

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS COM USO
DA TERAPIA ANTIMICROBIANA: POLIMIXINA B.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Liliane Souto Pacheco

Santa Maria, RS, Brasil

2014

AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS COM USO DA TERAPIA ANTIMICROBIANA: POLIMIXINA B.

Liliane Souto Pacheco

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Métodos diagnósticos, da Universidade Federal de Santa Maria, como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientador: Prof.^aDr.^a Maristela Oliveira Beck

Santa Maria, RS, Brasil

2014

**Universidade Federal de Santa Maria
Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde
Mestrado Profissional em Ciências da Saúde**

**A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado**

**AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS COM USO DA TERAPIA
ANTIMICROBIANA: POLIMIXINA B.**

elaborada por
Liliane Souto Pacheco

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciências da Saúde

COMISSÃO EXAMINADORA:

Maristela Oliveira Beck, Dr.^a
(Presidente/ Orientadora)

Carlos Fernando de Mello, Dr.(UFRGS, UFSM)

Luiz Alberto Michet da Silva, Dr. (UFRGS, UFSM)

Santa Maria, 08 de novembro de 2014.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Maria

AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS COM USO DA TERAPIA ANTIMICROBIANA: POLIMIXINA B

AUTORA: Liliâne Souto Pacheco
ORIENTADORA: Maristela Oliveira Beck
Santa Maria, outubro de 2014

Este estudo tem como objetivo a avaliação dos desfechos clínicos com a utilização da Polimixina B, antibiótico que vem sendo cada vez mais utilizado frente às necessidades atuais de terapia antimicrobiana. Foi desenvolvido na década de 40 para o tratamento de bacilos gram-negativos (BGN) e, entrou em desuso devido a sua toxicidade, principalmente renal. Apesar deste crescente uso permanece pouco entendidos a sua real eficácia e seu perfil de toxicidade (ZAVASCKI et al., 2010, p.71). Dentre os desfechos clínicos analisados incluíram-se a mortalidade em 30 dias e a ocorrência de lesão renal aguda (LRA). Essa avaliação foi feita por meio de uma coorte retrospectiva, baseada na coleta de dados do prontuário médico de pacientes adultos, internados no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), que receberam Polimixina B por mais de 48 horas. Para avaliação da nefrotoxicidade foram utilizados os critérios *Risk–Injury–Failure–Loss–Endstage renal disease*(RIFLE). O diagnóstico das infecções foi feito conforme os critérios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Foram avaliados 53 pacientes, com idade média de 56 anos, sendo 29 (55%) homens. Ocorreu LRA em 25 (47%) participantes, com média de início de 8,5 (\pm 4,9) dias. Em trinta dias, 12 (48%) dos pacientes apresentaram melhora da função renal a níveis pré-tratamento. Doses superiores a 25 mg/Kg/dia e função renal prévia normal, tiveram correlação positiva com a piora renal. Quanto ao desfecho clínico observamos que 29 (55%) tiveram um desfecho favorável em 14 dias. Dezoito (34%) participantes faleceram em 30 dias após o início do tratamento. Como fatores de risco para o óbito foram encontrados o uso combinado com outra droga ativa para BGN resistente à carbapenêmicos (p-valor 0,028, RR 13 IC 1,3-130), e escore SOFA superior a oito (p-value <0.029, RR 15 CI 1,3 to 179). Conclui-se com base nesses achados, que a mortalidade relacionada com uso da Polimixina B é dependente do grau de co-morbidades apresentado pelo paciente (escore SOFA) e do uso ou não de terapia combinada. Podendo esse último achado dever-se a um viés de gravidade da infecção. Quando a nefrotoxicidade encontrou-se que é um agente com potencial nefrotóxico, e que a ocorrência da LRA é influenciada pela dose diária prescrita. O fato da LRA ter sido mais frequente em pacientes sem lesão renal prévia corrobora com a hipótese de que um maior cuidado com outros fatores causadores de LRA pode diminuir sua ocorrência em pacientes que utilizam Polimixina B.

Palavras-chave: Polimixina B. Nefrotoxicidade. RIFLE. Eficácia.

ABSTRACT

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Maria

EVALUATION OF CLINICAL OUTCOMES WITH THE USE OF POLYMYXIN B, IN A UNIVERSITY HOSPITAL

AUTHOR: Liliane Souto Pacheco
GUIDANCE: Maristela Oliveira Back
Santa Maria, October 2014

This study aims at evaluating the clinical outcomes with the use of Polymyxin B, antibiotic that is being increasingly used across the current needs of antimicrobial therapy. Was developed in the 40s for the treatment of gram-negative bacilli, and fell into disuse because of its toxicity, mainly renal. Despite this increased use is poorly understood its true efficacy and its toxicity profile (ZAVASCKI et al., 2010, p.71). Among the clinical outcomes analyzed the mortality at 30 days and the occurrence of acute kidney injury (AKI). This evaluation was made by means of a retrospective cohort study, based on data collection from medical records of adult patients admitted to the University Hospital of Santa Maria (HUSM), who received Polymyxin B for more than 48 hours. For evaluation of the nephrotoxicity RIFLE criteria were used. The diagnosis of infection was made according to the criteria of the National Health Surveillance Agency (Anvisa). We evaluated 53 patients, mean age 56 years, 29 (55%) men and 24 (45%) women. AKI occurred in 25 (53%) participants, with an average start of 8.5 (\pm 4.9) days. In thirty days, 12 (48%) patients showed improvement of renal function to pretreatment levels. Doses above 25 mg / kg / day and previous normal renal function, doses were positively correlated with worsening kidney. Regarding the clinical outcome observed that 29 (55%) had a favorable outcome at 14 days. Eighteen (34%) participants died within 30 days after initiation of treatment. As risk factors for death were found combined use with other active drug to BGN resistant to carbapenems (p-value 0.028, RR 13 CI 1.3 to 130), and SOFA score greater than eight (p-value <0.029, RR 1.3 CI 15 to 179). The conclusion is based on these findings, the mortality related to use of Polymyxin B is dependent on the degree of comorbidities presented by the patient (SOFA) and the use or not of combination therapy. This last finding may be due to a bias of severity of infection. When it was found that nephrotoxicity is an agent with nephrotoxic potential, and that the occurrence of AKI is influenced by the prescribed daily dosage. The fact of the LRA have been more frequent in patients without renal injury corroborates the hypothesis that greater care with other causative factors for AKI may decrease its occurrence in patients using polymyxin B.

Keywords: Polymyxin B. Nephrotoxicity. RIFLE. Efficacy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Curva de concentração plasmática-tempo decorrido após a administração de um fármaco	20
Figura 2 - Curva de perfil da concentração sérica pelo tempo da Polimixina B.....	21
Figura 3 - Perfil de concentração sérica da Polimixina B pelo tempo em pacientes recebendo terapia dialítica contínua.....	21
Figura 4 - Escore SOFA	43
Figura 5 - APACHE II	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critério RIFLE.....	32
Tabela 2 - Critério AKIN	33
Tabela 3 - Critérios de Infecção Hospitalar e critérios de desfecho clínico conforme o sítio de infecção	39
Tabela 4 - Índice de co-morbidades Charlson.....	42
Tabela 5 - Interpretação do ICC	42

LISTA DE REDUÇÕES

BGN – Bacilo Gram Negativo
MDR – Multirresistente do inglês *multi-drug resistant*
ADQI - *Acute Dialysis Quality Initiative*
RIFLE - *Risk–Injury–Failure–Loss–Endstage renal disease*
AKIN - *Acute Kidney Injury Network classifications*
HUSM - Hospital Universitário de Santa Maria
PAV – Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica
EV - Endovenoso
CMS – Colistina Metasulfato
MIC – Concentração Inibitória Mínima
CR - BGN - Bacilo gram-negativo resistentes aos Carbapenêmicos
 $C_{máx}$ - Concentração Máxima
 f - Fração livre
 $T_{máx}$ - Tempo para alcançar a concentração máxima
AUC - Área sob a curva, do inglês *area under the curve*
V - Volume de distribuição
AUCMIC - Área de concentração sob a curva e acima do MIC
 $fAUC / MIC$ - Área de concentração da fração livre, sob a curva e acima do MIC
EPA - Efeito pós-antibiótico
ICC - Índice de co-morbidades de Charlson
APACHE
SOFA - Sepsis-related Organ Failure Assessment
IH – Infecção Hospitalar
TFG - Taxa de filtração glomerular
TSR - Terapia de substituição renal
ECA - Enzima conversora da angiotensina
UTI - Unidade de Tratamento Intensivo
SCIH - Serviço de controle de infecção hospitalar
ANVISA - Agência nacional de vigilância sanitária
POP - Procedimento Operacionais Padrão
LAC - Laboratório de análises clínicas
TBAV – Traqueobronquite Associada a Ventilação Mecânica
ITU – Infecção Trato Urinário
EQU – Exame comum de Urina
PNA – Pielonefrite
DCE – Clearance Creatinina
EV- Endovenoso

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A - Questionário de Pesquisa.....	75
Apêndice B - Orientações para a aplicação do questionário.....	82

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos específicos.....	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 Polimixinas	15
3.1.1 Espectro de ação e indicação clínica da Polimixina B.....	16
3.1.2 Mecanismo de Ação da Polimixina B	17
3.1.3 Resistência bacteriana da Polimixina B.....	17
3.1.4 Mecanismo de Resistência bacteriana à Polimixina B	18
3.1.5 Propriedades Farmacológicas da Polimixina B	19
3.1.5.1 Farmacocinética	19
3.1.5.2 Farmacodinâmica	23
3.1.5.3 Toxicidade da Polimixina B	24
3.1.5.4 Efetividade da Polimixina B	28
3.2 Bacilos Gram-Negativos e Resistência bacteriana	29
3.3 Avaliação da Função Renal: Critérios de RIFLE e AKIN	30
3.3.1 Critério RIFLE.....	31
3.3.2 Critério AKIN	31
3.4 Lesão renal aguda induzida por antibióticos	33
4 METODOLOGIA	35
4.1 Delineamento	35
4.2 População em estudo	35
4.2.1 Critérios de inclusão	35
4.2.2 Critérios de exclusão	35
4.3 Recrutamento e Cálculo da amostra	36
4.4 Procedimentos	36
4.5 Variáveis em estudo	37
4.5.1 Definições das variáveis	38
4.6 Desfechos	44
4.6.1 Desfecho Primário	44
4.6.2 Desfechos Secundários.....	45
4.6.2.1 Desfecho clínico em 14 dias.....	45
4.7 Análise Estatística	45
5 ASPECTOS ÉTICOS	47
5.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	47
REFERÊNCIAS	48

7 ARTIGO	53
APÊNDICES	75

1 INTRODUÇÃO

As Polimixinas, Polimixina B e Polimixina E (também denominada Colistina), apresentam ação bactericida rápida para bacilos gram-negativos (BGN) aeróbicos. Foram desenvolvidas há mais de 50 anos e tiveram seu uso abandonado ou extremamente restrito após a década de 70, por preocupações com sua toxicidade renal e neurológica (ABDELRAOUF et al., 2012, p. 4625).

A crescente prevalência de infecções por BGN multirresistentes (BGN-MDR), em todo o mundo, especialmente na América Latina, somada à escassez de novos antimicrobianos disponíveis no mercado com ação para esses microrganismos, levou à retomada do uso das Polimixinas como opção de última linha para tratamento dessas infecções (ZAVASCKI et al., 2010, p. 71).

Apesar do uso crescente destes antimicrobianos, suas propriedades nefrotóxicas e a real eficácia, ainda são pouco entendidas. Toxicidade direta aos túbulos proximais, levando à necrose tubular e dano oxidativo estão envolvidos no mecanismo fisiopatológico da nefrotoxicidade por esta droga (ABDELRAOUF et al., 2012, p.4625). Dentre os fatores relacionados à nefrotoxicidade foram descritos: a dose total recebida, o uso concomitante com outras drogas nefrotóxicas, e a necessidade de droga vasoativa (GAUTHIER et al., 2012, p. 2392; POGUE et al., 2011, p. 879).

Um número relativamente pequeno de participantes e a ausência de avaliação e/ou controle para variáveis potencialmente confundidoras, e a não padronização de critérios diagnósticos para a lesão renal aguda (LRA) são limitações de vários destes estudos. Além disso, a maior parte dos estudos tem avaliado a Colistina, com um menor número de trabalhos avaliando a Polimixina B (PHE et al., 2014, p. 2740).

Classificações propostas pelo grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) pretendem uniformizar a caracterização de insuficiência renal. Primeiramente, foram elaborados os critérios RIFLE (*Risk–Injury–Failure–Loss–Endstage renal disease*) que após foram adaptados, sendo então denominados critérios AKIN (*Acute*

Kidney Injury Network classifications). Ambos têm o seu uso validado e são amplamente utilizados em estudos mais recentes (CRUZ, RICCI, RONCO, 2009, p.1). Kubin et al. (2012, p.80), em estudo retrospectivo envolvendo 73 pacientes, foram os únicos, até o momento, a avaliar a injúria renal aguda relacionada ao uso de Polimixina B pelo critério de RIFLE. Foi encontrada uma incidência de 60% de nefrotoxicidade pelo critério RIFLE neste estudo e 14% dos pacientes interromperam a terapia por insuficiência renal (KUBIN et al., 2012). Outros estudos avaliaram a nefrotoxicidade de Colistina utilizando o critério RIFLE e encontraram incidências variando de 33 a 53% (HARTZEL et al., 2009, p. 1724; POGUE et al., 2011, p. 879; DOSHI, MOUNT, MURPHY, 2011; GAUTHIER et al., 2012, p. 2392).

A eficácia clínica das Polimixinas também tem sido estudada. Uma revisão sistemática avaliando eficácia da Colistina em relação a outros antibióticos em pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), também não encontrou diferença entre os grupos (FLORESCU et al., 2012, p. 670). Em contraste com esses achados, quatro estudos, controlados para variáveis confundidoras, sugeriram eficácia inferior das Polimixinas em relação a outros antibióticos (OLIVEIRA et al., 2008, p. 1369; PAUL et al., 2010, p. 1019; KVITKO et al., 2011, p. 175; RIGATTO, 2013, p.321).

Zavascki et al. (2008, p. 1298) em estudo sobre a farmacocinética da polimixina B em pacientes críticos com PAV por *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. demonstrou que nas doses correntemente recomendadas, as concentrações plasmáticas máximas não-ligadas a proteínas (concentrações livre) de polimixinas B são muito próximas ou, por vezes, inferiores às concentrações inibitórias mínimas (MIC) desses patógenos. Além disso, a presença de heterorresistência em bacilos gram negativos, especialmente em isolados de *Acinetobacter baumannii*, tem sido implicada como possível fator determinante na resposta clínica desfavorável à Polimixina (ZAVASCKI et al., 2013, p. 1333).

Considerando, portanto, esse crescente uso das Polimixinas pelo aumento mundialmente importante na prevalência de BGN somente sensíveis a essa classe de drogas; aliado ao ainda escasso entendimento dos fatores relacionados à nefrotoxicidade e a sua incidência, ao fato de maior parte dos estudos terem avaliado apenas a Polimixinas E (Colistina), com ainda poucos dados em relação à

Polimixina B; à sugestão de eficácia clínica inferior das Polimixinas em relação a outros antibióticos no tratamento de infecções graves por BGN - MDR; é de grande importância um estudo para avaliar adequadamente a nefrotoxicidade da Polimixina B utilizando uma classificação padronizada e avaliando os fatores que contribuem para a mesma, além da resposta clínica a essas drogas quando utilizadas para diferentes sítios de infecção, favorecendo a elaboração de um protocolo institucional para uso da mesma.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a mortalidade e os desfechos clínicos em pacientes tratados com Polimixina B no HUSM.

2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a mortalidade em 30 dias em pacientes tratados com Polimixina B.
- b) Identificar os fatores associados ao óbito em 30 dias em pacientes tratados com Polimixina B.
- c) Avaliar nefrotoxicidade através dos critérios de RIFLE em pacientes em uso de Polimixina B.
- b) Identificar fatores de risco para nefrotoxicidade, definida pelos critérios de RIFLE e AKIN, em pacientes em uso de Polimixina B.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Polimixinas

As Polimixinas são drogas antigas, descobertas em 1947, com uso clínico para terapia endovenosa (EV) desde 1962. Eram indicadas, inicialmente, para tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a Aminoglicosídeos. Na década de setenta, com o surgimento de novos antimicrobianos menos tóxicos, as Polimixinas entraram em desuso, principalmente devido a sua nefrotoxicidade (ZAVASCKI et al., 2010, p. 71).

A incidência crescente de cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, e *Enterobacteriaceae*, resistentes aos antibióticos disponíveis, acarretou no retorno da utilização das Polimixinas injetáveis como tratamentos de última linha para estes germes MDR (MENDES, 2009, p. 752).

Elas são classificadas como antibióticos polipeptídios, compostos de cinco diferentes grupos. Pela eficácia e, pelo menor perfil de toxicidade, somente os grupos B e E são utilizados na prática clínica, sendo denominadas respectivamente Polimixina B e Colistina (KASSAMALI et al., 2013, p. 1). No Brasil, diferentemente do restante do mundo, a principal Polimixina utilizada é a Polimixina B, que é quantificada em unidades internacionais (UI) e, cada 10.000 UI equivalem a 1 mg no produto comercial (BEDFORD LABORATORIES, 2004).

Pelo fato da Polimixina B estar disponível anteriormente ao advento dos processos contemporâneos necessários para esclarecimento de suas propriedades farmacológicas, existe nessa área muitas dúvidas científicas. Até pouco tempo, o conhecimento sobre sua farmacologia advinha de estudos com a Colistina. O que, conforme a literatura atual, sabe-se que não pode ser extrapolado, já que a Colistina é administrada em sua forma inativa (pró-droga) denominada Colistin-Methanesulfonato (CMS), e percorre complexos caminhos farmacocinéticos até a liberação da sua forma ativa (KASSAMALI et al., 2013, p.5). Fato esse que não

ocorre com a Polimixina B, que já apresenta-se em sua forma ativa. Esta falta de informações impedia a otimização de dose e a elaboração de protocolo para uso clínico que associe-se ao melhor desfecho da infecção e a menor incidência de efeitos tóxicos, em especial nefrotóxicos.

Baseados nestes estudos antigos, que utilizavam métodos inadequados para determinação de propriedades farmacológicas como ensaios microbiológicos, preconizavam a utilização da Polimixina B nas doses de 15 a 20.000 UI/Kg/dia, com ajuste pela função renal (FALAGAS,KASIAKOU, 2006, p. 7). Este ajuste é variável entre os estudos. A bula da medicação orienta redução para 15.000 UI/Kg/dia nos casos de disfunção renal (BEDFORD LABORATORIES, 2004). Além da metodologia inadequada, poucos desses estudos, no entanto, avaliaram a dosagem para o tratamento de bactérias MDR com elevadas concentrações inibitórias mínimas (MIC), que por sua vez, exigem maiores concentrações séricas do antibiótico para interrupção do seu crescimento.

Estudos recentes, por outro lado, preconizam uso de doses mais elevadas (em torno de 30.000 UI/Kg/dia), especialmente em infecções graves causadas por BGN-MDR com elevados MIC (entre 1 e 2 mg/dl), recomendando ainda, não ajustar esta dose para função renal (ZAVASCKI, 2014, p.532). Adiante explana-se sobre as propriedades farmacológicas que sustentam essas recomendações.

3.1.1 Espectro de ação e indicação clínica da Polimixina B

Possuem atividade contra BGN, bactérias conhecidas por sua grande habilidade de desenvolver novos mecanismos de resistência tornando-as rapidamente resistentes a múltiplos antibióticos, especialmente em ambientes de alta pressão seletiva como é o caso dos hospitais. Como exemplos, citam-se *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiela pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Enterobacter cloacae* (PELEG, DAVID, HOOPER, 2010, p.1804).

São indicadas para tratamentos desses germes quando eles apresentam resistência aos outros antibióticos disponíveis para seu tratamento, em especial

quando são BGN resistentes aos Carbapenêmicos (CR-BGN). Segundo Zavascki et al. (2013, p. 1337) é a pedra angular desta terapia, podendo ser utilizada em combinação com outros antibióticos ou em monoterapia. Em seu artigo, o autor refere ainda que essa escolha é baseada na apresentação da infecção e no grau de resistência apresentado pela bactéria.

As Polimixinas, contudo, não possuem ação contra outros BGN, a saber: *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Burkholderia spp.*, *Serratia spp.*, *Moraxella spp.*, *Helicobacter spp.*, *Vibrio spp.*, *Brucella spp.*, *Aeromonas spp.*, *Morganella spp.* e *Edwardsiella spp.* (GALES et al., 2012, p. 354). Dessas bactérias, o *Proteus spp.*, *Providencia* e *Serratia spp* podem ser responsáveis, em conjunto, por 5% das infecções hospitalares . As demais infrequentemente estão relacionadas com essas infecções. Falci (2012, p. 536) não encontrou relação entre aumento do consumo de Polimixina B com a seleção dessas cepas intrinsecamente resistentes a ela.

Organismos gram-positivos, cocos gram-negativos e a maioria dos anaeróbios são também resistentes (GALES et al., 2012, p. 354).

3.1.2 Mecanismo de Ação da Polimixina B

Após penetrar na membrana celular bacteriana, através da ligação com fosfolípidos, provocam lise da parede celular por deslocarem competitivamente íons de cálcio e magnésio que agem como estabilizadores da mesma (MENDES, 2009, p. 753).

3.1.3 Resistência bacteriana da Polimixina B

Conceitualmente uma bactéria será considerada resistente ao antimicrobiano se a MIC for superior à concentração do antimicrobiano nos fluídos corpóreos

quando administrado em dose preconizada. De modo oposto, se essa concentração de inibição for menor, a bactéria é considerada sensível (PELEG, DAVID, HOOPER, 2010, p. 362).

Quando uma bactéria apresenta resistência a mais de três classes de drogas utilizadas para seu tratamento diz que a mesma é “*multi-drug resistant*” (MDR). Se apresenta resistência a todas as drogas chama-se pan-resistente (ZAVASCKI et al., 2013, p. 1334). Embora as definições de MDR não exijam resistência à Carbapenêmicos, para as quais as Polimixinas são indicadas, o fenótipo CR é muito comum para cepas MDR e pan-resistentes.

Com relação à Polimixina B, a maioria das bactérias são inibidas com MIC de 1 µg/mL. *Pseudomonas aeruginosa* são mais resistentes, apresentando MIC 2 µg/mL. São considerados resistentes *P. aeruginosa* com MIC maior ou igual a 4 µg/mL e *Acinetobacter* com MIC maior ou igual a 2 µg/mL (BERGEN et al., 2012, p.213).

3.1.4 Mecanismo de Resistência bacteriana à Polimixina B

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da resistência do BGN são diversos e podem estar presentes isoladamente ou de maneira simultânea como é o caso das cepas MDR de *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas spp.*

Para as Polimixinas essa resistência está ligada a alterações dos lipopolissacarídeos da membrana celular, impedindo sua ligação e entrada através dessa (BERGEN et al., 2012, p. 215). Outro mecanismo reportado em cepas de *K. pneumoniae* é o desenvolvimento de cápsula. Conforme Bergen et al. (2012, p. 215) existe a resistência cruzada entre Colistina e Polimixina B.

3.1.5 Propriedades Farmacológicas da Polimixina B

3.1.5.1 Farmacocinética

Refere-se à interação entre a Polimixina B com o indivíduo que a recebe, abrangendo dados sobre: absorção, metabolismo e excreção. Através desses conhecimentos, das características do microorganismo a ser combatido e, das características do indivíduo que receberá o tratamento, é possível adequar a posologia, via de administração e intervalo de dose. Visando, desta forma, melhorar o resultado terapêutico, reduzir frequência de efeitos colaterais e a emergência de cepas MDR (ZAVASCKI, 2014, p. 531).

A) Biodisponibilidade: Principal medida que descreve a absorção de um fármaco após sua administração. Para sua descrição em curva de nível sanguíneo (Figura 1) são considerados os seguintes parâmetros:

- **Concentração Máxima ($C_{máx}$):** Nível sérico máximo alcançado pelo fármaco após sua administração durante o intervalo de doses. Zavascki et al. (2008, p. 1301), estudou o nível sérico de Polimixina B em 8 pacientes criticamente doentes, revelando que a $C_{máx}$ após a administração endovenosa variou entre 2 e 13 $\mu\text{g/L}$. Sandri et al. (2013, p. 529) publicaram estudo envolvendo 23 pacientes recebendo diferentes regimes de doses (variando de 0,5 a 3,38 $\mu\text{g/Kg}$) com também diferentes níveis de função renal basal e, demonstraram $C_{máx}$ variando entre 5 a 8 $\mu\text{g/L}$. Concentrações essas, referindo-se a Polimixina total (fração ligada às proteínas séricas e fração livre (f))

- **Tempo para alcançar a $C_{máx}$ ($T_{máx}$):** Sem dados na literatura, a julgar pelas curvas de concentração sérica pelo tempo (figuras 2 e 3), esse intervalo seria de aproximadamente 2 horas (ZAVASCKI et al., 2008, p.1301; SANDRI et al., 2013, p. 526).

•Área sob a curva de concentração pelo tempo (*AUC* do inglês *area under the curve*): Representa a quantidade total de fármaco absorvido. É o principal parâmetro de biodisponibilidade. Sandri et al. (2013, p. 526) demonstrou um nível de AUC em torno de $66 (\pm 21)$ mg/hora/L variando de 16-117mg/hora/L, com uma concentração plasmática média de $2,8 \pm 0,9$ mg / L. Neste mesmo estudo, pacientes que estavam em hemodiálise contínua apresentaram mesmo intervalo de concentrações séricas.

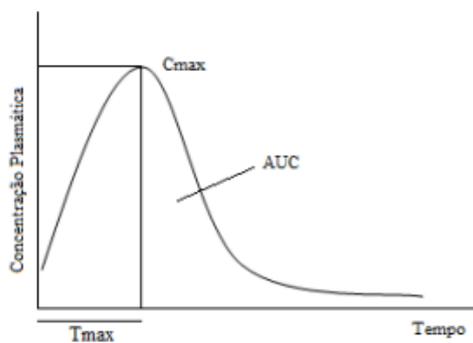


Figura 1 - Curva de concentração plasmática-tempo decorrido após a administração de um fármaco

Fonte: Mandell (2010)

Onde: $C_{m\acute{a}x}$ refere-se à concentração máxima alcançada pelo fármaco, $T_{m\acute{a}x}$, o tempo necessário para alcançar esta concentração e AUC, a concentração sob a curva de concentração.

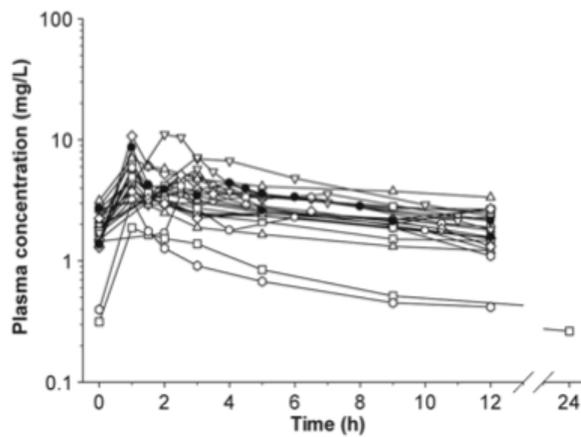


Figura 2 - Curva de perfil da concentração sérica pelo tempo da Polimixina B

Fonte: Sandri et al. (2013, p. 526)

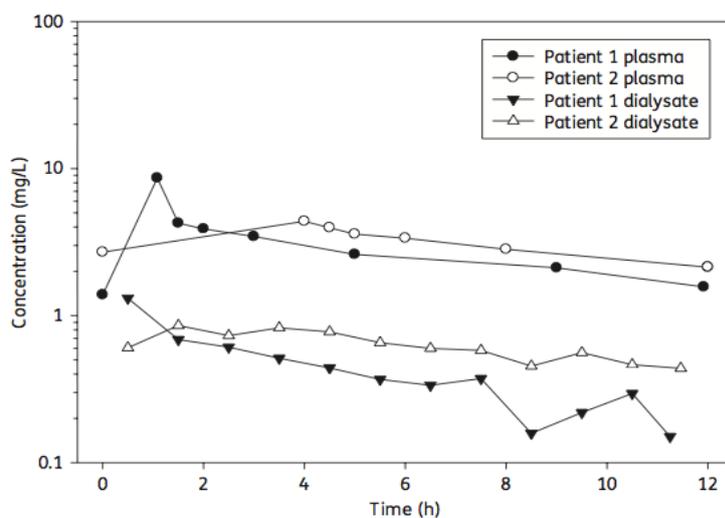


Figura 3 - Perfil de concentração sérica da Polimixina B pelo tempo em pacientes recebendo terapia dialítica contínua

Fonte: Sandri et al. (2013, p. 676)

B) Distribuição: Corresponde à distribuição relativa da droga desde o plasma até os demais compartimentos. Existem poucos dados acerca da distribuição das Polimixinas. Mandellet al. (2010) refere que após administração endovenosa há

níveis insuficientes da droga em líquido cerebro-espinhal, pleural e articular. O volume de distribuição (V) é o parâmetro que descreve a extensão da distribuição do fármaco no organismo, representando a proporcionalidade com que o fármaco distribui-se no corpo em relação ao sangue.

C) Ligação proteica: Após alcançar a corrente sanguínea os fármacos ligam-se às proteínas plasmáticas em diferentes proporções. Sabe-se que somente a f é responsável pela eficácia do tratamento e também pelo seu potencial de toxicidade. Nos estudos com Polimixina B revelou-se que a fração ligada (e portanto inerte) é alta, variando entre 78 a 95% (MENDES, 2009, p. 753; ZAVASCKI et al., 2008, p.1302).

Situação essa que não permite o uso da Polimixina B em baixas doses, especialmente em indivíduos críticos, com infecções causadas por germes com elevadas MIC (1 a 2 mg/L), já que, como demonstrado, apesar da $C_{\text{máx}}$ excedê-lo, ela expressa a concentração total, descontando a fração ligada teríamos níveis de f no limite ou até mesmo inferiores ao do MIC. (ZAVASCKI et al., 2008, p. 1302).

D) Biotransformação: Não existem dados sobre a metabolização da Polimixina B. Estudos farmacocinéticos referem-se a uma meia vida em torno de 11 a 13 horas, podendo ser menor em crianças (BERGEN et al., 2012, p.221; MENDES, 2009, p. 753).

E) Excreção: Em publicações recentes, menos de 1% da dose infundida de Polimixina B é recuperada de forma inalterada na urina (BERGEN et al., 2012, p.221), mesmo em pacientes com função renal alterada. Indicando assim, que a depuração da Polimixina B seja predominantemente não renal (ZAVASCKI, 2014, p. 532).

Sandri et al. (2013, p. 528), avaliou a excreção urinária em 17 pacientes de seu estudo com n total de 24 pacientes. A média de Polimixina B excretada de forma inalterada na urina foi de 4%. Grande parte da Polimixina B filtrada foi reabsorvida (média de 90,3%) em proporção semelhante a da água (96,4%), levando a hipótese de que a reabsorção da Polimixina B ainda aumente com o clearance de creatinina.

3.1.5.2 Farmacodinâmica

Refere-se à interação entre a concentração alcançada pelo antibiótico nos tecidos e sua atividade antimicrobiana. Para Polimixinas observa-se:

A) Padrão de ação: Um único estudo pré-clínico demonstrou que a atividade da Polimixina B é principalmente dependente da $C_{m\acute{a}x}$ (TAM, 2005, p. 3625), ou seja, tem sua ação concentração-dependente na curva de tempo (figura 1). Neste estudo foi demonstrada uma diminuição rápida e significativa da carga bacteriana sendo essa atividade bactericida proporcional à $C_{m\acute{a}x}$ da Colistina.

Demais estudos, entretanto, corroboram para a hipótese de que a Polimixina B exerça sua atividade dependendo da AUC da Polimixina B acima do MIC para determinada bactéria (AUC / MIC), ou mais precisamente da área de sua fração livre ($fAUC / MIC$). Conforme Sandri et al. (2013, p. 530) o valor dessa relação tem sido estimado em aproximadamente 20 (baseado em estudo com simulação de Monte Carlo) para *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*.

Elias et al. (2010,p. 2233) analisando 276 pacientes tratados com Polimixina B, demonstrou que seu uso na dose maior que 200 mg/dia (2.000.000 UI / dia) associou-se independentemente com menor mortalidade, favorecendo a ideia de que a $fAUC / MIC$ seja o melhor parâmetro farmacocinéticos/farmacodinâmico para o sucesso terapêutico com Polimixina B.

B) Efeito pós-antibiótico (EPA): Refere-se à manutenção de atividade antibacteriana, mesmo quando suas concentrações séricas caem abaixo da necessária para suprimir o crescimento bacteriano (isto é, abaixo do MIC). Estudos com Colistina demonstram curto EPA, no máximo 7 horas e, somente quando alcançado previamente elevadas concentrações séricas (64 vezes o MIC, por exemplo).

Um único estudo com Polimixina B mostrou esse tempo inferior ou até mesmo inexistente. Fato este, que salienta a necessidade de não permitir baixos níveis

séricos na utilização deste fármaco sob pena de emergência de cepas resistentes em curto período de tempo (BERGEN et al., 2012, p. 217).

3.1.5.3 Toxicidade da Polimixina B

A) Nefrotoxicidade: Definida como a ocorrência de LRA induzida pela Polimixina B. De modo similar aos estudos sobre farmacologia, a incidência e a caracterização da nefrotoxicidade é influenciada pela heterogeneidade dos estudos com Polimixina B. Artigos antigos, com diferentes doses médias de Polimixina B e critérios de LRA apontavam para uma incidência variando entre 6 a 55% (MENDES, 2009, p. 757).

Em estudo retrospectivo na cidade de Ribeirão Preto, Mendes e Cordeiro, (2009, p. 1948), encontraram uma incidência de LRA de 22%, tendo como critério o aumento da creatinina para 1,8 mg/dL quando creatinina basal era menor que 1,5 mg/dL, ou aumento de 50% desta quando a basal era maior que 1,5 mg/dL.

Dois estudos de nosso conhecimento avaliaram a taxa de LRA com utilização de Polimixina B endovenosa, conforme critério de RIFLE (descritos posteriormente). Sekhri (2013, p. 808) em estudo retrospectivo, com n de 48 indivíduos, comparou a incidência de LRA entre pacientes com função renal normal ou alterada, já no início do tratamento, relatando taxas de 26,6% e 73,4% respectivamente. Neste estudo foram utilizadas tanto Polimixina B quanto Colistina e não foram discriminadas as taxas para cada uma delas, além disso, a dose utilizada de Polimixina B foi de 1 milhão de UI/dia, sem ajuste para peso corporal.

Kubin et al. (2012, p. 82) encontraram incidência de 60% de LRA em 73 pacientes. Neste estudo não foram excluídos pacientes com disfunção renal prévia e a dose diária média de Polimixina B utilizada foi de 18 mil UI/Kg/dia.

Tuon et al. (2014, p. 351), utilizando os critérios de AKIN para nefrotoxicidade (descritos a seguir), encontraram incidência de 26%. Neste estudo a dose utilizada de Polimixina B foi de 25.000 UI/Kg/dia, porém ressalta-se que seus pacientes tinham baixo índice de co-morbidades e somente 9% deles tinham internação prévia.

Estudo realizado em ratos evidenciou que a lesão renal provocada pela Polimixina B caracteriza-se por necrose das células tubulares proximais, poupando túbulos distais e glomérulos. Esse comprometimento segmentar ainda não está totalmente entendido, mas provavelmente ocorra devido às numerosas bombas transportadoras localizadas nesses segmentos tubulares proximais, resultando em acúmulo seletivo da droga nessas células (ABDELRAOUF et al., 2012, p. 4627).

Esse mesmo autor evidenciou que esse dano é maior quando a Polimixina B é administrada em doses mais frequentes (de 6 em 6 horas) levantando a hipótese que esse mecanismo de transporte seja "saturável", ou seja, a exposição mais frequente a picos de concentração da droga, aumenta sua quantidade no interior da célula tubular e, ao contrário, exposição a uma dose única diária, mesmo que maior, leva às concentrações intracelulares inferiores.

Quanto aos fatores de risco, em estudos mais recentes, somente Kubin et al. (2012, p.80) avaliaram os fatores de risco para nefrotoxicidade com uso de Polimixina B, os demais estudos com os mesmos critérios, envolviam pacientes que fizeram uso de Polimixina B e ou Colistina. Sekri (2012, p. 808), Tuon et al. (2014, p. 340), Phe et al. (2014, p. 274) e Mendes (2009, p. 1948) avaliaram a nefrotoxicidade da Polimixina B conforme critérios próprios. Nesses artigos foram citados:

- Idade: Mendes (2009, p. 1948) citou idade como fator de risco independente. Fato não verificado nos demais estudos utilizando critérios de RIFLE para nefrotoxicidade (KUBIN et al., 2012, p. 80; TUON et al., 2014, p. 350).

- Co-morbidades: Dois estudos utilizaram como comparação o índice de co-morbidades de Charlson (ICC). No estudo de Kubin et al. (2012, p 80) o resultado do ICC foi de 3, já no estudo de Tuon et al. (2014, p. 350) esse índice foi próximo a zero, uma vez que a maioria dos participantes não apresentava co-morbidades. Nesses dois estudos o ICC não teve correlação com a nefrotoxicidade.

- Função renal basal: Apesar de esperar-se que pacientes com LRA prévia ao início da Polimixina seja um fator que contribua para pior desfecho da função renal, Akajagbor et al. (2013, p. 1300), em seus estudos com 173 pacientes demonstrou que creatinina basal inferior a 1,5 mg/dL foi fator de risco independente para desenvolvimento de LRA com uso da Polimixina B (sendo o OR da creatinina basal > 1,5mg/dL estimado em 0,2 - IC 0,08-0,48, p 0,0003).

De forma semelhante, Tuon et al. (2014 p. 350) demonstraram que a creatinina tendeu a ser menor no grupo que desenvolveu LRA. Ao contrário, Mendes (2009, p. 1948), que utilizou diferentes critérios de LRA descreveu como fator de risco a creatinina > 1,5 mg/dL. Demais estudos não demonstraram relação da função renal basal com LRA induzida pela Polimixina B.

- Gravidade da infecção: Somente Mendes (2009, p. 1948) encontrou como fatores associados o uso de vasopressor, e a necessidade de ventilação mecânica, demais estudos demonstraram taxas de infecções graves semelhantes entre os grupos com ou sem evolução para LRA.

- Dose da Polimixina: Igualmente aos estudos com Colistina, Pogue et al. (2011, p. 879), Gauthier et al. (2012, p. 2392), Tuon et al. (2014, p. 350) e Elias et al. (2010, p. 2233) relacionaram a dose maior que 2 milhões / dia com nefrotoxicidade.

Kubin et al. (2012, p.80) encontraram a dose cumulativa como fator associado, provavelmente decorrente do tempo de tratamento, já que a dose média utilizada nos grupos foi semelhante. Phe et al. (2014, p. 2740) também associaram o tempo de tratamento como fator de risco independente.

- Intervalo de administração: Os estudos clínicos acima citados não verificaram o intervalo de tratamento. Um estudo *in vitro*, demonstrou que a administração da Polimixina B a cada 6 horas relacionou-se com maior taxa de nefrotoxicidade e também com maior gravidade da mesma (ABDELRAOUF, 2012, p. 4625).

- Uso concomitante de agentes nefrotóxicos: Fator amplamente associado à nefrotoxicidade pela Polimixina B. Tuon et al. (2014, p. 351), encontraram um risco relativo de 1,34 (IC 1,1-1,64, *p*-valor 0,007) para uso concomitante de Vancomicina. Valores esses confirmados por Kubin et al. (2012, p.82).

A mortalidade nos grupos que desenvolveram LRA foi maior em dois estudos (TUON et al., 2014, p. 350; MENDES, 2009, p. 1948). No primeiro estudo incluíam-se pacientes em uso de Colistina e no segundo os critérios de LRA foram distintos. Elias et al. (2010, p. 2231) que analisou a mortalidade em pacientes que utilizaram Polimixina B, verificou que o uso de maiores de 20.000 UI/Kg/dia apresentam maior taxa de nefrotoxicidade, mas, apesar disso, sua taxa de mortalidade foi bem menor.

B) Neurotoxicidade: Dose-dependente, geralmente reversível após suspensão da terapia. Caracteriza-se por fraqueza, parestesias periféricas e faciais, dificuldade de deglutição, ataxia e até mesmo bloqueio muscular com insuficiência respiratória e necessidade de suporte ventilatório (MENDES, 2009, p. 754).

Existem poucos estudos atuais avaliando essa toxicidade. Estudos da década de 70 descrevem incidência de 7,3% (do total de 317), com uso de Colistina intramuscular e 27% com uso endovenoso (FALAGAS, KASIAKOU, 2006, p. 6).

C) Outros efeitos: Sem taxa de incidência na literatura. Foram descritos: reação alérgica (tipo urticariforme), dor no local de injeção (intramuscular), tromboflebite (injeção EV), febre e eosinofilia (MENDES, 2009, p. 754).

•**Uso clínico da Polimixina B**

Dose: A bula do medicamento orienta 1,5 to 2,5 mg/kg/dia (ou 15.000 a 25.000 IU/kg/dia) EV, divididos em 12/12 horas. A dose não deve exceder 30.000 UI/kg/dia e deve se ajustar para função renal com objetivo de evitar elevados níveis séricos e por consequência aumento de toxicidade.

Artigo de revisão recente, baseado nos novos dados sobre a farmacocinética e farmacodinâmica da Polimixina B, orienta a dose de 30.000 UI/Kg/dia, divididos em 2 doses diárias, especialmente em infecções graves causadas por germes com MIC elevadas (1 - 2 mg/L). Doses menores podem ser usadas em indivíduos sem comprometimento da imunidade, apresentando infecções leves a moderadas e com germes isolados com MIC < 1 mg/l para Polimixina B (ZAVASCKI, 2014, p. 531).

Baseado também nesses novos dados farmacocinéticos, não há recomendação para ajuste de dose, já que o nível sérico da droga em pacientes com insuficiência renal permanece próximo ao nível encontrado em pacientes com função renal normal e, além disso, baixa concentração foi encontrada na urina, relevando que a excreção seja predominantemente não renal (ZAVASCKI, 2014, p. 531; ELIAS et al., 2010, p. 2233).

3.1.5.4 Efetividade da Polimixina B

Rigatto (2013, p. 321) comparou o desfecho clínico do tratamento de PAV e traqueobronquites causadas por BGN e tratadas com Polimixina B ou outros antibióticos. Neste estudo a escolha do antibiótico foi inicialmente feita pelo histórico de tratamentos prévios, ajustando-se após conforme germe isolado em exame de cultura. Houve uma maior tendência da presença de outras infecções associadas e de maior disfunção renal no grupo que recebeu Polimixina B. Não houve diferença em relação às variáveis de gravidade escore APACHE, escore SOFA, presença de choque séptico e índices de oxigenação. Na análise de mortalidade, foram encontrados como fatores de risco independentes o tratamento com Polimixina B, a disfunção renal prévia e o tempo de internação.

Apesar de encontrarem inferioridade com a Polimixina B, os autores enfatizam que esse fato pode ter ocorrido devido à inadequação da dose prescrita da mesma. Sabe-se como demonstrado anteriormente, que apesar do estudo de Elias et al. (2010, p. 2231), ter encontrado que a dose maior que 200 mg/dia esteve associada a menor mortalidade, ainda não existe uma definição totalmente aceita da dose adequada da Polimixina B. Adotando-se como ponto de corte esses 200 mg/dia, somente 46,7% dos participantes do estudo de Rigatto tinham dose adequada, enquanto que no grupo que recebeu outros antibióticos (em especial beta-lactâmicos) essa dose foi adequada em 90,9% das vezes (RIGATTO, 2013, p. 323).

Outros estudos que compararam a eficácia das Polimixinas versus outros antibióticos também encontraram inferioridade daquela. Oliveira et al. (2008, p. 1369) quando comparou a mortalidade entre pacientes tratados com Polimixinas ou Ampicilina-Sulbactam para infecções causadas por *Acinetobacter baumannii* e Kvitko et al. (2011, p 175) comparou o desfecho clínico em infecções de corrente sanguínea causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Nesses estudos, também houve a utilização de dose inferiormente inadequada de Polimixina B, comparada a uma dose adequada dos outros beta-lactâmicos.

Em análise dos fatores de risco para falha de terapia com Polimixina B para *Klebsiella pneumoniae* resistente à carbapenêmicos (CR), Dubrovskaya et al. (2013, p. 5394) encontrou como fator de risco independente para pior desfecho clínico a presença de insuficiência renal prévia ao tratamento, corroborando com a hipótese que a dose baixa seja o principal fator envolvido, já que era indicado o ajuste da dose para função renal, podendo levar a baixos níveis séricos da Polimixina B.

Crusio (2014, p. 1) não encontrou diferença de desfecho clínico entre pacientes tratados em monoterapia com Polimixina B ou aqueles que utilizaram outras drogas associadas. Especialistas, apesar de não estar bem estabelecido, orientam basear essa escolha clínica no quadro clínico do paciente e, em especial, na MIC estabelecida no antibiograma da bactéria isolada (ZAVASCKI et al., 2013, p. 1340).

3.2 Bacilos Gram-Negativos e Resistência bacteriana

As bactérias são classificadas de acordo com suas características morfológicas e funcionais. Diversas colorações auxiliam na descrição das estruturas da célula bacteriana e, portanto na classificação das mesmas. A principal coloração utilizada é a de Gram, técnica desenvolvida em 1984, que classifica as bactérias em gram-negativas e gram-positivos de acordo com a coloração que assumem após sua aplicação (vermelho para gram-negativas e violeta para gram-positivas). Por diferenciar componentes celulares, essa coloração traz implicações clínicas, uma vez que, antibióticos, por atuarem nessas estruturas celulares, são direcionados para bactérias gram-positivas e gram-negativas (PELEG, DAVID, HOOPER, 2010, p. 362).

Outra maneira de classificação das bactérias é pela sua forma: em cocos e bacilos. Os BGN, portanto, são bactérias bacilares que assumem coloração avermelhada após a técnica de Gram. Na América Latina são os principais causadores de infecções hospitalares (IH), diferentemente do que ocorre nos países situados ao norte, onde os cocos gram-positivos estão em primeiro lugar (GALES et

al., 2012, p. 354). Dentre os fatores responsáveis por essa diferença citam-se o clima e, principalmente o ciclo vicioso formado entre o uso de antimicrobianos específico para cada tipo de bactéria e a seleção de bactérias resistentes a ele como causadoras da infecção (GALES et al., 2012, p. 354).

Essas bactérias podem causar graves infecções, envolvendo pulmões, corrente sanguínea, trato urinário e feridas operatórias. Além disso, apresentam um elevado potencial para tornar-se resistente a múltiplos antibióticos, e multiplicar essa resistência para outras cepas de BGN. São encontradas o ambiente hospitalar, colonizam diversas superfícies, em especial as que têm contato com umidade como ventiladores mecânicos, trato respiratório e digestivo. Essa colonização precede a infecção em 50% dos casos (PELEG, DAVID, HOOPER, 2010, p. 362).

Como opções terapêuticas têm os betalactâmicos associados ou não aos inibidores de betalactamases, como piperacilina-tazobactam, e carbapenêmicos; quinolonas como ciprofloxacina e levofloxacina, aminoglicosídeos como amicacina e gentamicina, cefalosporinas como ceftazidime e cefepime e; em última instância, como já citado, as Polimixinas (PELEG, DAVID, HOOPER, 2010, p. 362).

A resistência aos carbapenêmicos em *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *Enterobacteriaceae* é quase sempre associada com a resistência a várias outras classes de antibióticos, pois o mecanismo associado a essa resistência refere-se a elementos genéticos que móveis geralmente carregam genes responsáveis pela resistência também a outros antibióticos (ZAVASCKI et al., 2013, p. 1334).

3.3 Avaliação da Função Renal: Critérios de RIFLE e AKIN

A LRA é uma síndrome clínica oriunda da diminuição aguda da função renal. Sua ocorrência é descrita na literatura entre 1 a 31% dos pacientes hospitalizados, chegando a 60% em pacientes críticos internados em UTI, com uma mortalidade que varia entre estudos de 28 a 82%. Esses dados dependem principalmente, dos critérios diagnósticos empregados, existindo mais de 30 definições que variam desde critérios sensíveis como uma diminuição de 25% na taxa de filtração

glomerular (TFG), até critérios altamente específicos como necessidade de terapia de substituição renal (TSR).

Na tentativa de uniformizar o diagnóstico, elaborar um protocolo baseado em evidências e permitir comparação entre estudos, foram elaborados os critérios de RIFLE pelo grupo ADQI. Em 2007, os critérios foram adaptados por um grupo de colaboradores internacionais incluindo nefrologistas e intensivistas, sendo então denominado AKIN (CRUZ, RICCI, RONCO, 2009, p.1).

3.3.1 Critério RIFLE

Estabelece a presença ou não de LRA e determina o nível de gravidade dessa, estratificando-a em 5 estágios (risco, injúria, falência renal, perda de função e doença renal em estágio terminal), ilustrados na tabela 1. Baseia-se para tanto, na magnitude da elevação da creatinina sérica em relação à creatinina basal do paciente e, no seu débito urinário, no decorrer de um intervalo de tempo (CRUZ, RICCI, RONCO, 2009, p.1).

Os critérios RIFLE tiveram correlação com mortalidade em vários estudos. Por exemplo, em uma revisão sistemática de 13 estudos demonstrou-se um aumento no risco relativo de morte em pacientes que desenvolveram LRA conforme os diferentes estágios de RIFLE: 2,4 (IC 1,94-2,97%) para Risco, 4,15 (IC 3,14-5,48) para Injúria, e 6,37 (IC 5,14-7,9) para falência renal (CRUZ, RICCI, RONCO, 2009, p.1).

3.3.2 Critério AKIN

Baseiam-se nos critérios de RIFLE e os complementam, compreendendo três níveis de gravidade, que correspondem ao risco (estágio 1), injúria (estágio 2) e insuficiência (estágio 3) dos critérios de RIFLE, ilustrados na tabela 1. O critério

adicional de aumento absoluto de 0,3 mg/dL à creatinina basal, foi adicionado ao estágio 1. Perda e doença renal terminal foram removidos do sistema de estadiamento e foram definidos como desfechos.

A aplicabilidade clínica desses escores ainda é incerta, mas seguramente ajuda na rotinização de pontos de corte para critérios de inclusão e desfechos em ensaios clínicos randomizados (CRUZ, RICCI, RONCO, 2009, p.1).

Utilizando esses critérios, um estudo prospectivo, multicêntrico realizado em nove Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) de Buenos Aires, revelou uma incidência de 69,4% e 51,8% de LRA de acordo com os critérios de RIFLE e AKIN respectivamente (CRUZ, RICCI, RONCO, 2009, p.1).

Tabela 1 - Critério RIFLE

Critério RIFLE			
	Creatinina Sérica (Cr - mg/dL)	TFG	Débito Urinário
Risco	Aumento Cr X 1,5	Diminuição > 25%	< 0,5 mL/Kg/h em 6 horas
Injúria	Aumento Cr X 2	Diminuição > 50%	< 0,5 mL/Kg/h em 12 horas
Insuficiência	Aumento Cr X 3 Ou Cr > 4	Diminuição > 75%	< 0,3 mL/kg/h ou anúria em 12 horas
Perda	Perda completa da função renal por > 4 semanas		
ESRD	Perda total da função renal por > 3 meses		

Tabela 2 - Critério AKIN

Critério AKIN		
	Creatinina Sérica (Cr - mg/dl)	Débito Urinário
Estágio I	Cr X 1,5 Ou aumento > 0,3mg/dl	<0,5 ml/Kg/h em 6 horas
Injúria	Aumento Cr X 2	< 0,5 ml/Kg/h em 12 horas
Insuficiência	Aumento Cr X 3 Ou Cr > 4 mg/dl	< 0,3 ml/kg/h ou anúria em 12 horas

3.4 Lesão renal aguda induzida por antibióticos

Quanto a etiologias da LRA em pacientes hospitalizados, foi demonstrado que 47% dos casos foram em decorrência da septicemia associada com choque séptico e, 19% dos casos foram associados ao uso de medicações com potencial nefrotóxico.

Dentre essas medicações citam-se: inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), diuréticos, antiinflamatórios e, antibióticos como a Polimixina B, Vancomicina, Aminoglicosídeos e Anfotericina B. A Vancomicina, um antibiótico utilizado para tratamento de cocos gram-positivos, por exemplo, pode causar necrose tubular aguda numa incidência que varia entre os estudos de 10 a 31%. Os Aminoglicosídeos, utilizados muitas vezes em combinação com Polimixina B para tratamento de BGN-CR têm uma incidência de LRA em torno de 10 a 20% (NACHTIGALL et al., 2014).

Esse, avaliando a adesão a um protocolo de prevenção de LRA em pacientes utilizando Vancomicina e/ou Aminoglicosídeos verificou que a incidência variou entre 21 a 36% dependendo da adesão a este protocolo.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento

Estudo de coorte retrospectiva, incluindo pacientes internados no HUSM durante outubro de 2012 a dezembro de 2013 que utilizaram Polimixina B pelo período maior que 48 horas.

4.2 População em estudo

Pacientes em uso de Polimixina B endovenosa no HUSM durante o período do estudo.

4.2.1 Critérios de inclusão

- a) Pacientes ≥ 18 anos;
- b) Uso de Polimixina B endovenosa por mais de 48 horas.
- c) Apenas o primeiro uso da Polimixina B.

4.2.2 Critérios de exclusão

- a) Óbito ≤ 48 horas do início do tratamento;
- b) Utilização da Polimixina B por período ≤ 48 h.

4.3 Recrutamento e Cálculo da amostra

A amostra foi obtida por conveniência. Foram alocados consecutivamente, todos os pacientes elegíveis que preencheram os critérios de inclusão no período de outubro de 2012 a dezembro de 2013. Foram recrutados somente o primeiro uso do antibiótico.

Por tratar-se de uma amostra consecutiva entende-se que não foi necessário o cálculo da amostra, já que compreende a população de pacientes que utilizaram Polimixina B durante o período proposto pelo estudo.

4.4 Procedimentos

Como ocorre rotineiramente no HUSM, a equipe médica assistente decide a indicação dos antimicrobianos.

Após essa decisão, é realizada a prescrição e a justificativa de antimicrobianos que, por sua vez, é enviada à farmácia do hospital e ao serviço de controle de Infecção Hospitalar do hospital (SCIH) para conhecimento e auditoria. Se autorizado, o tratamento é mantido ou é sugerida alguma modificação conforme o quadro clínico.

Portanto, os pacientes que receberam a prescrição de Polimixina B intravenosa foram informados aos pesquisadores pelo SCIH. Em posse dos nomes, o pesquisador, auxiliado pelos colaboradores (estudantes de medicina treinados), avaliaram os prontuários quanto aos critérios de inclusão e exclusão e classificaram o sítio infeccioso conforme guia ANVISA (2013) para diagnóstico de infecção hospitalar descrito no Apêndice II.

A coleta dos dados foi realizada nos prontuários médicos pelo pesquisador e pelos colaboradores. O preenchimento do questionário de pesquisa (Apêndice I) foi seguido conforme as orientações descritas no Apêndice II.

4.5 Variáveis em estudo

- Idade: variável contínua (escala: anos);
- Gênero: variável categórica (escala: feminino, masculino);
- Internação prévia: variável categórica (escala: sim, não);
- Tempo de internação atual: variável contínua (escala: dias)
- Área de internação atual: variável categórica (escala: emergência, enfermaria cirúrgica, enfermaria oncológica, enfermaria clínica, UTI, serviço hemodiálise);
 - Sítio da infecção para qual foi prescrita a Polimixina B: Variável categórica [escala: pulmonar, urinário, corrente sanguínea, intra-abdominal, sistema nervoso central (SNC), pele e partes moles, sítio cirúrgico, e outros];
 - Tempo de uso de Polimixina B: variável contínua (escala: dias);
 - Dose diária de Polimixina B: variável contínua (escala: UI/Kg);
 - Alterações na dose da Polimixina B: variável categórica (escala: sim, não).
 - Tipo de Terapia: variável categórica (escala: Empírica ou guiada por resultado de cultura);
 - Germe isolado: variável categórica (escala: *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, *Klebsiela spp*, *Enterobacter spp*, Outras enterobactérias, Outros do grupo CESP);
 - Infecção polimicrobiana: variável categórica (escala: sim, não);
 - Infecção associadas: variável categórica (escala: sim, não);
 - Terapia apropriada para infecção: variável categórica (escala: sim, não);
 - Uso prévio de antibióticos: variável categórica (escala: sim, não);
 - Tipo de antibiótico utilizado previamente ao isolamento do BGN: variável categórica (escala: Penicilinas, Cefalosporinas, Fluorquinolonas, Polimixinas, Carbapenênicos e Aminoglicosídeos);
 - Uso concomitante de medicações nefrotóxicas: variável categórica (escala: Aminoglicosídeos, Vancomicina, AINE, Furosemida, contraste iodado e outros);
 - Terapia Combinada: variável categórica (escala: sim, não);

- Presença de comorbidades: variável categórica (escala: insuficiência renal crônica e hemodiálise, diabetes mellitus, neutropenia, uso de corticoide, uso de outro imunossupressor, AIDS, cirrose, doença neurológica crônica, doença pulmonar crônica, insuficiência cardíaca, presença de neoplasia, neoplasia hematológica);
- Escore CHARLSON: variável contínua (escala: numérica);
- Escore SOFA e APACHE II para internados em UTI: variável contínua (escala numérica);
- Necessidade do uso de Vasopressor: variável categórica (escala: sim, não);
- Desfecho clínico em 14 dias: variável categórica (escala: sim, não);
- Cura clínica: variável categórica (escala: sim, não);
- Cura microbiológica: variável categórica (escala: sim, não);
- Critérios de RIFLE e AKIN: variável categórica (escala I, II, III e IV).

4.5.1 Definições das variáveis

a) Critérios de infecção e de desfecho clínico, identificação do sítio de infecção:

Na tabela 3 estão listados os critérios de infecção hospitalar conforme ANVISA (2013) e os critérios de desfecho clínico para cada sítio de infecção.

Tabela 3 - Critérios de Infecção Hospitalar e critérios de desfecho clínico conforme o sítio de infecção

Critérios Infecção / Foco de infecção	Critério Desfecho / foco de Infecção
<p>Sítio Pulmonar: Considerar Pneumonia ou Traqueobronquite associada ao ventilador (PAV ou TBAV) quando paciente estiver em uso deste por mais de 48 horas.</p> <p>Pneumonia Infiltrado pulmonar novo em exame radiológico do tórax e pelo menos dois de três critérios clínicos: febre > 38°C ou hipotermia < 36°C; leucocitose (>12.000/mL) ou leucopenia (<4.000/mL) secreção purulenta no aspirado traqueal.</p> <p>Traqueobronquite: Ausência de infiltrado novo em exame radiológico do tórax e; Secreção respiratória purulenta, mais 1 dos abaixo: leucocitose (>12.000/ml) ou leucopenia (<4.000/ml), secreção purulenta no aspirado traqueal;</p>	<p>Temperatura <38°C por período ≥ 48h; Leucócitos ≥ 4,000 e ≤ 10,000mg/dL; Ausência de progressão do infiltrado em RX de tórax; Resolução dos sintomas respiratórios (se presentes)</p>
<p>Sítio Urinário ITU (Infecção de trato urinário baixo): Sintomas (disúria, polaciúria, dor suprapúbica) e, EQU (urina tipo1, exame comum de urina) com leucocitúria PNA (Pielonefrite aguda)</p> <p>Sintomas acima associados à febre e /ou alterações em exame de imagem compatíveis.</p>	<p>Temperatura <38 °C por período ≥ 48h Leucócitos ≥ 4,000 e ≤ 10,000 EQU normal, urocultura negativa. Resolução dos sintomas (se presentes)</p>
<p>Corrente Sanguínea Isolamento de germe em corrente sanguínea associada à: febre > 38°C ou hipotermia < 36 °C; leucocitose (>12.000/ml) ou leucopenia (<4.000/ml).</p>	<p>Temperatura <38 C por período ≥ 48h Leucócitos ≥ 4,000 e ≤ 10,000 Hemocultura(s) subsequente(s) negativa</p>
<p>Sítio Intrabdominal Exame de imagem / Exploração cirúrgica compatível com coleção e/ou Isolamento de germe em líquido peritoneal associados à: febre > 38°C ou hipotermia < 36°C; leucocitose (>12.000/ml) ou leucopenia (<4.000/ml).</p>	<p>Temperatura <38 C por período ≥ 48h Leucócitos ≥ 4,000 e ≤ 10,000 Evidência clínica ou de imagem de controle de resolução primário</p>
<p>Outros: febre > 38°C ou hipotermia < 36°C; leucocitose (>12.000/ml) ou leucopenia (<4.000/ml). Infecção em SNC: exame de liquor ou imagem compatível. Pele e partes moles: exame clínico compatível</p>	<p>Temperatura <38 C por período ≥ 48h Leucócitos ≥ 4,000 e ≤ 10,000 Resolução dos sintomas neurológicos e normalização dos exames complementares. Resolução dos sinais e sintomas.</p>

b) Tipo de terapia:

EMPIRICO: aquele sem BGN-CR isolado

GERME ISOLADO: quando houver comprovação por cultura.

c) Germe Isolado: Considerado aquele isolado em exame de cultura obtido no dia do diagnóstico da IH.

d) Método do exame de cultura: Os exames foram coletados conforme indicação da equipe médica assistente para o sítio suspeito de infecção. A coleta foi realizada, transportada e armazenada por profissional técnico treinado. A semeadura da amostra foi realizada conforme os Procedimentos Operacionais Padrão (POP) do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do HUSM. A identificação das bactérias e a avaliação da susceptibilidade aos antibióticos foi realizada por meio do sistema VITEK 2. O MIC foi determinado pelo sistema VITEK 2.

e) Infecção Polimicrobiana: Considerada quando houver isolamento de mais de um germe para o sítio infecção que motivou o uso da Polimixina B.

f) Infecção associada: Quadro clínico do paciente explicado pela presença de infecção concomitante em outro sítio que não aquele que motivou o uso da Polimixina B.

g) Terapia Adequada: Considerada quando o antibiótico prescrito foi o de escolha para o germe e seu perfil de sensibilidade, quando foram realizados todos os procedimentos necessários para cura da infecção, como por exemplo, realização de cirurgia se essa estava indicada. A terapia de escolha adequada foi levada em consideração, conforme Peleg, David e Hooper (2010, p. 1804):

• *Acinetobacter baumannii*: Piperacilina/Tazobactam, Cefepime, Meropenem, Imipenem, Aminoglicosídeos, Sulbactam e Polimixina B em monoterapia ou associações com Tigeciclina.

•*Pseudomonas aeruginosa*: Ciprofloxacina, Piperacilina/ Tazobactam, Ceftazidime, Cefepime, Meropenem, Imipenem, Aminoglicosídeos e Polimixina B em monoterapia ou associações com Aztreonam.

•*Klebsiela pneumoniae*, *Escherichia coli*: Ampicilina, Ceftriaxone, Ciprofloxacina, Piperacilina/Tazobactam, Ceftazidime, Cefepime, Meropenem, Imipenem, Aminoglicosídeos e Polimixina B em monoterapia ou associações com Tigeciclina.

Classe dos antibióticos: Conforme Mandell (2010):

- Penicilinas - Penicilina, Amoxicilina, Ampicilina, Ampicilina / Sulbactam e Piperacilina / Tazobactam.
- Cefalosporinas - Cefuroxima, Ceftriaxone, Ceftazidime e Cefepime.
- Quinolonas - Ciprofloxacina, Levofloxacina
- Carbapenêmicos: Meropenem, Imipenem e Ertapenem.
- Aminoglicosídeos: Amicacina e Gentamicina.

h) Medicções Nefrotóxicas: Conforme (Nachtigall et al., 2014) - Aminoglicosídeos, Vancomicina, anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) Furosemda, contraste iodado e inibidores da ECA.

i) Terapia Combinada: Considerada quando utilizado outro antibiótico de escolha para o mesmo germe da infecção que motivou o uso da Polimixina B. Conforme Zavascki (2014, p. 531) podem ser utilizados antibióticos com resistência no antibiograma, já que, em muitas situações tratam-se de bactérias sem opções terapêuticas, desde que, seja esperada alguma vantagem da associação desse com a Polimixina B. Sendo consideradas como terapia combinada a associação com Meropenem, Aminoglicosídeos para todos os BGN e, ainda Tigeciclina para *Acinetobacter* spp e enterobactérias, além de Sulbactam para *Acinetobacter*.

j) Índice de co-morbidades Charlson (ICC): Escore mais extensivamente estudado, incluindo 19 doenças, (ilustrado nas tabelas 3 e 4) seleciona pesos

baseados na associação com mortalidade(GROOT, 2003, p. 221).Foi o escore utilizado nos estudos que avaliaram eficácia e nefrotoxicidade das Polimixinas, sendo útil, portanto, na comparação das amostras.

Tabela 4 - Índice de co-morbidades Charlson

Condição Clínica	Pontuação
Infarto do Miocárdio	1
Insuficiência Cardíaca	1
Doença Cérebro-Vascular	1
Úlcera	1
Doença Hepática (leve)	1
Diabetes (leve a moderado)	1
Doença Pulmonar (moderado a grave)	1
Doença do tecido conectivo	1
Diabetes (grave com lesão em órgão alvo)	2
Doença Renal (moderada a grave)	2
Tumor em órgão sólido	2
Doença Hepática (grave)	3
Tumor sólido com metástases	6
Escore Total	

Tabela 5 - Interpretação do ICC

Numero de Pontos	Risco Relativo (RR) para óbito hospitalar
0	1,2 – 1,5
1	1,5 – 2,5
2	2,5 – 3,5
3	3,5 – 4,5
6	> 6

I) Escore SOFA - Descreve quantitativamente o grau de disfunção orgânica avaliando a morbidade em pacientes críticos, sépticos. É obtido por meio de pontuação que atribui 1 a 4 pontos, utilizando as variáveis descritas na figura 4. Deve ser calculado 24 horas após admissão e a cada 48 horas durante internação.

A média das pontuações mais altas são preditivas de mortalidade (HISSA, 2013, p. 21).

SOFA Escore ⁵					
SOFA Escore	0	1	2	3	4
Respiração					
PaO ₂ / FiO ₂ (a)	>400	<400	<300	<200 (a)	<100
Coagulação					
Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hipotensão Cardiovascular (b)					
	PAM > 70	PAM < 70	Dopamina ≤5 ou Dobutamina, qualquer dose	Dopamina >5 ou Epinefrina ≤0.1 ou Norepinefrinas0.1	Dopamina >15 ou Epinefrina >0.1 ou Norepinefrina >0.1
Fígado					
bilirrubina mg/dl	<1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	>12.0
SNC escala de coma de Glasgow					
	>14	13 - 14	10 - 12	6- 9	<6
Renal creatinina ou débito urinário					
	<1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9<500	>5 ou<200

(a) Com suporte ventilatório (b) Agentes adrenérgicos administrados por pelo menos 1 hora (doses em g/kg/min)

Figura 4 - Escore SOFA

Fonte: Hissa (2013)

m) Escore APACHE II - do inglês *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*, trata-se de um sistema de pontuação para estimativa da mortalidade em pacientes críticos, amplamente conhecido e validado. Seu cálculo inclui variáveis clínicas e laboratoriais. O resultado varia de 0 a 71 pontos e quanto mais pontos maior é o risco de óbito (HISSA, 2013, p 21).

Neste estudo utilizamos a calculadora online disponível em site Medicina Intensiva. Na figura 5 visualizamos suas variáveis.

Physiologic Variable	High Abnormal Range					Low Abnormal Range				Points
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperature - rectal (°C)	≥41°	39 to 40.9°		38.5 to 38.9°	36 to 38.4°	34 to 35.9°	32 to 33.9°	30 to 31.9°	≤29.9°	
Mean Arterial Pressure - mm Hg	≥160	130 to 159	110 to 129		70 to 109		50 to 69		≤49	
Heart Rate (ventricular response)	≥180	140 to 179	110 to 139		70 to 109		55 to 69	40 to 54	≤39	
Respiratory Rate (non-ventilated or ventilated)	≥50	35 to 49		25 to 34	12 to 24	10 to 11	6 to 9		≤5	
Oxygenation: A-aDO ₂ or PaO ₂ (mm Hg) a. FIO ₂ ≥0.5 record A-aDO ₂ b. FIO ₂ <0.5 record PaO ₂	≥500	350 to 499	200 to 349		<200 PO ₂ >70	 PO ₂ 61 to 70		 PO ₂ 55 to 60	 PO ₂ <55	
Arterial pH (preferred)	≥7.7	7.6 to 7.69		7.5 to 7.59	7.33 to 7.49		7.25 to 7.32	7.15 to 7.24	<7.15	
Serum HCO ₃ (venous mEq/l) (not preferred, but may use if no ABGs)	≥52	41 to 51.9		32 to 40.9	22 to 31.9		18 to 21.9	15 to 17.9	<15	
Serum Sodium (mEq/l)	≥180	160 to 179	155 to 159	150 to 154	130 to 149		120 to 129	111 to 119	≤110	
Serum Potassium (mEq/l)	≥7	6 to 6.9		5.5 to 5.9	3.5 to 5.4	3 to 3.4	2.5 to 2.9		<2.5	
Serum Creatinine (mg/dl) Double point score for acute renal failure	≥3.5	2 to 3.4	1.5 to 1.9		0.6 to 1.4		<0.6			
Hematocrit (%)	≥60		50 to 59.9	46 to 49.9	30 to 45.9		20 to 29.9		<20	
White Blood Count (total/mm ³) (in 1000s)	≥40		20 to 39.9	15 to 19.9	3 to 14.9		1 to 2.9		<1	
Glasgow Coma Score (GCS) Score = 15 minus actual GCS										
A. Total Acute Physiology Score (sum of 12 above points)										
B. Age points (years) <44=0; 45 to 54=2; 55 to 64=3; 65 to 74=5; ≥75=6										
C. Chronic Health Points (see below)										
Total APACHE II Score (add together the points from A+B+C)										

Figura 5 - APACHE II

Fonte: Hissa (2013)

4.6 Desfechos

4.6.1 Desfecho Primário

Nefrotoxicidade em pacientes em uso de polimixina B.

Nefrotoxicidade avaliada pelos critérios de RIFLE, em pacientes em uso de Polimixina B.

4.6.2 Desfechos Secundários

4.6.2.1 Desfecho clínico em 14 dias

a) Favorável: Cura ou melhora da infecção, conforme preenchimento dos critérios listados para cada sítio de infecção.

Definindo-se, para cada um dos sítios infecciosos listados no Apêndice II, os critérios de desfecho clínico:

- a) Cura clínica da infecção: Todos os critérios preenchidos
- b) Melhora clínica da infecção: Preenchimento parcial dos critérios.

b) Desfavorável: Evolução inalterada, piora clínica ou óbito, conforme preenchimento dos critérios listados para cada sítio de infecção.

Definindo-se, para cada um dos sítios infecciosos listados no Apêndice II, os critérios de desfecho clínico:

- a) Evolução inalterada da infecção ou piora clínica: Não preenche critérios de desfecho.
- b) Óbito.

Mortalidade em 30 dias: Óbito ocorrido durante o primeiro mês após uso da Polimixina B.

4.7 Análise Estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando SPSS para Windows, Versão 17.0. Análise univariada foi realizada separadamente para cada uma das variáveis. RRs e IC 95% foram calculados para variáveis binomiais. Valores de p foram calculados usando o teste de X^2 ou teste exato de Fischer para variáveis

categóricas, e o teste *t* de Student ou de Wilcoxon-Mann-Whitney para variáveis contínuas. Todos os testes foram bicaudais e um valor $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Um modelo de regressão logística foi usado para avaliar os fatores de risco para nefrotoxicidade pelos critérios de RIFLE, ajustando para potenciais variáveis de confusão. Variáveis para as quais o valor de p foi $< 0,20$ na análise univariada foram incluídas no modelo uma a uma, em ordem crescente, conforme o valor p . Havendo valores de p iguais, foi incluída primeiro aquela com maior magnitude de efeito (RR).

5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi desenvolvido em conformidade com as normas internacionais de ética da Declaração de Helsinque, seguindo as recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que norteia aspectos éticos sobre pesquisas em seres humanos no Brasil. Foi iniciado após a apreciação e aprovação da Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do HUSM, Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM sobCEAA: 612.846.

Os dados foram analisados e apresentados de forma agregada, a fim de garantir o sigilo das informações identitárias individuais, mantendo assim a privacidade e o anonimato das informações vinculadas aos participantes do estudo. Os dados serão armazenados pelo período de cinco anos em posse da Pesquisadora Liliane Souto Pacheco, em seu computador pessoal e após serão destruídos.

Como não ocorrerá intervenção direta ou indiretamente no tratamento do paciente este estudo é considerado de risco mínimo. Os benefícios indiretos incluem a produção de conhecimento sobre o assunto e a geração de dados sobre o perfil dos pacientes atendidos, que possibilitará a criação de planos de ação para a otimização do manejo e redução da morbimortalidade.

5.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Por tratar-se de estudo retrospectivo e apenas com revisão de prontuário, não havendo interferência no tratamento e nem exame direto do paciente exime-se a necessidade de TCLE, havendo a assinatura do Termo de Confidencialidade.

REFERÊNCIAS

ABDELRAOUF, K. et al. Characterization of polymyxin B-induced nephrotoxicity: implications for dosing regimen design. **AntimicrobAgentsChemother**, v. 56, n. 9, p. 4625-9, 2012.

AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA (ANVISA). **Crêterios Diagnósticos de Infec o Relacionada   Assist ncia   Saúde**.Brasília, 2013.

AKAJAGBOR, D. S. et al. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 57, n. 9, p. 1300–3, 2013.

BEDFORD LABORATORIES. Polymyxin B for injection. Package insert 44146. Bedford laboratories, Bedford, OH, 2004.

BERGEN, P.J. et al. J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of “old” polymyxins: what is new? **DiagMicrobandInfectDis**. set. 2012.

CRUSIO, R. Epidemiology and outcome of infections with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria treated with polymyxin B-based combination therapy. **Scand J Infect Dis**.v.46, n. 1, p. 1-8. Epub 2014 Jan.

CRUZ, D.N.; RICCI, Z.; RONCO, C. Clinical review: RIFLE and AKIN- time for reappraisal. **CritCare.**; v. 13, n. 3 p. 211, jun. 2009.

DOSHI, N.; MOUNT, K.; MURPHY, C. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. **Pharmacotherapy**. [S.l.], v. 31, n. 12, p. 1257–64, 2011.

DUBROVSKAYA, Y. et al. Risk factors for treatment failure of polymyxin B monotherapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n.11, p. 5394–7, 2013.

ELIAS, L. S. et al. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 10. p. 2231–7, 2010.

FALAGAS, M. E.; KASIAKOU, S. K. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Critical Care (London, England)*, v. 10, n. 1, R27. 2006.

FALCI, DR. P. B. Consumption and Incidence of Gram-Negative Bacteria Intrinsicly Resistant to Polymyxins. **Infection control and hospital epidemiology may**, v. 33, n. 5, p. 536-7, 2012.

FLORESCU, D.F. et al. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. **Clin Infect Dis**. v.1, n. 54, p. 670-80, mar. 2012.

GALES, A. C. et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 73, n. 4, p. 354-60, 2012.

GAUTHIER, T.P. et al. Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intravenous colistin in overweight and obese patients. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 56, n. 5, p. 2392-6, mai. 2012.

GROOT, V. **How to measure comorbidity**: a critical review of available methods. v. 56, n. 3, p. 221-9. mar. 2003.

HARTZELL, J.D. et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. **ClinInfectDis**, v. 15, n. 48, p.1724-8, jun. 2009.

HISSA, G. N. Análise comparativa entre dois escores na previsão de mortalidade em unidade terapia intensiva. **Rev Bras Clin Med**. São Paulo, v. 11, n. 1, p. 21-6, jan. mar. 2013.

KASSAMALI, Z. et al. Polymyxins: wisdom does not always come with age. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 57, n.6, p. 877-83, 2013.

KUBIN, C.J. et al. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *J Infect*, v. 65, n.1, p. 80-7, jul. 2012.

KVITKO, C.H. et al. Polymyxin B versus other antimicrobials for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*, v. 66, n. 1, p. 175-9, jan. 2011.

MANDELL, G.L. et al. **Principles and practice of infectious disease**. 7. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010.

MEDICINA INTENSIVA. **APACHE II Sistema de pontuação de mortalidade estimada** (Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II). Disponível em: <<http://www.medicinaintensiva.com.br/ApacheScore.htm>> Acesso em: 08 set. 2014.

MENDES CA, CORDEIRO JA, B. E. Prevalence and risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B use. *Ann Pharmacother*, v. 43, n. 12, p. 1948–55, 2009.

MENDES, Carlos Alberto Caldeira. Polimixinas - revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. *Rev Assoc Med Bras*, v. 55, n. 6, p. 752-9, 2009.

NACHTIGALL, I. et al. Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study. *Critical Care* (London, England), v. 18, n. 3, 2014.

OLIVEIRA, M.S. et al. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter spp.* *J Antimicrob Chemother*, v. 61, n. 6, p. 1369-75, jun. 2008.

PAUL, M. et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother*, v. 65, n. 5, p. 1019-27, mai. 2010.

PELEG, A. Y; DAVID,C; HOOPER, M.D. Hospital-Acquired Infections due to Gram-negative bacteria. **New England Journal of Medicine**, p.1804-13, mai. 2010.

PHE, K. et al. In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 5, p. 2740–6, 2014.

POGUE, J.M. et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. **ClinInfectDis.**, v. 53, n. 9, p. 879-84, nov. 2011.

RIGATTO, M.H.; RIBEIRO VB, KONZEN D, ZAVASCKI PZ. Comparison of polymyxin B with other antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*. **Infection.**, v. 41, n. 2, p. 321-8.abr. 2013.

SANDRI, A. M. et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. **Clinical Infectious Diseases** : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 57, n. 4, p. 524–31, 2013.

SEKHRI, K. Parenteral polymyxins: Assessing efficacy and safety in critically ill patients with renal dysfunction. **Indian J Pharmacol**, v. 45, n. 6, p. 608-11, nov-dez. 2013.

TAM, V. H.. et al. Pharmacodynamics of Polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*, p. 3624-30. nov. 2004.

TUON, F. F. et al. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 43, n. 4, p. 349–52, 2014.

ZAVASCKI, A.P. et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* v.11, n. 12, p. 1333–1353, 2013.

ZAVASCKI, A.P. et al. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. **Clin Infect Dis**, v.15, n. 4, p. 1298-304, nov. 2008.

ZAVASCKI, A. P. Polymyxins for the treatment of extensively-drug-resistant Gram-negative bacteria: from pharmacokinetics to bedside. **Expert Rev. Anti Infect Ther.**, v. 12, n. 5, p.531-533, 2014.

ZAVASCKI, A.P. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. **Expert RevAntilInfectTher**, v. 8, n.1, p. 71-93, jan. 2010.

7 ARTIGO

1 **Evaluation of clinical outcomes with the use of Polymyxin B, in a** 2 **university hospital**

3

4 **Liliane Souto Pacheco^{1*}, Maristela Oliveira Beck², Aline Fernanda da Silva**
5 **Nascimento³, Betânia Andrade Araújo de Sousa⁴, Deise Joseane Silva⁵,**
6 **Nathalia Fidencio dos Santos⁶, Alexandre Vargas Schwazrbold⁷**

7 Diagnostic Methods, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, RS
8 Professional Master's Graduate Program in Health Sciences, area of concentration

9

10 ¹ LSP, Committee on Hospital Infection Control - HICC - University Hospital of Santa
11 Maria, Federal University of Santa Maria, RS. Phone: (55) 32208586, Cell phone:
12 (55) 99377719. E mail: lilianespacheco@gmail.com.

13 * Corresponding author

14 ² MOB, Departamento de medicina interna - University Hospital of Santa Maria,
15 Federal University of Santa Maria, RS. Phone: (55) 32208586. E mail:
16 maripab@brturbo.com.br

17 ³ AFSN, Aluna do curso de medicina. - University Hospital of Santa Maria, Federal
18 University of Santa Maria, RS. Phone: (55) 32208586. E mail:
19 inenanda@hotmail.com.

20 ⁴ BAAS, Aluna do curso de medicina. - University Hospital of Santa Maria, Federal
21 University of Santa Maria, RS. Phone: (55) 32208586. E mail: betania-
22 87@hotmail.com

23 ⁵ DJS, Aluna do curso de medicina. - University Hospital of Santa Maria, Federal
24 University of Santa Maria, RS. Phone: (55) 32208586. E mail:
25 deisedjs@yahoo.com.br

26 ⁷ NFS, Aluna do curso de medicina. - University Hospital of Santa Maria, Federal
27 University of Santa Maria, RS. Phone: (55) 32208586. E mail:
28 nathalia.fidencio@gmail.com

29 ² AVS, Gerente do departamento de pesquisa e extensão - University Hospital of
30 Santa Maria, Federal University of Santa Maria, RS. Phone: (55) 32208586. .
31 alexvspoa@hotmail.com

32

33

34 **Abstract**

35 **Background:** Polymyxins are polypeptides antibiotics with potent activity against
36 gram-negative bacteria (BGN), which had abandoned its use due to renal toxicity.
37 The increase in infections caused by antibiotic-resistant BGN available and the lack
38 of new agents to combat these pathogens, polymyxins be used again. Current
39 recommendations on its use refer to high doses, which in turn may raise the risk of
40 the drug's toxicity. Thus, the work was to evaluate the occurrence and the factors
41 associated with mortality at 30 days and acute kidney injury (AKI) of treatment with
42 Polymyxin B, for infections caused by resistant to carbapenems BGN (BGN-CR).

43 **Methods:** A retrospective cohort study, based on data collection was held at the
44 medical records of adult patients admitted to HUSM, who received Polymyxin B for
45 more than 48 hours. **Results:** A total of 53 patients with a mean age of 56.4 (\pm 16)
46 years, and 29 (55%) men. LRA occurred in 25 (53%) subjects, with mean onset of

47 8.5 (\pm 5) days. In 30 days, 12 (48%) patients showed improvement in renal function
48 levels of pretreatment. The higher dose to 25,000 IU / kg / day had a positive
49 correlation with worsening renal function (p-value 0.012, RR 6.6 CI 1.5 to 29.9). As
50 risk factors for death were found combined use with other active drug to BGN
51 resistant to carbapenems (p-value 0.028, RR 13 CI 1.3 to 130), and SOFA score
52 greater than eight (p-value <0.029 , RR 1.3 CI 15 to 179). **Conclusions:** The 30 days
53 - mortality related to use of Polymyxin B is dependent on the degree of comorbidities
54 presented by the patient (SOFA) and the use or not of combination therapy. This last
55 finding may be due to a bias of severity of infection. When it was found that
56 nephrotoxicity is an agent with nephrotoxic potential, and that the occurrence of AKI
57 is influenced by the prescribed daily dosage. The fact of the LRA have been more
58 frequent in patients without renal injury corroborates the hypothesis that greater care
59 with other causative factors for AKI may decrease its occurrence in patients using
60 Polymyxin B.

61

62 **Key-words:** Polymyxin B. Clinical outcomes. Reduced mortality.

63

64 1. Background

65

66 Polymyxins belong to the group of antibiotics polypeptides derived from
67 *Bacillus polymyxa* strain; are classified into A, B, C, D and E, according to their
68 structural characteristics. For clinical use, the only ones available are Polymyxin B
69 and Polymyxin E (also called Colistin), due to the toxicity of the others [1]. In our
70 hospital the only Polymyxin available is Polymyxin B.

71 These antibiotics were discontinued in their 70s due to his kidney and
72 neurological toxicity use [2]. However, with the increasing prevalence CR-GNB
73 infections, its use was resumed as a last line option for treating these infections [3]. In
74 the Hospital Nossa Senhora da Conceição, located in southern Brazil, for example,
75 the consumption of Polymyxin B grew significantly from 2005 to 2010, with values of
76 defined daily dose (DDD) / 100 patients / day, 12.7 to 872, 3, respectively [4].

77 With the increasing use of polymyxin B, the number of publications on its
78 pharmacological properties, previously unknown, have also increased. However, the
79 application of that knowledge with the patient in hospital treatment, continues to be a
80 challenge. Since, based on these studies, to be able to achieve adequate serum
81 levels, Polymyxin B should be used in high doses, ie 30 000 / IU / kg / day, bumping
82 the major limitation of the possible increase in its renal toxicity [5].

83 In this study, we report the clinical outcomes associated with the use of
84 Polymyxin B in a University Hospital, with emphasis on factors associated with 30
85 day mortality.

86

87 **2. Methods**

88

89 **Design and patient population:** Retrospective cohort study including patients
90 older than 18 years admitted to HUSM, from October 2012 to December 2013, who
91 used Polymyxin B for longer than 48 hours. Only first courses of Polymyxin B therapy
92 during this time period were evaluated. The study was approved by Department of
93 Education Research and Extension, University Hospital of Santa Maria and the
94 Ethics Committee of the Federal University of Santa Maria.

95 As institutional protocol Polymyxin B is used against the diagnosis of
96 nosocomial infection presenting clinical and / or microbiological failure to
97 carbapenems, due to the high incidence of GNB-CR. Subsequently, the setting of this
98 therapy is based on crops and antibiograms.

99 **Study variables and definitions**

100 **Clinical and demographys variables:** Age; gender; weight (estimated by the
101 nutrition service), length of hospital stay; Charlson Comorbidity Index (CCI) [8]; site of
102 infection, defined by the criteria of nosocomial infection ANVISA, such as lung,
103 urinary tract, intra-abdominal bloodstream, central nervous system (CNS), skin and
104 soft tissue and bone [7]; polymicrobial infection, defining how those involving more
105 than one germ isolated on cultural examination or ones presumably polymicrobial (eg
106 intra-abdominal); concomitant infection, also defined by the criteria of ANVISA [7];
107 severity of infection (sepsis or severe sepsis) [9]; use of vasopressor; APACHE and
108 SOFA score [10, 11]; data on renal function after initiation of treatment with
109 Polymyxin B, including: serum creatinine, creatinine clerande (CLcr - estimated by
110 cockroftgault formula), diagnosis of AKI established by the RIFLE criteria (described
111 in Table 1), applied at the beginning of treatment Polymyxin B; history of chronic
112 kidney disease (CKD) and need for hemodialysis.

113 **Variables related to therapy with Polymyxin B:** Type of therapy (empirical
114 or guided by cultural examination); germ isolated on cultural examination
115 (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiela pneumoniae*);
116 monotherapy or combination therapy; antibiotic used in combination (considered only
117 the one used for the same germs that generated indicating the use of Polymyxin B);
118 daily dosing (described in International Units - IU), duration of Polymyxin B therapy,

119 concomitant use of nephrotoxic drugs such as aminoglycosides, vancomycin,
120 amphotericin and nonsteroidal anti-inflammatory [12]; use of iodinated contrast; dose
121 adjustment for renal function as defined in the package leaflet [13].

122 **Variables to describe the clinical outcomes:** (1) 30-day mortality. (2)
123 Changes in renal function during therapy (presence or absence of AKI) as defined by
124 the RIFLE criteria.

125

126 **Statistical analysis:** Data were entered twice in Excel 2010 and analyzed
127 using SPSS for Windows, version 21.0. Initial comparisons were made using the X²
128 test or Fisher's exact test for categorical variables, and Student or Wilcoxon-Mann-
129 Whitney t test for continuous variables. All tests were two-tailed and a p-value <0.05
130 was considered significant

131 A logistic regression model was used to assess the risk factors for different
132 outcomes, adjusting for potential confounders. Variables for which the p value was
133 <0.05 in the univariate analysis were included in the model step by step "backward",
134 and excluded the same as the likelihood ratio. Relative risk (RR) and confidence
135 intervals (95% CI) were calculated for binomial variables.

136

137 **3. Results**

138

139 **Description of the sample**

140 During the study period, 53 patients received Polymyxin B for more than 48
141 hours in HUSM. Eight (15%) of them stopped using before 7 days of therapy

142 Twenty-nine were men (55%) with a mean age of 56 (\pm 16) years. The time
143 prior to the use of Polymyxin B hospitalization was 27 (\pm 15) days. Most infections
144 were pulmonary origin (n = 34, 64%), followed by intra-abdominal (n = 9, 17%),
145 bloodstream (n = 4, 7.5%), skin and soft tissue (n = 3, 6%), urinary tract infection (n =
146 2, 4%) and central nervous system (n = 1, 2%). Nine (17%) patients had
147 polymicrobial infections and 20 (38%) had other associated infection at the time of
148 use of Polymyxin B. Seventeen (32%) met criteria for of severe sepsis. In 18 (34%)
149 required the use of vasopressor. As to the baseline renal function, the mean CLCr
150 was 79 (\pm 5) ml / min / 1,73 m². Seventeen (33%) had a previous diagnosis of AKI
151 and 5 (9%) of the patients already had a history of CKD. Of the total, 6 (11%) were
152 on dialysis when they began treatment with Polymyxin B.

153 The CCI mean was 2.36 in the studied group, the APACHE II score was 24 (\pm
154 7.5) and morbidity SOFA was 7.57 (\pm 3.9).

155 In 44 (83%) patients the antibiotic was maintained as cultural examinations,
156 and nine (17%) empirically, since the clinical response. Of bacterial isolates in culture
157 tests CR *P. aeruginosa* was the most common (n = 24, 54%) followed by CR *A.*
158 *baummanni* (n = 16, 36.4%) and CR *K. pneumoniae* (n = 4, 9, 1%). The drug was
159 used alone in little more than half the cases (51%), and, when used in combination
160 with other antibiotics. Meropenem was the most commonly prescribed antibiotic (n =
161 10, 38%), followed by the amikacin in 9 (35%), ampicillin-sulbactam in 3 (11.5%),
162 cefepime in 1 (4%) and tigecycline in other 1 (4%).

163 The most frequently prescribed dose was 1000.000.000 UI EV 12 in 12 hours
164 in 25 (47%) patients, with a daily average of 26 290 IU / kg, and with a treatment time

165 of 15 (\pm 12) days. The adjustment for the renal function was done in ten (18%)
166 patients.

167 There was association with other nephrotoxic drugs in 31 patients (58.5%) and
168 drugs prescribed were: vancomycin in 13 (42%), furosemide in 12 (39%), amikacin in
169 10 (32%), amphotericin B in 2 (6.5%), and 14 (26%) was used contrast agent
170 concomitantly with the use of Polymyxin B.

171

172 **30-day mortality:** A total of 18 (34%) patients died within 30 days. Univariate
173 analysis is in Table 2. It showed association with mortality: severe sepsis (p-value
174 0.001), need for vasopressor (p-value 0.003), SOFA score greater than 8 (p-value
175 0.05), previous diagnosis of AKI (p-value 0.03), baseline CLcr <30 ml / min / 1.73 m²
176 (p-value 0.02), combination therapy (p-value 0.02) and treatment time inferior to 10
177 days (p-value 0,009). The remaining variables were not related to change in 30-day
178 mortality.

179 Applying the logistic regression model, it was found that remained as a risk
180 factor for death SOFA score above 8 (p-value <0.029 , RR 15 CI 1,3 to 179), and the
181 use of combination therapy (p-value <0.01 , RR 40 CI 2.2 to 720).

182 **Nephrotoxicity:** Of the 53 patients, six (11.5%) were already on dialysis at the
183 time of onset of Polymyxin B and therefore were excluded from this analysis
184 (occurrence of AKI). Of the remaining 25 (53%) showed the onset of AKI after
185 Polymyxin B, and 22 (47%) showed no starting AKI or worsening renal function.

186 Univariate analysis shown in Table 3. Were related to the occurrence of AKI
187 that the largest dose 25,000 IU / kg / day used in 20 (74%) of participants with AKI
188 compared with 10 (45%) of the group without AKI (p-value 0.043). The diagnosis of

189 AKI prior to starting Polymyxin B was not associated with the progression of the
190 lesion, on the contrary, most patients remained in the same classification stage (20%
191 lost renal function, and 50% had previous values, p-value 0, 09). Applying logistic
192 regression model remained as a risk factor to dose greater than 25,000 IU / kg / day
193 (p-value 0.01, RR 6.6 CI 1.5 to 29.9), and the presence of a protective factor AKI
194 prior (p-value 0.008, RR 0.1 CI 0.3-0.5).

195 Clinical variables such as age, gender, factors related to the presentation of
196 infection (such as severe sepsis, vasopressor use, APACHE and SOFA scores)
197 showed no differences between the two groups. The average daily dose, cumulative
198 dose, duration of treatment and history of CKD were also not correlated with AKI.

199 In 30 days of evolution, of the 25 patients AKI group, 12 (48%) recovered renal
200 function, five (20%) remained at the same level of renal dysfunction and eight (32%)
201 evolved to need dialysis.

202

203 **4. Discussion**

204

205 Knowledge about the incidence and characterization of clinical outcomes with
206 Polymyxin B are hampered by the heterogeneity of the studies with this drug, eg, lack
207 of standardization of doses and diagnostic criteria. In addition, contribute to the
208 difficulty of intervention treatments with few therapeutic options and the lack of
209 control of variables in retrospective studies.

210 As for the effectiveness of treatment, we found that 55% of patients had a
211 favorable outcome and mortality at 30 days was 34%. Previous studies have
212 demonstrated clinical cure rates between 55 and 76% [19, 20]. Corroborating these

213 findings, a systematic review evaluating the effectiveness of Colistin in the treatment
214 of VAP observed no difference in outcome in relation to other antibiotics. Suggesting
215 therefore that the use of Colistin can be as safe and effective as treatment with other
216 antibiotics already present in critically ill patients [21].

217 The variables associated with increased mortality were the use of SOFA
218 score above 8 and combined therapy. This last factor may serve as a confounding
219 factor of gravity, once that the most severe patients more used or, represent a real
220 lack of correlation between combination therapy and reduction of mortality, since
221 other studies have also failed to demonstrate its superiority [24]. Like other clinical
222 studies, we found no relationship between the occurrence of AKI with hospital
223 mortality at 30 days [14, 20]. In other studies, the variables associated with higher
224 mortality were: high APACHE II score, septic shock and late onset of therapy and
225 lower daily dose to 20,000 IU / kg / day [20, 23].

226 Reinforcing that the high dose is an important factor in determining the clinical
227 outcome studies have found inferior to treatment with Polymyxin B used at low doses
228 daily averages of Polymyxin B. In one such study, only 46% of participants who used
229 Polymyxin B received doses greater than 20,000 IU / kg / day [22]. Our study didn't
230 find low daily dose as a risk factor for death, but the proportion of patients with dose
231 less than 20,000 IU / kg / day was higher in the group died within 30 days, although
232 the difference was not significant (33% of deaths and 23% of survivors).

233 Analyzing the nephrotoxicity as the RIFLE criteria, Kubin et al. found
234 comparable with nephrotoxicity incidence in our study (60% and 53% respectively)
235 [14].

236 Other studies also used RIFLE criteria evaluated both as Colistin Polymyxin B,
237 and found incidence of nephrotoxicity ranging from 20 to 40% Polymyxin B [15-17].
238 As associated with worsening renal function factors were cited: higher dose of
239 Polymyxin B 2 million IU / day [15, 17] during the treatment [16] and concomitant use
240 of nephrotoxic [15]. Similarly, our study found that the higher dose to 25,000 IU / kg /
241 day was a risk factor for the occurrence of AKI.

242 The presence of AKI in early treatment with Polymyxin B was not associated
243 with worsening renal function. Patients with renal function previous normal renal
244 function deteriorated with increasing frequency. Result also observed in previous
245 studies [1,18]. Other studies, however, showed no relationship between renal
246 function induced AKI based Polymyxin B [14-17]. Facts that may be related to better
247 care with other factors associated with AKI in hospitalized patients, as blood volume
248 status and restricting the use of other nephrotoxic these patients.

249

250 **5. Conclusions**

251

252 Our study has the limitation of being a retrospective and to present a number
253 of patients in the sample (n) similar to other studies evaluating nephrotoxicity and
254 efficacy of treatment of infections caused by CR-GNB with Polymyxin B.

255 Taking as a base the latest data on pharmacokinetic and pharmacodynamics
256 of Polymyxin B, it becomes increasingly evident that the use of higher doses and no
257 adjustment for renal function can positively influence the clinical outcome [5, 23, 24].

258 Our study did not show this association with better clinical outcome, but
259 patients had a lower mortality to that demonstrated in previous studies using smaller
260 daily doses (less than 20 000 IU / kg / day [5].

261 Another interesting fact was that patients with prior diagnosis of AKI had a
262 lower frequency of this worsening AKI according to RIFLE criteria, which leads us to
263 think that much of nephrotoxicity could be avoided with better monitoring volume
264 replacement aspects and other factors causes of AKI in hospitalized patients.

265

266 **Competing interests**

267 AVS - has received research grants from Astellas Pharma, MSD and Fundação
268 Oswaldo Cruz-FIOCRUZ; has received honoraria and research grants from Gilead.

269

270 **Authors' contributions**

271 LSP, AVS and MOB: conceived the study, participated in its design and coordination;
272 are responsible for the writing of the manuscript.

273 AFSN, BAAS, DJS and NFS: collaborated with the data collection.

274 All authors read and approved the final manuscript.

275

276 **References**

277

278 1. Mendes CA, Burdmann EA: **Polimixinas: Revisão com ênfase na sua**
279 **nefrotoxicidade.** *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo; 2009, 55 (6):752-759.

280

281 2. Abdelraouf K, Braggs KH, Yin T, Truong LD, Hu M, Tam VH:

- 282 **Characterization of polymyxin B-induced nephrotoxicity: implications for**
283 **dosing regimen design.** *Antimicrob Agents Chemother.* Sep; 2012, 56(9):4625-
284 4629.
- 285
- 286 3. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picao RC, Gales AC: **Multidrug-resistant**
287 ***Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacterbaumannii*: resistance**
288 **mechanisms and implications for therapy.** *Expert Rev Antil Infect Ther.* Jan; 2010,
289 8(1):71-93.
- 290
- 291 4. Falci DR. Polymyxin B: **Consumption and Incidence of Gram-Negative**
292 **Bacteria Intrinsically Resistant to Polymyxins.** *infection control and hospital.*
293 *Epidemiology*, may; 2012. 33, 5:536-537.
- 294
- 295 5. Zavascki AP: **Polymyxins for the treatment of extensively-drug-resistant**
296 **Gram-negative bacteria: from pharmacokinetics to bedside.** *Expert Rev. Anti*
297 *Infect Ther*, 2014, 12, 5:531-533.
- 298
- 299 6. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C: **Clinical review: RIFLE and AKIN- time for**
300 **reappraisal.** *Crit Care.* Jun; 2009, 13(3):211.
- 301
- 302 7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Critérios Diagnósticos**
303 **de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.** Brasília; 2013.
- 304
- 305 8. Groot V: **How to measure comorbidity: a critical review of available**

306 **methods**; 2003, 56, 3:221-229.

307

308 9. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart
309 K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R: **Surviving Sepsis Campaign: International**
310 **guidelines for management of severe sepsis and septic shock**: *Crit Care Med*;
311 2008. 36 (1):296-327.

312

313 10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: **APACHE II: a severity**
314 **of disease classification system**. [S I]. *Crit Care Med*; 2013. 4:818-829.

315

316 11. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça A, Bruining H, Reinhart
317 CK, Suter PM, Thijs LG: **The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)**
318 **score to describe organ dysfunction/failure**. On behalf of the Working Group on
319 Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive *Care Medicine*.
320 *Intensive Care Med*; 1996. 22:707-710.

321

322 12. Nachtigall I, Tafelski S, Günzel K, Uhrig A, Powollik R, Tamarkin AC:
323 **Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of**
324 **acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational**
325 **study**. *Critical Care*. London, England; 2014. 18:3.

326

327 13. Bedford Laboratories: **Polymyxin B for injection**. *Package insert 44146*.
328 *Bedford laboratories*, Bedford, OH; 2004.

329

- 330 14. Kubin CJ, Ellman TM, Phadke V, Haynes LJ, Calfee DP, Yin MT: **Incidence**
331 **and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B**
332 **therapy.** *J Infect. Jul.* 2012; 65(1):80-87.
333
- 334 15. Tuon FF, Rigatto MH, Lopes CK, Kamei LK, Rocha JL, Zavascki AP: **Risk**
335 **factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or**
336 **colistinmethanesulfonate sodium.** *International Journal of Antimicrobial Agents*;
337 2014, 43(4): 349-352.
338
- 339 16. Phe K, Lee Y, McDanel PM, Prasad N, Yin T, Figueroa D, Tam VH. 2014: **In**
340 **vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity**
341 **rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy.** *Antimicrobial*
342 *Agents and Chemotherapy*, 58(5):2740–2746.
343
- 344 17. Elias LS, Konzen D, Krebs JM, Zavascki AP: **The impact of polymyxin B**
345 **dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic.** *The*
346 *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 2010, 65(10):2231–2237.
347
- 348 18. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, Charurat ME, Gilliam
349 BL: **Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate**
350 **sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care**
351 **medical center.** *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious*
352 *Diseases Society of America*, 2013, 57(9):1300–1303.
353

- 354 19. Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS:
355 **Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections**
356 **caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter spp.*** *J Antimicrob Chemother*
357 Jun; 2008; 61(6):1369-75.
- 358
- 359 20. Sekhri K: **Parenteral polymyxins: Assessing efficacy and safety in**
360 **critically ill patients with renal dysfunction.** *Mohali. Indian J Pharmacol.* Nov-Dec;
361 2013; 45(6): 608–611.
- 362
- 363 21. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC: **What is the**
364 **efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated**
365 **pneumonia? A systematic review and meta-regression.** *Clin Infect Dis*;. 2012,
366 Mar 1; 54(5):670-80.
- 367
- 368 22. Rigatto MH, Ribeiro VB, Konzen D, Zavascki PZ: **Comparison of polymyxin**
369 **B with other antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia**
370 **and tracheobronchitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* or *Acineto bacter***
371 **baumannii.** *Infection.* Apr; 2013; 41(2):321-328.
- 372
- 373 23. Zavascki AP, Li J: **Intravenous colistimethate for multidrug-resistant**
374 **Gram-negative bacteria.** *Lancet Infect Dis*, Jul; 2008. 8(7):403-405.
- 375
- 376 24. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, Boniatti MM, Dalarosa MG, Falci DR,
377 Behle TF, Saitovitch D, Wang J, Forrest A, Nation RL, Zavascki AP, Li J:

378 **Pharmacokinetics of polymyxin B in patients on continuous venovenous**
 379 **haemodialysis..** *J Antimicrobial Chemotherapy*, Porto Alegre; 2013, 68: 674-677.

380 **Tables and captions**

381 Table 1 - Criteria Rife

Stage	Criteria
Risk	Increase of 1.5 X in baseline creatinine and / or: decrease > 25% in baseline GFR * and / or: urine output <0.5 ml / kg / h within 6 hours
Injury	Increase in baseline creatinine 2 X and / or: decrease > 50% in baseline GFR * and / or: Decreased urine output <0.5 mL / kg / h for 6 hours
Bankruptcy	Increase in baseline creatinine 3X and / or: Decrease > 75% at baseline GFR * and / or: Decreased urine output <0.3 mL / kg / h for 24 hours or anuria for 24 hours
Loss	Persistent renal failure by > 4 weeks
End-stage renal disease	Loss of renal function for a longer period than three months

382 * GFR calculated by the formula oh Modification Diet in Renal Disease (MDRD).

383 **Table 2.** Univariate analysis: Differences between the groups with favorable or
 384 unfavorable development.

	Survival 30 dias	Death 30 dias	
	n = 35 (66%)	n = 18 (34%)	<i>p-value</i>
Demographic variables			
Age > 60 years	12 (34%)	10 (56%)	0,1
Gender male	20 (57%)	9 (50%)	0,6
Clinical variables			
Charlson > 2	11 (61%)	19 (54%)	0,6
AKI prior to treatment	11 (61%)	11 (31%)	0,03
CLcr <30 ml / min / 1.73 m	5 (26%)	2 (6%)	0,02
Development of AKI	9 (64%)	16 (48%)	0,3
Variables related to the presentation of infection			
Severe sepsis	11 (61%)	6 (17%)	0,001
Vasopressor	11 (61%)	7 (20%)	0,003
APACHE II > 13	15 (88%)	11 (100%)	0,08
SOFA > 8	6 (33%)	8 (73%)	0,02
Polymicrobial infection	2 (14%)	7 (23%)	0,6
Concurrent infection	3 (20%)	9 (28%)	0,55
Variables related to the prescription of Polymyxin B			
Combination Therapy	15 (83%)	18 (51%)	0,05
Empirical Therapy	3 (16%)	5 (14%)	0,8
Dose < 20 000 IU / kg / day	8 (23%)	6 (33%)	0,4
Use time <10 days	11 (61%)	7 (20%)	0,09
Fit for CLcr	6 (33%)	4 (25%)	0,3

385 **Table 3** - Univariate analysis: differences between groups with or without AKI

	Group with AKI	Group without AKI	
	n = 25 (53%)	n = 22 (47%)	<i>p-value</i>
Demographic variables			
Age	54,7 years (\pm 16)	57 years (\pm 17)	0,9
Gender Male	12 (48%)	11 (50%)	0,6
Variables related to the presentation of infection			
severe sepsis	7 (28%)	5 (22%)	0,5
vasopressor	8 (32%)	5 (22%)	0,3
APACHE II	22,93 (\pm 8)	23,7 (\pm 7)	0,8
SOFA	6,93 (\pm 3,7)	6,9 (\pm 3)	0,9
Variables related to renal function prior			
Presence of AKI	5 (20%)	12 (50%)	0,009
History CKD	2 (7,4%)	1 (5%)	0,6
Variables related to the prescription of Polymyxin B			
Dose / kg	28.385 (\pm 9.500)	24.177 (\pm 6.764)	0,07
Dose > 25,000 IU / kg / day	20 (74,1)	10 (45%)	0,043
Time of use	3 (60,0%)	4 (66,7%)	0,4
Factors for increased renal toxicity			
Concomitant use of nephrotoxic	21 (84%)	14 (63%)	0,05
Use of contrast	8 (30,8%)	5 (25%)	0,6

APÊNDICES

Apêndice A - Questionário de Pesquisa

A. Iniciais do paciente: _____

B. SAME: _____

C. Idade: ____ anos Data de Nascimento: __/__/____

D. Sexo: 1. () Masculino 2. () Feminino

E. Peso do paciente: _____ Kg F. Altura: _____m

F. Data da internação atual: __/__/____

G. Data da () Alta ou () óbito __/__/____

H. Internação prévia a atual: 1. () Sim 2. () Não

I. Área de internação atual: _____

J.L. Sítio da infecção

A. () Pulmonar

1() Pneumonia

2() Traqueobronquite

1) () PAV

2) () TBAV

B. () Urinário

1) () ITU baixa () PNA

C. () Corrente Sanguínea

1. () Bacteremia Primária

2. () Bacteremia Secundária a outro foco

3. () CVC

- D. () Intra-abdominal
 E. () SNC
 F. () Pele e partes moles
 G. () Infecção de sítio cirúrgico
 H. () Outra: _____

Tratamento com Polimixina B:

O. Data do início: __/__/_____
 Data do término: __/__/_____

Q. Tipo de tratamento

() Empírico () Germe isolado

Q. Qual (Anexar cultura):

- () Pseudomonas
 () Acineto
 () Klebsiela
 () Enterobacter
 () Outras enterobactérias
 () Outroa CESP

R. Dose diária utilizada (em unidades): _____

S. Mudança na dose: 1. () Sim 2. () Não

Data da mudança: __/__/_____

Nova dose diária total: _____

T. Infecção Polimicrobiana: 1. () Sim 2. () Não

Germe _____

Perfil _____

Tratamento _____

U. Outras infecções associadas 1. () Sim 2. () Não

Sítio _____

Germe: _____

Sensibilidade: _____

Tratamento: _____

AB. Outros antibióticos utilizados com a Polimixina.

1. () Sim 2. () Não

Antibiótico: _____

Início __/__/__ Fim __/__/__

Finalidade: Terapia combinada () Tto de infecção Associada ()

Medicações Nefrotóxicas utilizadas durante o tratamento com Polimixina

V. Aminoglicosídeo 1. () Sim 2. () Não

Início __/__/__ Fim __/__/__

X. Vancomicina 1. () Sim 2. () Não

Início __/__/__ Fim __/__/__

Y. AINE 1. () Sim 2. () Não

Início __/__/__ Fim __/__/__

Z. Furosemida 1. () Sim 2. () Não

Início __/__/__ Fim __/__/__

AA. Outros Nefrotóxicos 1. () Sim 2. () Não

Medicamento: _____

Início __/__/__

Fim __/__/__

Medicamento: _____

Início __/__/__ Fim __/__/__

AC. Exame contrastado: 1. () Sim 2. () Não

AD. Escore CHARLSON _____

AF. Co-morbidades

() Pulmonar

() SNC

() Hepática

() Renal

() Aparelho digestivo

() Tecido Conjuntivo

() DM

() Neoplasia

() HIV/AIDS

() Doença linfoproliferativa

Apresentação da infecção

AG. SOFA

AH. APACHE na internação da UTI

AI. APACHE no início do ATB

AJ. Uso de Vasopressor

AL. Sepses Grave

Desfecho:

AJ. Mortalidade em 48 horas: 1. () Sim 2. () Não

AK. Avaliação em 7 dias de tratamento

1 () Suspenso em < 7 dias

2 () Óbito

3 () Piora

4 () Inalterado

5 () Melhora

6 () Cura

AL. Avaliação em 14 dias de tratamento

1 () Suspenso em < 7 dias

2 () Óbito

3 () Piora

4 () Inalterado

5 () Melhora

6 () Cura

AM. Antibicoterapia prévia ao início da Polimixina B 1. () Sim 2. () Não

Grupo		Nome			Tempo em dias	
Penicilinas						
Cefalosporinas						
Quinolonas						
Polimixinas						
Carbapenêmicos						
Aminoglicosídeos						
Dia	Temperatura	Leucócitos	Clínica	Vasopressor	Creatinina	Diurese
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						

23						
24						
25						
26						
27						
28						

Apêndice B - Orientações para a aplicação do questionário

- Dados de identificação

Itens A, B, C e D- Registro dos dados do prontuário

- Peso e Altura

- Nos pacientes de enfermaria- anotar os dados medidos (pela equipe de nutrição ou enfermagem)

- Nos pacientes de UTI ou restritos ao leito (sem condições de obter peso e altura) estimar peso e altura.

- Sítio da infecção

-Registrar o sítio da infecção que motivou o uso de Polimixinas B. Utilizar os critérios listados abaixo, conforme critérios de Infecção Hospitalar estabelecidos ANVISA (2013).

A. Sítio Respiratório

1) *Pneumonia*:

- infiltrado pulmonar novo em exame radiológico do tórax e pelo menos dois de três critérios clínicos:

- febre > 38°C ou hipotermia < 36 °C
- leucocitose (>12.000/ml) ou leucopenia (<4.000/ml)
- secreção purulenta no aspirado traqueal.

2) *Traqueobronquite*:

- Secreção respiratória purulenta, mais 1 dos abaixo:

- leucocitose (>12.000/ml) ou leucopenia (<4.000/ml)
- secreção purulenta no aspirado traqueal.

-Ausência de infiltrado novo em exame radiológico do tórax

3) *PAV (Pneumonia associada à ventilação mecânica)*:

- Mesmos critérios para pneumonia com início após 48 horas de ventilação mecânica

4) *TBAV (Traqueobronquite associada à ventilação mecânica)*:

- Mesmos critérios para traqueobronquite com início após 48 horas de ventilação mecânica

B. Infecção urinária

1) ITU (*Infecção de trato urinário baixo*) :

- Sintomas (disúria, polaciúria, dor suprapúbica)
- EQU (Urina tipo1, exame comum de urina) com leucocitúria

2) PNA (*Pielonefrite aguda*)

• Sintomas acima associados à febre e /ou alterações em exame de imagem compatíveis

C. Corrente Sanguínea

1) *Primária* – sem foco definido

2) *Secundária*: Secundária a outro foco de infecção (marcar o outro foco no item apropriado);

3) CVC

- Crescimento bacteriano em isolado em ponta de cateter
- Crescimento bacteriano em hemoculturas pareadas com diferencial de 2 horas para CVC.

D. Intra abdominal

Exame de imagem do abdome compatível ou procedimento cirúrgico confirmando foco abdominal

E. SNC (Sistema Nervoso Central)

Exame de imagem compatível (abscesso) ou alteração em exame líquórico sugestivo de meningite bacteriana.

F. Pele /partes moles

Alterações clínicas compatíveis

G. Infecção de Sítio Cirúrgico

Marcar se houver procedimento cirúrgico prévio no sítio da infecção. Marcar também o sítio no item apropriado.

- Tratamento

- Registrar data de início e término do mesmo.

- Anotar motivação para uso do antibiótico no tipo de terapia:

EMPIRICO: aquele sem BGN-CR isolado

GERME ISOLADO: quando houver comprovação por cultura. Neste caso anexar cultura ao questionário.

- Anotar dose diária total da Polimixina em UI e mudanças da dose se houver.
- Considerar Infecção Polimicrobiana quando houver isolamento de mais de um germe para o sítio infecção que motivou o uso da Polimixina B.
- Considerar outras infecções associadas quando o paciente apresentar mais de um sítio infeccioso concomitante conforme critérios ANVISA (2013) acima.
- Anotar outros antibióticos utilizados em associação com Polimixina B, classificando-os se para uso contra o mesmo germe, por exemplo terapia combinada, ou para uso de infecção concomitantes.

- Nefrotoxicidade

- Serão consideradas medicações Nefrotóxicas :

Amoniglosídeos

Vancomicina

Antiinflamatórios não esteroides

Furosemida

Anfotericina

Inibidores da ECA

- Anotar dias de uso concomitante.
- Exame contrastado: Anotar dados provenientes do prontuário e ou registro de exames realizados no sistema da radiologia.

- Avaliação do prognóstico do paciente

- Co-morbidades: Anotar as listadas nas evoluções médicas
- Escores: Calcular conforme tabelas abaixo escores CHARLSON para todos os pacientes e, SOFA e APACHE II para aqueles que estiverem internados na UTI no início do Tratamento.

Escore de co-morbidade de CHARLSON (modificado)

Condição Clínica	Pontuação
Infarto do Miocárdio	1
Insuficiência Cardíaca	1
Doença Cérebro-Vascular	1
Úlcera	1
Doença Hepática (leve)	1
Diabetes (Leve a moderado)	1
Doença Pulmonar (moderado a grave)	1
Doença do tecido conectivo	1
Diabetes (grave com lesão em órgão alvo)	2
Doença Renal (moderada a grave)	2
Tumor em órgão sólido	2
Doença Hepática (grave)	3
Tumor sólido com Metástases	6
Escore Total	

Escore SOFA (início do ATB): aplicar o escore abaixo

Escore APACHE II (início do ATB)

- Desfecho da Infecção

Considerar os desfechos abaixo conforme aplicação dos critérios de desfecho:

- **Cura da Infecção:** todos os critérios de desfecho completos;
- **Melhora:** critérios de desfecho preenchidos parcialmente;
- **Inalterado ou piora:** Nenhum critério de desfecho preenchido

Critérios de desfecho

Pneumonia:

- Temperatura <38 C por período ≥ 48 h
- Leucócitos $\geq 4,000$ e $\leq 10,000$
- Ausência de progressão do infiltrado em RX de tórax.
- Resolução dos sintomas respiratórios (se presentes)

Infecção do trato urinário:

- Temperatura <38 C por período ≥ 48 h
- Leucócitos $\geq 4,000$ e $\leq 10,000$
- EQU normal, urocultura negativa.
- Resolução dos sintomas (se presentes)

Infecção primária de corrente sanguínea:

- Temperatura <38 C por período ≥ 48 h
- Leucócitos $\geq 4,000$ e $\leq 10,000$
- Hemocultura(s) subsequente(s) negativa.

Infecção abdominal:

- Temperatura <38 C por período ≥ 48 h
- Leucócitos $\geq 4,000$ e $\leq 10,000$
- Evidência clínica ou de imagem de controle de resolução primário

SNC

- Temperatura <38 C por período ≥ 48 h
- Leucócitos $\geq 4,000$ e $\leq 10,000$
- Normalização do exame líquórico
- Resolução dos sintomas neurológicos

Pele/Partes Moles

- Temperatura <38 C por período ≥ 48 h

- Leucócitos $\geq 4,000$ e $\leq 10,000$
- Resolução dos sinais e sintomas locais

- Antibioticoterapia prévia ao uso da Polimixina B

- Anotar número de dias de uso das respectivas classes de antimicrobianos.

Tabela

- Anotar os dados até o momento da alta do paciente.

- Anotar a Proteína C Reativa, dose de vasopressor e diurese quando disponíveis.

Calcular os critérios de RIFLE e AKIN (para os pacientes sem diurese aferida, calcular baseado apenas na creatinina).

