51**:1409–14.
26. Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, Peirano G, Gales AC: **First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil.** *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009, **53**:333–4.

27. Peirano G, Seki LM, Val Passos VL, Pinto MCFG, Guerra LR, Asensi MD: **Carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2009, **63**:265–8.
28. dos Santos Saalfeld SM, Fukita Viana G, Dias Siqueira VL, Cardoso CL, Botelho Garcia L, Bronharo Tognim MC: **Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Brazilian intensive care unit.** *Journal of Hospital Infection* 2009, **72**:365–368.
29. Suarez C, Peña C, Arch O, Dominguez MA, Tubau F, Juan C, Gavaldá L, Sora M, Oliver A, Pujol M, Ariza J: **A large sustained endemic outbreak of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*: a new epidemiological scenario for nosocomial acquisition.** *BMC infectious diseases* 2011, **11**:272.
30. Weisenberg S a, Schuetz AN, Alexander E a, Eiss B, Behta M, Saiman L, Larone DH, Jenkins SG, Rhee KY: **Endemic *Acinetobacter baumannii* in a New York Hospital.** *PloS one* 2011, **6**:e28566.
31. Schimith Bier KE, Luiz SO, Scheffer MC, Gales AC, Paganini MC, Nascimento AJD, Carignano E, Dalla Costa LM: **Temporal evolution of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Curitiba, southern Brazil.** *American journal of infection control* 2010, **38**:308–14.
32. Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizel K: **Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors.** *Scandinavian journal of infectious diseases* 2010, **42**:741–6.
33. Zavascki AP, Barth AL, Gaspareto PB, Gonçalves ALS, Moro ALD, Fernandes JF, Goldani LZ: **Risk factors for nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamase in two tertiary-care teaching hospitals.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2006, **58**:882–5.
34. Zavascki AP, Barth AL, Gonçalves ALS, Moro ALD, Fernandes JF, Martins AF, Ramos F, Goldani LZ: **The influence of metallo-beta-lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2006, **58**:387–92.
35. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ: **Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2007, **60**:1018–29.
36. 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).** *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2006, **12**:315–21.

37. Gales AC, Jones RN, Sader HS: **Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09).** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011, **66**:2070–4.
38. Levin AS, Barone AA, Penço J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, Manrique EI, Costa SF: **Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1999, **28**:1008–11.
39. Elias LS, Konzen D, Krebs JM, Zavascki AP: **The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010, **65**:2231–7.
40. 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.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010, **65**:1019–27.
41. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE: **Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy.** *Annals of internal medicine* 1970, **72**:857–68.
42. Cheng C-Y, Sheng W-H, Wang J-T, Chen Y-C, Chang S-C: **Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections.** *International journal of antimicrobial agents* 2010, **35**:297–300.
43. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, Gregorakos L: **Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients.** *Critical care (London, England)* 2003, **7**:R78–83.
44. Michalopoulos a S, 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.** *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2005, **11**:115–21.
45. Falagas M, Kasiakou S: **Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections.** *Clinical infectious* 2005, **40**:1333–1342.
46. Michalopoulos AS, Falagas ME: **Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients.** *Annals of intensive care* 2011, **1**:30.
47. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, Silveira FP, Forrest a, Nation RL: **Population pharmacokinetics of colistin**



**methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients.** *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011, **55**:3284–94.

48. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: **APACHE II: a severity of disease classification system.** *Critical care medicine* 1985, **13**:818–29.
49. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: **The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.** *Intensive care medicine* 1996, **22**:707–10.
50. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: **CDC definitions for nosocomial infections, 1988.** *American Journal of Infection Control* 1988, **16**:128–140.
51. **American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.** *Critical care medicine* 1992, **20**:864–74.