

PREDITORES DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM BACTEREMIA POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS TRATADOS COM POLIMIXINA B

*Caroline Busatto¹,
Lia Gonçalves Possuelo²
Andreia Rosane de Moura Valim³
Janete Aparecida Alves Machado⁴
Eliane Carosso Kruppenauer⁵
Marcelo Carneiro⁶*

RESUMO

As Polimixinas tiveram seu uso retomado devido à falta de opções terapêuticas potentes para tratamento de infecções graves, especialmente devido à resistência que pode surgir como resposta a fatores ambientais ou genéticos. Tal constatação limita a terapêutica antimicrobiana, causando morbidade, mortalidade e custos ao serviço de saúde. O objetivo é avaliar os preditores de mortalidade em pacientes com bacteremia por bacilos gram-negativos tratados com Polimixina B. Foi realizado um estudo de prevalência de pacientes internados no Hospital Santa Cruz, Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil. A coleta foi realizada através do sistema de prontuários eletrônicos da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da instituição hospitalar. Foi utilizado o programa SPSS 20.0 para análise estatística. A análise incluiu prontuários de 38 pacientes. A média de idade dos pacientes avaliados foi 47,6 ($\pm 22,4$) anos e um tempo médio de internação foi 51,2 ($\pm 47,1$) dias. Vinte pacientes (52,6%) evoluíram para óbito durante a internação. Este estudo demonstra uma elevada taxa de mortalidade no momento da bacteremia e entre aqueles que tiveram infecção polimicrobiana. Com estes resultados, percebeu-se a necessidade de maior conhecimento sobre os fatores de risco associados para assegurar uma melhora assistência à saúde.

Palavras-chave: Polimixina B. Resistência. Mortalidade. Infecção Hospitalar.

ABSTRACT

The Polymyxins had had reestablished its use due to lack of powerful therapeutic options for the treatment of serious infections, especially due to resistance that can arise in response to environmental factors or genetics. This finding limits the antimicrobial therapy, causing morbidity, mortality and costs to the health service. The objective is to evaluate the predictors of mortality in patients with bacteremia caused by gram-negative bacilli treated with polymyxin B. We conducted a prevalence study of patients at the Hospital Santa Cruz, Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil. The data was collected through a system of electronic medical records committee's hospital infection control (CCIH) of the hospital. We used SPSS

¹ Acadêmica do curso de Farmácia, Departamento de Biologia e Farmácia, Bolsista PUIC/UNISC, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) <caroline-busatto@hotmail.com>

² Departamento de Biologia e Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul- UNISC, Santa Cruz do Sul/ RS, Brasil. <liapossuelo@unisc.br>

³ Departamento de Biologia e Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul- UNISC, Santa Cruz do Sul/ RS, Brasil. <avalim@unisc.br>

⁴ Membros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar-CCIH do Hospital Santa Cruz-HSC, Santa Cruz do Sul/RS, Brasil <janetea@unisc.br>

⁵ Membros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar-CCIH do Hospital Santa Cruz-HSC, Santa Cruz do Sul/RS, Brasil <elianek@unisc.br>

⁶ Doutorando em Medicina: Ciências Médicas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS, Brasil. <carneiomarcelo@yahoo.com.br>

20.0 for statistical analysis. In the analysis was included medical records of 38 patients. The mean age of patients was 47.6 (\pm 22.4) years and a mean hospital stay was 51.2 (\pm 47.1) days. Twenty patients (52.6%) died during hospitalization. This study shows a high rate of mortality at the time of bacteremia and among those who had polymicrobial infection. With these results we realized the need for more knowledge about the risk factors to ensure improved health care.

Keywords: Polymyxin B. Resistance. Mortality. Infection.

1 INTRODUÇÃO

As Polimixinas pertencem ao grupo de antibióticos lipopeptídeos isolados em *Bacillus spp* (STORM DR, 1977). Cinco diferentes compostos químicos, designados como polimixina (A, B, C, D e E), estão presentes neste grupo de antibióticos. Em 1947, foi isolada a Polimixina B do *Bacillus polymyxa* (STORM, 1977) e, em 1950, a Polimixina E, chamada de colistina, foi isolada do *Bacillus colistinus*, que atualmente são disponíveis para uso clínico (EVANS, 1999) e com atividade sobre bacilos Gram-negativos fermentadores e não fermentadores (ZAVASCKI, 2007). O local de ação é a membrana celular e a ligação inicial ocorre por interações eletrostáticas entre o anel peptídeo catiônico e o lipopolissacarídeo aniônico da membrana externa de bacilos Gram-negativos (KATZ, 1997).

Os antibióticos, desde sua descoberta, foram efetivos no controle de infecções, mas devido a adaptações à resistência a ele foi aumentando drasticamente (SADER, 2005; JONES, 1996). O desenvolvimento de resistência é um fenômeno inevitável relacionado com a evolução microbiana e ao uso de antimicrobianos, ocasionando um impacto negativo nos resultados clínicos e na realidade enfrentada na prática médica cotidiana (TALBOT GH, 2006). Apesar destas evidências, ainda é escasso o financiamento para o desenvolvimento e a pesquisa de novos antimicrobianos capazes de responder ao problema representado por esses microrganismos é extremamente pequena (TALBOT, 2006). Esta preocupação é resultante de evidências que demonstraram a crítica situação epidemiológica das infecções relacionadas aos serviços de saúde por patógenos gram-negativos, afetando e impulsionando a modificação dos protocolos de tratamento empírico para infecções graves em diversos serviços de saúde (JIAN, 2006). Devido a essas justificativas, nos últimos anos, resgatou-se antigos antimicrobianos, principalmente as Polimixinas que, após o abandono ou com uso extremamente restrito após a década de 70, reemergiram na prática clínica por falta de alternativas para o tratamento de infecções por bactérias gram-negativas (FALAGAS, 2005). Os carbapenêmicos foram as drogas de escolha até o surgimento dos mecanismos de resistência (metalo- β -lactamases, oxacilinases e carbapenases) e responsáveis pela

reintrodução das polimixinas como a única terapia de resgate adequada, principalmente, para *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.* (GIAMARELLOU *et al.*, 2008). Desde então, apesar do crescente uso de polimixinas no mundo inteiro para tratamento de infecções graves, principalmente em pacientes em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), o conhecimento sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica dessas drogas é limitado, principalmente em pacientes críticos. Além disso, as evidências sobre a eficácia clínica das polimixinas no tratamento de infecções graves por bactérias multirresistentes provêm, em sua grande maioria, de séries de casos que, embora sugiram que as mesmas possuam eficácia e toxicidade aceitáveis, apresentam diversas limitações metodológicas, o que impede conclusões definitivas sobre o assunto (ZAVASCKI, 2010).

O estudo realizado por Kvitko (2011), que compara as variáveis associadas à mortalidade hospitalar entre polimixina B e outros agentes antimicrobianos, mostra que o tratamento com Polimixina B e a presença de ventilação mecânica no início da bacteremia foram significativamente associados com a mortalidade hospitalar. As infecções relacionadas a serviços hospitalares estão associadas à considerável morbidade, mortalidade e custos, especialmente, em pacientes com longo tempo de permanência em unidade de terapia intensiva. O aspecto primordial para minimizar os riscos associados é otimizar o tratamento e, principalmente, a prevenção de tais infecções (LIVERMORE, 2009).

Este estudo pretendeu identificar os fatores predisponentes para a mortalidade em pacientes com bacteremia por bacilos gram-negativos tratados com polimixina B e utilizar essas evidências em um programa de controle de resistência, otimizando condutas e transformando variáveis que podem modificar o prognóstico clínico.

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento

Foi realizado um estudo de prevalência incluindo pacientes internados no Hospital Santa Cruz, no período de janeiro de 2010 a junho de 2012, que fizeram o uso de Polimixina B. A coleta foi realizada de março até dezembro de 2012 através do sistema de prontuários eletrônicos da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Santa Cruz, Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

2.2 Conceitos e Variáveis Predictoras

Foram considerados pacientes com bacteremia aqueles em que, nas suas amostras clínicas, houve crescimento microbiano em pelo menos uma amostra de hemocultura e a

mortalidade hospitalar foi considerada como óbito ocorrido durante a internação no período em que o paciente apresentou a bacteremia. Foram avaliadas as seguintes variáveis preditoras: idade, sexo, tempo de hospitalização, unidade de terapia intensiva, uso de cateter venoso central, sítio de infecção, perfil de resistência aos antimicrobianos, microrganismo causador da infecção e desfecho (óbito ou alta).

2.3 Análise estatística

A análise estatística foi realizada, usando SPSS para Windows, *Version* 20.0. A análise bivariada foi realizada para cada uma das variáveis. Um valor de $p < 0,05$ com intervalo de confiança de 95% foi considerado significativo. Para comparação entre médias, foi utilizado o Teste T quando havia distribuição normal e teste *Man Whitney* para distribuição não paramétrica.

2.4 Considerações éticas

Todos os dados dos pacientes foram mantidos em sigilo e somente com revisão de prontuários, sem contato com pacientes. O estudo é apenas observacional e os pesquisadores não realizaram intervenções. O presente projeto de pesquisa foi elaborado de acordo com as “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos”, aprovadas pelo Conselho Nacional de Saúde, em sua Resolução 196/96. Não há contato com pacientes e todas as informações clínicas foram oriundas dos prontuários dos pacientes. Desta forma, os autores assinaram termos de confidencialidade dos dados e solicitaram a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3 RESULTADOS

Foram identificados um total de 38 pacientes internados no período estudado, os quais fizeram uso de Polimixina B. A média de idade dos pacientes avaliados foi 47,6 ($\pm 22,4$) anos e um tempo médio de internação foi 51,2 dias ($\pm 47,1$). Vinte pacientes (52,6%) evoluíram para óbito durante a internação (Tabela 1).

A idade e o tempo de internação não diferiram entre os grupos (óbito vs. alta melhorada). As características mais comumente encontradas nos pacientes que evoluíram para o óbito foram as seguintes: sexo feminino (58,3%), internação na UTI no momento da bacteremia (71,4%), infecção de corrente sanguínea (56,5%), infecção polimicrobiana (61,1%) e uso de ventilação mecânica (55,6%). Com relação ao uso de cateter venoso central, para a maioria dos pacientes não havia informação descrita no prontuário; entretanto, naqueles

prontuários que apresentavam a informação, todos os pacientes que fizeram o uso evoluíram para óbito.

Com relação às espécies de bactérias encontradas, foram, em ordem decrescente: *Pseudomonas spp* (36,8%), *Acinetobacter spp* (21,0%), *Enterobacter spp* (13,1%), *Escherichia coli* (15,8%), *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus coagulase negativo* (7,9%), *Serratia* (5,6%), *Staphylococcus aureus* (5,6%) e *Proteus mirabilis* (2,6%).

Através da análise dos resultados do teste de susceptibilidade, foi observado que 82,4% dos microrganismos causadores de infecção eram resistentes a pelo menos um antimicrobiano, sendo que o perfil de resistência variou de acordo com o agente.

Tabela 1 – Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes que utilizaram Polimixina, no Hospital Santa Cruz, Santa Cruz do Sul, RS (março – dezembro 2012)

Características	ÓBITO N=20 (%)	ALTA MELHORADA N= 18 (%)	TOTAL N= 38 (%)	p
Idade	52,3 (±15,3)	42,7 (±27,6)	47,6 (±22,4)	0,33
Tempo médio de internação (±DP)	54,7 (±48)	47,2 (±47,3)	51,2 (±47,1)	0,91
Sexo				
Masculino	6 (42,9)	8 (57,1)	14(36,8)	0,50
Feminino	14 (58,3)	10 (41,7)	24 (63,2)	
Internação em UTI no momento da bacteremia				
Sim	15 (71,4)	6 (28,6)	21 (55,3)	0,12
Não	4 (24,0)	12 (75,0)	16 (42,1)	
Cateter venoso central*				
Sim	4 (100,0)	----	4 (10,5)	0,16
Não	-----	2 (100,0)	2 (5,3)	
Infecção Polimicrobiana*				
Sim	11 (61,1)	7 (38,9)	18 (47,4)	0,15
Não	7 (38,9)	11 (61,1)	18 (47,4)	
Ventilação mecânica*				
Sim	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (23,7)	0,83
Não	2 (40,0)	3 (60,0)	5 (13,2)	
Sítio de Infecção				
Pulmão	2(33,3)	4 (66,7)	6 (15,8)	0,41
Trato Urinário	1 (25,0)	3 (75,0)	4 (10,5)	
Cateter	1 (100,0)	0 (0)	1 (2,6)	
Desconhecido	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (10,5)	
Outro	13 (56,5)	10(43,5)	23 (60,5)	
Bactéria Isolada*				
Sim	3 (37,5)	5 (62,5%)	8 (21,1)	0,60
Não	6 (40,0)	4 (40,0%)	10 (26,3)	
Frequência de bactérias resistentes				
Ciprofloxacino	9 (52,0)	8 (47,1)	17 (48,6)	0,87
Levofloxacino	8 (53,3)	7 (46,7)	15 (42,9)	0,83
Ceftazidima	9 (45,0)	11 (55,0)	20 (57,1)	0,17
Ampicilina/sulbactam	8 (42,1)	11 (57,9)	19 (54,3)	0,53
Ceftriaxona	9 (39,1)	14 (60,9)	23 (65,7)	0,31
Polimixina B	1 (100,0)	0 (0)	1 (2,9)	0,34

*A diferença dos percentuais se deve ao número de casos sem informação disponível no prontuário.

4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou uma frequência de mortalidade elevada (52,6%), especialmente em pacientes internados em UTI no momento da bacteremia e entre aqueles que tiveram infecção polimicrobiana. Em um estudo conduzido por Zavascki e colaboradores (2006), com 13 pacientes tratados com Polimixina B contra infecções causadas por *P. aeruginosa*, a mortalidade foi semelhante (54%). A mortalidade aumenta com o agravamento da doença do indivíduo, sendo importante considerar a presença e a gravidade de doenças de base quando se analisam os parâmetros ecológicos, etiológicos e clínicos das bacteremias e demais infecções relacionadas a serviços de saúde (MCCABE; JACKSON, 1962; SALIVE, 1993).

Com relação aos microrganismos mais frequentes encontrados neste estudo, corrobora o encontrado em outros. *Pseudomonas aeruginosa* é um dos principais agentes etiológicos de infecções de pacientes internados, sendo um dos principais agentes encontrados em pneumonias associadas à ventilação mecânica (NORDMANN, 2007). Igualmente acontece com o complexo *Acinetobacter baumannii* (MUNOZ-PRICE, 2008). Ambos patógenos, além de estarem entre os principais microrganismos de infecções em UTI, são problemáticos devido à uma combinação de resistência intrínseca às várias classes de drogas e à uma extrema habilidade de adaptação para adquirir resistência aos esquemas terapêuticos (ZAVASCKI, 2010).

Uma evidência elaborada por Salive *et al.* (1993) demonstrou que a bacteremia foi associada à mortalidade e aumentou gradualmente com a idade, sendo mais notável após os 45 anos. Em um estudo feito por Chen e colaboradores (2012), onde foram avaliados os fatores de risco de pacientes para mortalidade hospitalar, constatou-se que apenas o tratamento inadequado com antibióticos foi fator significativo relacionado com a mortalidade (CHEN, 2012). Assim como demonstrado em um estudo realizado por Diener Jr e colaboradores (1996), o qual mostra que a inserção do cateter venoso central na veia jugular interna aumenta o risco de bacteremia relacionada à linha venosa central e, conseqüentemente, ao óbito (DIENER, 1996). O uso de Polimixina B também é considerado por alguns estudos como fator de risco para mortalidade, mesmo após ajuste de potenciais fatores de confusão no modelo multivariado (KVITKO, 2011). No presente estudo, verificou-se a mesma evidência apesar de algumas limitações metodológicas características do tipo de estudo (tamanho da amostra, ausência de comparação entre diferentes formas de administrar a droga e dosagem correta de administração).

Com estes resultados, percebe-se a importância do conhecimento sobre os fatores associados ao prognóstico deste grupo de pacientes a fim de assegurar uma assistência médica.

REFERÊNCIAS

- CHEN, R.; YAN, Z.; FENG, D. Nosocomial bloodstream infection in patients caused by *Staphylococcus aureus*: drug susceptibility, outcome, and risk factors for hospital mortality. *Chin Med J*, v. 125, n. 2, p. 226-229, 2012.
- EVANS, M.E.; FEOLA, D.J.; RAPP, R.P. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother*, v. 33, p. 960-967, 1999.
- FALAGAS, M. E. ; KASIAKOU, S. K. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*, v. 40, p. 1333–1341, 2005.
- GALES, A.C.; JONES, R.N.; SADER, H.S. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *J Antimicrob Chemother*, v. 66, n. 9, p. 2070-2074, 2011.
- GIAMAELLOU, H.; POULAKOU, G. Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections: What are the Treatment Options? *Drugs*, v. 69, n. 14, p. 1879-1901, 2009.
- DIENER, J. R. C.; COUNTINHO, M. S. S. A.; ZOCCOLI, C. M. Infecções relacionadas ao cateter venoso central em terapia intensiva. *Rev Ass Med Brasil*, v. 42, n. 4, p. 205-214, 1996.
- JAIN, R.; DANZIGER, L. H. Multidrug-resistant Acinetobacter infections: an emerging challenge to clinicians. *Ann Pharmacother*, v. 38, p. 1449-1459, 2004.
- JIAN, L.; CRAIG, R. R.; ROGER, L. N.; ROXANNE, J. Heteroresistance to Colistin in Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 50, n. 9, p. 2946–2950, 2006.
- JONES, R. N. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. *Am J Med*, v. 100 p. 3S-12S, 1996.
- KATZ, E.; DEMAIN, A. L. The peptide antibiotics of Bacillus: chemistry, biogenesis and possible functions. *Bacteriol Rev*, v. 41, p. 449–474, 1997.
- KVITKO, C. H.; RIGATTO, M. H.; MORO, A. L.; ZAVASCKI, A. P. Polymyxin B versus other antimicrobials for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*, v. 66, n. 1, p. 175-179, 2011.
- LIVERMORE, D. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother*. v. 64, Suppl. 1, p. i29–i36, 2009.
- MCCABE, W. R.; JACKSON, G. G. Gram-negative bacteremia. I Etiology and ecology. *Arch Int Med*, v. 110, p. 847–855, 1962.

- MICHAEL, S.; NIEDERMAN, M. D.; DONALD, E.; CRAVEN, M. D. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 171, n. 4, p. 338-416, 2005.
- MUNOZ-PRICE, L. S.; WEINSTEIN, R. A. Acinetobacter infection. *N Engl J Med*, v. 358, n. 12, p. 1271-1281, 2008.
- NORDMANN, P.; NAAS, T.; FORTINEAU, N.; POIREL, L. Superbugs in the coming new decade; multidrug resistance and prospects for treatment of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* And *Pseudomonas aeruginosa* in 2010. *Curr Opin Microbiol*, v. 10, n. 5, p. 436-340, 2007.
- SADER, H.S. Resistência bacteriana a antimicrobianos. In: VERONESI, RF. *Tratado de infectologia*. 3 ed São Paulo: Ed Atheneu; 2005, p. 89.
- SALIVE, M. E.; WALLACE, R. B.; OSTFELD, A. M. Risk Factors for Septicemia-Associated Mortality in Older Adults. *Public health reports*, v. 108, n. 4, p. 447-453, 1993.
- STORM, D. R.; ROSENTHAL, K. S.; SWANSON, P. E. Polymyxin and related peptide antibiotics. *Annu Ver Biochem*, v. 46, p.723-763, 1977.
- TALBOT, G. H.; BRADLEY, J.; EDWARDS, J. E.; GILBERT, D.; SHELD, M.; BARTLETT, J. G. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the antimicrobial Availability task force of the infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, v. 42, n. 5, p. 657-669, 2006.
- ZAVASCKI, A. P.; BARTH, A. L.; GONÇALVES, A. L.; MORO, A. L.; FERNANDES, J. F.; MARTINS, A. F.; RAMOS, F.; GOLDANI, L. Z. The influence of metallo-beta-lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Antimicrob Chemother*, v. 58, p. 387-392, 2006.
- ZAVASCKI, A. P.; CARVALHAES, C. G.; PICAPO, R. C.; GALES, A. C. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*, v. 8, n. 1, p. 71-93, 2010.
- ZAVASCKI, A. P.; GOLDANI, L. Z.; LI, J.; NATION, R. L. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother*, v. 60, p. 1206-1215, 2007.