

Impacto da dose de Polimixina B na Mortalidade de Pacientes em Terapia de Substituição Renal (TSR)

T. G. Kremer¹, A. P. Zavascki²

¹FAMED da UFRGS; ²Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução

- Polimixinas têm sido amplamente prescritas em infecções por Gram negativos multirresistentes.⁽¹⁻³⁾
- Ajuste de dose não é necessário para pacientes com disfunção renal⁽⁴⁾ e estudo recente sugere que a dose de polimixina B não deve ser ajustada em pacientes em TSR, e uma dose adicional pode ser necessária.⁽³⁾
- Doses diárias mais elevadas de Polimixina B tendem a ser associadas a melhores desfechos de acordo com estudos, apesar do maior risco de nefrotoxicidade.^(5,6)
- O efeito da dose no desfecho clínico de pacientes em TSR ainda não foi avaliado.

Objetivos

Avaliar o impacto da dose de polimixina B na mortalidade em 30 dias de pacientes em terapia de substituição renal (TSR)

Métodos

Delineamento: Estudo de coorte prospectivo multicêntrico de 1 de fevereiro de 2013 a 31 de janeiro de 2014 em três hospitais terciários de Porto Alegre.

Pacientes:

- Critérios de inclusão: pacientes ≥ 18 anos de idade em TRS tratados com polimixina B IV por ≥ 48 h.
- Critérios de exclusão: pacientes que morreram nas 48h iniciais do tratamento com polimixina B ou pacientes que não preencheram critérios para infecção clínica (presença de sepse).

Desfecho principal: Mortalidade em 30 dias.

Análises estatísticas: As informações foram analisadas por meio do SPSS, versão 18.0. Os dados potencialmente associadas à mortalidade em 30 dias foram avaliados em análise bivariada e aquelas com $P < 0,2$ foram incluídas em um modelo de regressão de Cox.

Resultados

- 88 pacientes foram incluídos
 - Idade média de $56,0 \pm 16,4$ anos;
 - 53,4% eram do sexo masculino;
 - Peso médio de $70,8 \pm 16,7$ kg e IMC de $25,8 \pm 6,3$;
 - 61,4% receberam hemodiálise intermitente (HDI) e 38,6% hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD).
- Dose média diária de polimixina B por mg/kg foi $2,3 \pm 0,6$ e adose diária proporcional média foi 150mg (IQR, 150-170).
- Mortalidade em 30 dias foi de 51,1% (45 pacientes):
 - 64,7% (22/34) nos pacientes em CVVHD;
 - 42,6% (23/54) nos pacientes em HDI.
- Mortalidade de acordo com dose diária média ($p=0,85$):
 - 100% nos pacientes que receberam < 100 mg;
 - 58,8% com dose 100-149mg e 54,7% entre 150-199mg;
 - 29,4% naqueles que receberam ≥ 200 mg de polimixina B.
- Na análise bivariada:
 - Maior score Charlson ($P=0,05$), ventilação mecânica ($P=0,06$), transplante renal prévio ($P=0,08$), diálise contínua ($P=0,07$) e HIV positivo ($P=0,18$) foram potencialmente associados com maior risco de mortalidade em 30 dias.
 - Mortalidade em 30 dias: 29,4% (> 200 mg/dia), 56,3% (< 200 mg/dia), $P=0,085$.

- A análise bivariada de fatores de risco potencialmente associados à mortalidade em 30 dias são mostrados na **Tabela 1**.
 - Não houve associação significativa com a dose em mg/kg e mortalidade.

TABELA 1

Variáveis	Mortalidade em 30 dias	Não sobreviventes (n=45)	Sobreviventes (n=43)	P
Gênero masculino		24 (53.3)	23 (53.5)	0.99
Idade, anos		54.3 ± 16.3	57.7 ± 16.5	0.33
Peso, kg		70.1 ± 17.7	71.6 ± 15.8	0.69
IMC		25.9 ± 7.4	25.8 ± 5.1	0.94
APACHE II início da Polimixina B		21.8 ± 7.9	18.4 ± 6.5	0.03
Escore Charlson		4 (2-6)	2 (2-4)	0.049
Tipo de diálise: CVVHD		22 (48.9)	12 (27.9)	0.07
Infecção polimicrobiana		12 (26.7)	6 (14.0)	0.23
Droga vasoativa		21 (46.7)	20 (46.5)	0.99
Internação em UTI		35 (77.8)	29 (67.4)	0.40
Ventilação mecânica		30 (66.7)	19 (44.2)	0.06
Sítio da infecção				0.22
Trato respiratório superior		24 (53.3)	20 (46.5)	
Trato urinário		4 (8.9)	10 (23.3)	
Corrente sanguínea (primária)		3 (6.7)	0	
Intra-abdominal		5 (11.1)	4 (9.3)	
Pele e tecido mole		1 (2.2)	1 (2.3)	
Outros		0	2 (4.7)	
Sepse sem sítio primário definido		8 (17.8)	6 (14.0)	
Presença de bacteremia		9 (20.0)	5 (11.6)	0.43
Etiologia				0.03
<i>Acinetobacter baumannii</i>		12 (26.7)	18 (41.9)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		9 (20.0)	1 (2.3)	
Enterobacteriaceae ^d		4 (8.9)	8 (18.6)	
Desconhecido ^e		20 (44.4)	16 (37.2)	
Polimixina B dose, mg/kg/day		2.3 ± 0.6	2.4 ± 0.6	0.54
Polimixina B dose ≥ 2.5 mg/kg/day		19 (42.2)	19 (44.2)	0.99
Polimixina dose diária média, mg		150 (150-150)	150 (150-200)	0.04
Polimixina dose diária média ≥ 200 mg		5 (11.1)	12 (27.9)	0.09
Terapia Combinada		23 (51.1)	28 (65.1)	0.27

- A análise multivariada é mostrada na **Tabela 2**:
 - Dose de polimixina B ≥ 200 mg foi associada com menor mortalidade em 30 dias (HR, 0.35; 95% CI, 0.14-0.91, $P=0.031$);
 - Maior score Charlson ($P=0.031$), CVVHD ($P=0.046$), score APACHE II ($P=0.036$) e infecção por *Pseudomonas aeruginosa* ($P=0.002$) foram fatores de risco independentes para mortalidade.

TABELA 2

Variável	Modelo 1		Modelo 2	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Polimixina B dose diária média ≥ 200 mg	0.35 (0.14-0.91)	0.031	0.34 (0.13-0.86)	0.027
CVVHD	1.84 (1.01-3.35)	0.046	1.86 (1.02-3.39)	0.043
Escore Charlson	1.16 (1.01-1.34)	0.031	1.17 (1.02-1.34)	0.027
APACHE II no início da Polimixina B	1.04 (1.00-1.09)	0.036	1.05 (1.00-1.09)	0.034
Infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.42 (1.56-7.47)	0.002	3.44 (1.57-7.55)	0.002
Peso	-	-	1.01 (0.98-1.03)	0.618

Conclusão

- Este foi o primeiro estudo clínico a mostrar que doses mais elevadas (não ajustadas) de polimixina B foram associadas à menor mortalidade no tratamento de pacientes em TSR.
- A dose diária total ≥ 200 mg está significativamente associada a uma menor mortalidade em 30 dias em pacientes em TSR. O efeito da dose na mortalidade independe do tipo de diálise.
- Esses achados corroboram os dados farmacocinéticos que indicam que doses de polimixina B não devem ser ajustadas nos pacientes em TSR.

Bibliografia:

- 1Kassamali Z et al, Pharmacotherapy 2015
- 2Nation RI et al, Clin Infect Dis 2014.
- 3Zavascki AP, Expert Rev Anti Infect Ther 2014.
- 4Sandri AM et al, Clin Infect Dis 2013.
- 5 Elias LS et al, JAntimicrob Chemother 2010.
- 6 Rigatto MH et al, JAntimicrob Chemother 2015.

Apoio Financeiro:

