

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

José Roberto de Deus Macêdo

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DO USO DE POLIMIXINA B EM SEPSE PULMONAR
POR GERMES GRAM-NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES EM PACIENTES
CRÍTICOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador:
Dr. Francisco de Assis Rocha Neves

Brasília (DF)
2012

José Roberto de Deus Macêdo

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DO USO DE POLIMIXINA B EM SEPSE PULMONAR
POR GERMES GRAM-NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES EM PACIENTES
CRÍTICOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 09 de Agosto de 2012.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Francisco de Assis Rocha Neves – (presidente)
Universidade de Brasília (UNB)

Dr Aloízio da Costa e Silva
Universidade de Brasília (UNB)

Dr Fabio Ferreira Amorim
Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)

Dedico esse trabalho a,

Deus, fonte inesgotável de esperança e fé, sentimentos tão necessários ao nosso exercício de vida.

Minhas mãe e irmã Maria, pessoas mais nobres e dignas que conheci em vida.

Minha esposa Silvia, pelo carinho, companheirismo e paciência sempre renovados.

Minhas filhas Ana Clara, Ingrid e Isabela, que me tornaram mais humano e mais feliz.

Meu orientador Dr. Francisco Neves, pelo talento em ser, sem esmorecer aqueles que o admiram e o têm como exemplo.

*“A arte da vida consiste em fazer da
vida uma obra de arte”
Mahatma Gandhi*

AGRADECIMENTOS

Pela autorização de realizar a pesquisa em três UTIs de diferentes hospitais, agradeço à:

Diretoria do Hospital Alvorada Brasília, atualmente representada pelo Dr Marcelo Caio de Souza Reis;

Diretoria do Hospital Alvorada Taguatinga, atualmente representada pelo Dr Celso do Amaral Mello Neto;

Diretoria do Hospital Dr Juscelino Kubitschek, atualmente representada pelos Drs. Frederico Costa, Douglas N. Oliveira e Rejane Luzia Mariotto.

Pela disponibilização de tempo para investigação e investimento em pesquisa, agradeço à:

Secretaria de Saúde do Distrito Federal, especialmente à Diretoria do Hospital Regional de Sobradinho, atualmente representada pela Dra Joana D'Arc da Silva.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Definição de Sepses -----	13
Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos de vasodilatação na sepses -----	21
Figura 3. Representação da molécula da polimixina B -----	36
Figura 4. Diagrama de fluxo dos pacientes envolvidos no estudo -----	45
Figura 5. Curva cumulativa de IRA – PoliB vs controle -----	48
Figura 6. Curva de sobrevida – PoliB vs controle -----	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Definição de SRIS -----	14
Tabela 2. Escore SOFA -----	27
Tabela 3. Cronologia de descoberta dos antibióticos -----	31
Tabela 4. Características clínicas e demográficas das populações estudadas -----	46
Tabela 5. Perfil microbiológico -----	47
Tabela 6. Incidência de IRA e mortalidade -----	47
Tabela 7. Análise Univariada - desfecho IRA -----	50
Tabela 8. Análise Univariada - desfecho Óbito -----	51
Tabela 9. Análise Multivariada -----	53

LISTA DE SIGLAS

ADP – adenosina difosfato

ATP – adenosina trifosfato

Creat – nível sérico de creatinina

DMO – Disfunção de Múltiplos Órgãos

DO₂ – Oferta celular de oxigênio

FAD – flavina adenina dinucleotídeo

IC – intervalo de confiança

IRA – injúria renal aguda

LBP – proteína ligadora do LPS (*LPS binding protein*)

LPS – endotoxina de lipopolissacarídeo de parede celular de bactérias gram-negativo.

NAD - nicotinamida adenina dinucleotídeo

OR – odds ratio

O₂ - oxigênio

PARP - enzima poli(ADP-ribose) polimerase (ou sintase)

Pipe/Tazo – piperacilina/tazobactam

PoliB – polimixina B

PoliE – polimixina E (colestina)

SDMO – Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos

SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment

SvcO₂ – Saturação venosa central de O₂

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VM – Ventilação mecânica

VO₂ – Captação celular de oxigênio

Macêdo, JRD. *Safety and Efficacy of the Use of Polymyxin B in Pulmonary Sepsis by multiresistant Gram-Negative Germs in Critical Patients* (Dissertation). Faculty of Health Sciences. Brasília University. DF (Brazil). Aug 2012.

The emergence of serious infections caused by multidrug-resistant (MDR) gram-negative bacteria is a great concern across hospitals worldwide, especially in intensive care units (ICU). This situation has reinstated the use of polymyxins, an old class of cationic, cyclic polypeptide antibiotics, with activity against selected gram-negative bacteria, including *Acinetobacter* and *Pseudomonas* species. Older clinical reports suggested a high rate of nephrotoxicity associated with polymyxins. However, polymyxin induced renal injury is still controversial, since some recent studies have shown less toxicity than previously reported. The aim of this study was to evaluate the effectiveness and nephrotoxicity of intravenously administered polymyxin B (PolyB) compared with a piperacillin/tazobactam (Pipe/Tazo) treatment (control). We performed an observational prospective cohort study, enrolling critically ill patients with nosocomial pneumonia who received treatment against gram-negative bacteria. A total of 100 patients were enrolled: 50 were treated with PolyB and 50 with Pipe/Tazo. We excluded patients with previous serum creatinine ≥ 2 mg/dL, in dialysis, in use of amikacin, vancomycin or amphotericin, or those with serum creatinine that increases ≥ 2 fold in less than 72h after antibiotic initiation. The patients were followed during 14 days after the last day of drug infusion. Acute Kidney Injury (AKI) was defined as a serum creatinine value ≥ 2 mg/dL, an increase $\geq 100\%$ of the baseline creatinine level, or dialysis after antibiotic therapy initiation. A level of significance of 0.05 ($\alpha=5\%$) was adopted. There were no difference between PolyB and PipeTazo groups considering age, gender, Apache II score and initial Sofa score. The mean time of treatment was 9,22 (3 to 14) days of PolyB vs 9,12 (4 to 14) days of Pipe/Tazo, $p=0,814$. The incidence of AKI was 18% (9 patients), equal in both groups (log-rank, $p=0,998$). Mortality rate were lightly diminished in PolyB group - 11 (22%) vs 12 (24%) patients in control (log-rank, $p=0,767$). Using multivariate logistic regression, the prognostic factors independently associated with AKI development were: age (OR=1,05 (CI 95% 1,01 - 1,10), $p=0,021$), Apache II score (OR=1,12 (CI 95% 0,95-1,32), $p=0,018$), and final SOFA score (OR=1,66 (CI 95% 1,20-2,30), $p=0,002$). With respect to mortality, removed the final Sofa, the only prognostic factor independently associated was AKI (OR=4,62 (CI 95% 1,46-14,63), $p=0,009$). Polymyxin B is an effective and safe alternative to infectious in ICU due to MDR gram-negative bacteria. The incidence of AKI in patients using Polymyxin B is related predominantly to sepsis and syndrome of multiple organ dysfunction. Indeed, further evaluation of its efficacy and safety in larger numbers of patients and prospective studies is required.

Descriptors: polymyxin B; acute kidney injury; sepsis.

Macêdo, JRD. *Segurança e Eficácia do uso de Polimixina B em Sepse Pulmonar por Germes Gram-Negativos Multirresistentes em Pacientes Críticos* (Dissertação). Faculdade de Ciências da Saúde. UNB – Universidade de Brasília – DF (Brasil). Ag 2012.

A emergência de infecções graves causadas por bactérias gram-negativas multi-resistentes (MR) é uma grande preocupação em hospitais de todo o mundo, especialmente em unidades de terapia intensiva (UTI). Esta situação restabeleceu o uso das polimixinas, uma antiga classe de antibióticos catiônicos, polipeptídeo-cíclicos, com atividade contra bactérias gram-negativas selecionadas, incluindo espécies de *Acinetobacter* e *Pseudomonas*. Relatos clínicos antigos sugeriam uma alta taxa de nefrotoxicidade associada com polimixinas. Entretanto, injúria renal aguda induzida pela polimixina é ainda controversa, desde recentes estudos que tem mostrado menos toxicidade que o previamente relatado. O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia e nefrotoxicidade da administração endovenosa da polimixina B (PoliB), comparada com o tratamento (controle) com piperacilina/tazobactam (Pipe/Tazo). Realizamos um estudo observacional tipo coorte prospectiva, envolvendo pacientes críticos com pneumonia nosocomial que receberam tratamento contra bactérias gram-negativas. Um total de 100 pacientes foram envolvidos: 50 tratados com PoliB e 50 com Pipe/Tazo. Excluímos pacientes com creatinina sérica prévia ≥ 2 mg/dl, em diálise, em uso de amicacina, vancomicina ou anfotericina, e aqueles com aumento de creatinina sérica ≥ 2 vezes em menos de 72h após início antibiótico. Os pacientes foram seguidos por 14 dias após o último dia de infusão da droga. Injúria Renal Aguda (IRA) foi definida como creatinina sérica ≥ 2 mg/dl, aumento $\geq 100\%$ da creatinina sérica basal ou diálise após início antibiótico. O nível de significância adotado foi 0,05 (alfa=5%). Não houve diferença entre os grupos PoliB e Pipe/Tazo, considerando idade, gênero, Apache II score e Sofa score inicial. O tempo médio de tratamento foi 9,22 (3 to 14) dias de PoliB vs 9,12 (4 to 14) dias de Pipe/Tazo, $p=0,814$. A incidência de IRA foi de 18% (9 pacientes), igual nos dois grupos (log-rank, $p=0,998$). A taxa de mortalidade foi levemente diminuída no grupo PoliB - 11 (22%) vs 12 (24%) pacientes no controle (log-rank, $p=0,767$). Usando regressão logística multivariada, os fatores prognóstico independentemente associados com o desenvolvimento de IRA foram: idade [OR=1,05 (CI 95% 1,01 - 1,10), $p=0,021$], Apache II score [OR=1,12 (CI 95% 0,95-1,32), $p=0,018$], e score Sofa final [OR=1,66 (CI 95% 1,20-2,30), $p=0,002$]. Em relação a mortalidade, o único fator prognóstico identificado foi a IRA [OR=4,62 (CI 95% 1,46-14,63), $p=0,009$]. A Polimixina B é uma alternativa segura e eficaz para infecções em UTI devido bactérias gram-negativas. A incidência de IRA em pacientes em uso de polimixina B está relacionada predominantemente a sepse e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. De fato, são necessárias mais avaliações sobre sua segurança e eficácia em estudos prospectivos com maior número de pacientes.

Palavras-chave: polimixina B; injúria renal aguda; sepse.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO -----	12
	1.1 Sepses	12
	1.2 Disfunção de Múltiplos Órgãos	17
	1.3 Antibioticoterapia e Multirresistência	30
	1.4 Polimixinas	35
2	OBJETIVO -----	41
3	METODOLOGIA -----	42
4	RESULTADOS -----	45
5	DISCUSSÃO -----	54
6	SUMÁRIO -----	60
7	CONCLUSÃO -----	61
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	62
9	ANEXO -----	72

1 INTRODUÇÃO

Desafio clínico crescente em todo o mundo, sobretudo nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), o aumento nas duas últimas décadas da prevalência de sepse por e outros bastonetes gram-negativos multi-resistentes – *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* – somada à escassez de opções eficientes de drogas antibióticas contra essas cepas, fizeram ressurgir o uso das polimixinas, em muitos casos como a última linha de defesa (1-7). O aumento de utilização dessa classe de antimicrobianos se contrapõe à carência de conhecimento sobre sua farmacologia e a resultados contraditórios a cerca de sua toxicidade.

1.1 SEPSE

Apesar dos recentes avanços tecnológicos, sepse e suas manifestações mais graves (choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos) representam a principal causa de morte nas UTIs não-coronarianas. Estima-se, em todo mundo, cerca de 18 milhões de casos de sepse grave anualmente, sendo em torno de 750.000 nos EUA. É a décima causa mais freqüente de morte nos Estados Unidos, resultando em 200.000 mortes/ano. Estima-se que dentre os pacientes internados em UTI, cerca de 20 a 25% apresentarão sepse grave ou choque séptico em algum momento da internação, com mortalidade hospitalar variando entre 30 a 60% (93). No Brasil apesar da escassez de dados oficiais sobre prevalência, a partir do estudo Sepse Brasil observou-se que 16,7% dos pacientes internados em UTIs têm sepse com letalidade média de 46,6%, sendo que para a sepse grave 34,4% e para o choque séptico 65,3%. Ademais, constatou-se mortalidade maior nos homens por sepse nas UTIs brasileiras (57,7% vs 44,3%) (69).

Os termos infecção e sepse, embora utilizados de forma independente, implicam em complexa relação de causa e efeito. Infecção está relacionada à presença de agente agressor (bactérias, vírus, fungos, protozoários ou parasitas), em localização específica (tecido, fluido corporal ou cavidade), normalmente estéril.

Enquanto, o termo sepse refere-se às conseqüentes manifestações sistêmicas no hospedeiro, ou seja, a reação inflamatória desencadeada frente à infecção grave.

A definição dessa síndrome vem sendo objeto de veementes discussões desde a reunião de consenso das sociedades americanas do Tórax e de Terapia Intensiva (64) ocorrida em 1991, fundamental para uniformização de conceitos e análise comparativa dos vários estudos epidemiológicos. Considerando que a sepse pode apresentar-se em distintas situações clínicas dentro de um espectro evolutivo de gravidade da mesma condição fisiopatológica, a referida reunião de consenso estabeleceu o conceito de sepse como resposta inflamatória sistêmica decorrente de processo infeccioso comprovado. Logo, consideramos que todo quadro de sepse trata-se de processo infeccioso, mas nem toda infecção cursa com sepse (Figura 1).

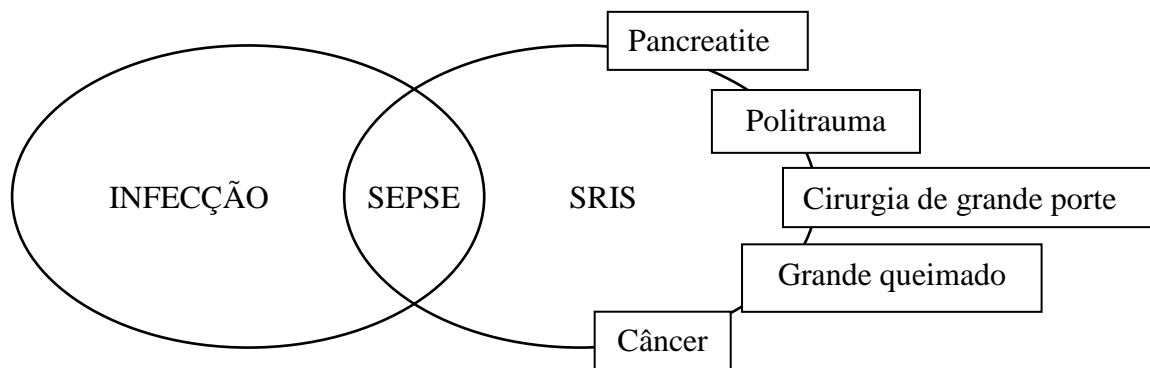


Figura 1 Definição de Sepse: presença de SRIS (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica) no contexto de infecção com agente etiológico isolado ou não. A SRIS pode ocorrer em outras situações, que por sua vez, também podem complicar com infecção e sepse, somando-se etiologias inflamatórias, agravando o quadro clínico e elevando a morbi-mortalidade.

A presença do conjunto de manifestações clínico-laboratoriais da SIRS (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica), ficou definida como a presença ao menos 2 dos critérios descritos abaixo (Tabela 1) (64).

Tabela 1 - Definição de SRIS (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica): presença de 2 ou mais dos seguintes critérios

Parâmetro	Critério
Temperatura corporal	>38°C ou <36°C
Frequência cardíaca	> 90 bpm
Frequência respiratória	> 20 ipm ou PaCO ₂ <32 mmHg
Leucócitos	>12.000, <4.000 ou >10% formas jovens

PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono dissolvido no sangue arterial.

Ainda, a sepse pode se apresentar em duas diferentes situações conforme sua gravidade e obviamente, pior prognóstico: sepse grave, quando associada a manifestações de hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica - como acidose láctica, oligúria, alteração do nível de consciência ou hipotensão arterial com pressão sistólica abaixo de 90 mmHg, responsiva a volume (sem a necessidade de agentes vasopressores); e o choque séptico nas situações em que a hipotensão ou hipoperfusão induzida pela sepse apresenta-se refratária à reanimação volêmica adequada, exigindo a infusão de agentes vasopressores. Diante dessa nova proposta conceitual, o termo septicemia foi abandonado, embora ainda seja encontrado na literatura médica.

Não obstante tenha utilizado a definição de septicemia, dados do Centers for Disease Control (CDC) de 1990 apontaram para 450.000 casos de sepse por ano nos Estados Unidos com mais de 100.000 mortes (78). Dados mais recentes sobre incidência de sepse nos Estados Unidos são oriundos de um novo relatório do CDC (79) e de um grande estudo epidemiológico conduzido por Angus e cols (26). O relatório do CDC referente ao ano de 2000 apontou a sepse como a 10^a causa de morte, sendo responsável por 1,3% das mortes naquele ano. No estudo de Angus, os autores estimaram em 750.000 novos casos, a cada ano, com taxa de mortalidade entre 35 e 50%, o que representaria 200 a 300.000 mortes por sepse grave e choque séptico. O estudo de Angus (26) foi baseado em análise retrospectiva de 6.621.559 admissões hospitalares em 07 estados americanos (aproximadamente 25% da população). Os autores utilizaram a classificação do CID-9 para identificar pacientes com sepse e disfunção orgânica, verificando posteriormente se os mesmos pacientes preenchiam os critérios da reunião de consenso das sociedades americanas do tórax e de terapia intensiva. Nessa amostra populacional, os autores identificaram 192.980 casos de sepse grave

durante o ano de 1995. Após ajustes para idade e sexo, poder-se-ia afirmar que incidência anual de sepse grave naquele país é de 3,0 casos por 1000 habitantes ou 2,6 casos por 100 altas hospitalares. Outro dado interessante desse estudo é o fato de cerca de 55% dos pacientes com sepse grave apresentarem alguma comorbidade. Metade dos pacientes com sepse grave identificados recebeu, em algum momento de suas hospitalizações, cuidados intensivos. A taxa de mortalidade global foi de 28,6% e apresentava relação quase linear com a idade (10% em crianças e 38,4% nos adultos ≥ 85 anos). Os autores destacaram ainda os custos relacionados ao paciente com sepse grave. Cerca de 22.000 dólares eram gastos por paciente, sendo que os não-sobreviventes despendiam maiores recursos, em torno de 26.000 dólares. Pacientes internados em terapia intensiva alcançavam cifras superiores - cerca de 30.000 dólares. Por fim, houve uma alarmante projeção. Assumindo um crescimento anual de casos por ano de 1,5%, chegaríamos naquele país, a 934.000 novos casos em 2010 e de 1.110.000 casos no ano de 2020.

Um estudo merece destaque por avaliar a influência da sepse na sobrevida a longo prazo, diferente da maioria dos estudos que procuram identificar a taxa de mortalidade intra-hospitalar ou no primeiro mês de acompanhamento. Quartin e colaboradores (71) utilizaram os pacientes do VACSSS (Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group) (72), que foram randomizados para altas doses de corticóide ou placebo. A população estudada envolveu 1.505 pacientes sépticos e foi acompanhada até 08 anos após a internação, ou até o óbito. Desses, 675 (45%) apresentaram quadro compatível com sepse grave, e 224 (15%) apresentaram critérios de choque séptico. Somente 44% dos pacientes com choque séptico sobreviveram após 1 ano de acompanhamento. Quando toda a população de pacientes sépticos foi avaliada ao final de dois anos, apenas 30% dos pacientes sobreviveram. Após 5 anos, somente os sobreviventes de sepse não complicada apresentavam risco elevado de morte comparados com a população-controle. É digno de nota que todos os pacientes com choque séptico já haviam falecido antes de 5 anos de acompanhamento. Após 8 anos, 1.229 dos 1.505 pacientes sépticos tinham falecido. Outro achado foi a maior prevalência de comorbidades na população séptica. Esse estudo demonstrou que a sepse é fator independente de óbito a longo prazo, ao parear os pacientes sépticos portadores de comorbidades com os pacientes-controle portadores das mesmas comorbidades.

Destacamos o estudo epidemiológico latino-americano de Leon-Rosales e cols (2000) (77), no qual envolveram 254 UTIs mexicanas para viabilizar estudo transversal de uma dia de prevalência de infecção em UTI. Um total de 895 pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 521 (58,2%) estavam infectados. O estudo não classificou os pacientes de acordo com o consenso (64), portanto não relata a taxa de prevalência de sepse grave e choque séptico. A taxa de mortalidade para os pacientes com infecção adquirida na UTI foi de 2,5% com tempo de acompanhamento máximo de 6 semanas. A mortalidade global da população estudada ficou em 22,5%.

No Brasil, três estudos merecem destaque: o BASES (2004), o Sepse Brasil (2006) e o COSTS (2008). O Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES) (70) trata-se de resultados preliminares de coorte prospectiva de 8 meses em 5 diferentes UTIs mistas, público e privadas de 2 regiões brasileiras (sul e sudeste). Nesse período, foram acompanhadas 1383 admissões, das quais foram selecionados 415 (24,5%) pacientes com sepse. A mortalidade global em 28 dias observada foi de 21,8%. A taxa de mortalidade entre os pacientes com SRIS, sepse, sepse severa e choque séptico foi respectivamente de 24,3%, 34,7%, 47,3% e 52,2%. Os pacientes com SRIS não-séptica apresentaram mortalidade de 11,3%.

O segundo (Sepse Brasil) (69), coorte mais robusta, envolveu 75 UTIs de 65 hospitais de todo país, incluindo 3128 pacientes internados no mês de setembro de 2003. Foram identificados 521 (16,7%) com sepse, idade média de 61,7 anos e mortalidade global em 28 dias foi de 46,6%. A mortalidade por sepse, sepse grave e choque séptico foi respectivamente de 16,7%, 34,4% e 65,3%. Outro achado muito relevante foi a maior prevalência dos bacilos gram negativos (40,1%). Os cocos gram positivos foram identificados em 32,8% dos casos e infecções fúngicas em 5%.

Finalmente, o estudo multicêntrico observacional COSTS (73), único a incluir avaliação de custos, envolveu 21 UTIs brasileiras de hospitais privados e públicos de outubro de 2003 a março de 2004. Identificou nesse período 524 pacientes sépticos, com média de idade de 61,1 anos. A mortalidade global observada foi de 43,8%. A mediana de custo total por tratamento de sepse foi de \$US 9.632,00, enquanto a mediana de custo diário foi de \$US 934,00, sendo significativamente maior em não-sobreviventes. A média de internação foi de 10 dias e a mortalidade foi maior nos hospitais públicos (49,1% vs 36,7%).

1.2 DISFUNÇÃO DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS

A causa mais comum de morte em pacientes com sepse é a disfunção de múltiplos órgãos (DMO), consequente à progressão da doença, caracterizada pela deterioração aguda da função de dois ou mais órgãos. Sua compreensão fisiopatológica permanece um desafio para pesquisas clínicas e de áreas básicas. Do ponto de vista histopatológico, mesmo nos casos fatais de sepse e choque séptico, os achados incluem áreas focais de necrose e apoptose. Interessante o fato de raramente ser observada perda expressiva de parênquima, o que reforça o conceito de perda funcional maior que perda anatômica. Os órgãos habitualmente envolvidos são pulmões, rins, cardiovascular e fígado. Coagulopatia, entendendo por ativação de fatores pró e anti-coagulantes, parece ser o denominador comum de todo o processo microvascular que embasa fisiopatologicamente a DMO. Outro órgão comumente envolvido é o sistema nervoso central, designado como *encefalopatia séptica*, de real prevalência inexata, em função da frequente sedação de pacientes sépticos (74).

Após interação da bactéria (ou outro microrganismo) com a célula do hospedeiro, inicia-se uma série de eventos destinados a debelar o processo infeccioso. Ao se considerar uma infecção por gram negativos, a resposta inflamatória se inicia após a interação do LPS (endotoxina) com a proteína ligadora do LPS (*LBP*, do inglês *LPS binding protein*). Este complexo liga-se ao receptor de membrana do monócito/macrófago denominado CD14. Este receptor (CD14) não possui porção intracelular, tornando impossível a ativação celular. Com a descoberta dos receptores *Toll-like*, pôde-se entender como o complexo LPS-LBP-CD14 ativa a célula. Este receptor *Toll-like* ativa uma série de eventos intracelulares que culmina com a ativação do NF κ B e, por consequência, ativação de genes relacionados à produção de citocinas (80).

Seguindo este processo de interação entre bactéria e células do hospedeiro, ocorre uma coordenada e sistêmica reação inflamatória envolvendo componentes humorais e celulares. Como destacado, as células monocitárias desempenham importante papel inicial ao liberar de forma parácrina e endócrina muitos mediadores inflamatórios, especialmente IL-1, IL-6 e TNF e, na sequência, IL-12, IL-15 e IL-18. Estes mediadores são liberados durante os primeiros (30-90 min) minutos após a

exposição ao LPS e, por sua vez, ativam um segundo nível de moléculas, incluindo outras citocinas, mediadores lipídicos, espécies reativas de oxigênio e moléculas de adesão que promovem a migração de células inflamatórias (polimorfonucleares) para diversos tecidos (80). Um dos processos mais conhecidos e mais participativo no dano tecidual induzido pela resposta inflamatória é a *migração neutrofílica*. Tomando como exemplo a lesão pulmonar, a migração neutrofílica é induzida por quimiocinas, a partir da vasculatura dos pulmões para dentro dos alvéolos, envolvendo a ultrapassagem dos neutrófilos através do endotélio, da matriz intersticial e das junções celulares que unem o epitélio alveolar. Assim, os neutrófilos podem danificar o mecanismo de depuração alveolar e, desta forma, preencher os alvéolos com fluidos em condições caracterizadas como inflamação pulmonar ou lesão pulmonar aguda, comprometendo a troca de gases, sobretudo o oxigênio (menos solúvel que o CO₂) (81).

Outro processo fisiopatológico participe da resposta inflamatória e bastante explorado é a *apoptose* ou “morte celular programada”. Na sepse, a apoptose dos neutrófilos, por exemplo, pode ser desencadeada através de receptores celulares de superfície e pela liberação do citocromo c pela mitocôndria. Esses processos são estreitamente regulados por inibidores de apoptose e caspases. Caspases, por sua vez, possuem ação pró e antiapoptótica e, portanto, intervenções terapêuticas sobre elas alterariam a resposta inflamatória. Neutrófilos são também fonte importante de citocinas pró-inflamatórias, principalmente do fator de necrose tumoral e interleucina-1. Em paralelo, ocorre a expressão de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10, no sentido de modular os efeitos relacionados à ativação neutrofílica. O papel da IL-10 é realmente importante uma vez que dados recentes demonstram que camundongos sépticos, geneticamente incapazes de gerar IL-10, apresentam letalidade maior que os controles (81). Disfunção (ativação) endotelial – vários estudos têm demonstrado como a resposta inflamatória sistêmica leva à disfunção endotelial, incluindo as alterações na adesividade celular, na coagulação e na regulação do tônus vasomotor. Alguns estudos *in vivo*, utilizando técnicas intravital, têm sugerido que a densidade de capilares perfundidos está alterada na sepse, de tal sorte que algumas unidades microvasculares estão hiperperfundidas, possivelmente levando a *shunt*, enquanto que outras unidades estão hipoperfundidas (ou mesmo sem fluxo) devido à presença de agregados de hemácias e/ou leucócitos. Outros estudos, contudo, sugerem que a disfunção

orgânica secundária a sepse pode ocorrer mesmo na ausência de alterações da perfusão microvascular. Ainda se debate a exata participação das alterações perfusionais microcirculatórias, levando diretamente à disfunção de múltiplos órgãos. Embora, hoje se possam visualizar unidades microvasculares sendo hiper e hipoperfundidas, a correlação desses distúrbios de fluxo tecidual com a gênese ou perpetuação da disfunção orgânica vem perdendo força. Vários pesquisadores contestam veementemente que só as anormalidades microcirculatórias sejam responsáveis pelo desarranjo fisiológico celular e estes mesmos autores advogam que a disfunção mitocondrial seja o principal responsável para este distúrbio fisiológico.

O comprometimento da formação de energia e a resultante inadequação do metabolismo celular configuram-se, portanto, entre as noções fisiopatológicas mais relevantes e atuais que procuram elucidar os mecanismos de disfunção celular envolvido no fenômeno de DMO induzida pela sepse, envolvendo tanto oferta e captação, quanto aproveitamento do oxigênio (74).

Do ponto de vista fisiológico, a adenosina trifosfato (ATP) é a fonte energética para a manutenção do metabolismo celular. A energia liberada a partir da reação de hidrólise do ATP, isto é, adenosina difosfato (ADP) + fósforo inorgânico (Pi) + íon hidrogênio (H⁺), é utilizada como fonte energética para vários processos metabólicos, incluindo transporte ativo, em nível de membrana celular, e síntese/degradação proteica. Na maioria das células, a produção de ATP ocorre, primariamente, na mitocôndria, através do processo denominado fosforilação oxidativa. Neste processo, equivalentes redutores, principalmente as formas reduzidas da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) e flavina adenina dinucleotídeo (FADH₂), são oxidadas pela molécula de oxigênio em suas formas oxidadas (i.e., NAD⁺ e FAD, respectivamente). A energia liberada por este processo é utilizada para criar gradiente iônico através da membrana mitocondrial. À medida que os prótons se movimentam neste gradiente, através de um complexo enzimático especializado (F₀F₁ATPase), a energia armazenada neste gradiente, como potencial eletroquímico, é liberada e acoplada para a formação de ATP a partir do ADP, Pi, e H⁺. Os equivalentes redutores, NADH e FADH₂, são gerados a partir do catabolismo de fontes energéticas produzidas durante glicólise anaeróbica, oxidação de gorduras e β -oxidação da acetil-coenzima A, no ciclo do ácido tricarbóxico (Ciclo de Krebs).

O perfeito funcionamento destes aparatos celulares depende invariavelmente da disponibilidade de oxigênio. Contudo, a geração de ATP, em nível mitocondrial, depende de muitos outros fatores, tais como, da disponibilidade de quantidades catalíticas de NADH/NAD⁺, da integridade de vários sistemas enzimáticos que transportam elétrons e da manutenção de gradiente protônico através da membrana mitocondrial. Assim, o metabolismo energético pode ser interrompido ou pela *menor disponibilidade de oxigênio às células* ou por *alteração intrínseca do funcionamento da mitocôndria (disfunção mitocondrial)*.

Diminuição da Disponibilidade de Oxigênio Tecidual - Os mamíferos, incluindo os seres humanos, são organismos aeróbios estritos. Assim, não sobrevivem em regime de falta de oxigênio, além de curto período de tempo. Muito se tem discutido a respeito do papel da diminuição da disponibilidade de oxigênios às células na fisiopatologia da sepse, na ausência de instabilidade hemodinâmica - diminuição da oferta de O₂ (DO₂) por hipotensão e queda do débito cardíaco (74,92). Vários mecanismos contribuem para a queda da tensão de oxigênio em nível tecidual durante o processo séptico, sendo 4 os principais envolvidos na hipóxia tecidual:

- a) hipotensão com queda da perfusão e/ou do débito cardíaco;
- b) redistribuição do fluxo sangüíneo tecidual;
- c) shunt periférico;
- d) trombose difusa na microcirculação.

a) Hipotensão arterial e queda do débito cardíaco com repercussão hemodinâmica (hipoperfusão) – vários modelos experimentais descrevem que, após a infusão de bactérias e/ou LPS na corrente sangüínea, há queda significativa da pressão arterial e do débito cardíaco. A hipotensão arterial é resultado da combinação de vasodilatação periférica e da síndrome de extravasamento vascular (*leak capillary syndrome*) (82). Vale ressaltar que além da hipovolemia, absoluta ou relativa, que contribui para queda do débito cardíaco, existe alteração da função do músculo cardíaco, resultando em depressão miocárdica (83).

Estas alterações hemodinâmicas combinadas induzem importante queda do transporte e da oferta de oxigênio aos tecidos, caracterizando o que se conhece por *hipóxia estagnante*. A descrição clássica de elevado débito cardíaco nos quadros sépticos só ocorre após reposição volêmica, gerando, nestas circunstâncias, um

estado de hiperfluxo. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na intensa vasodilatação periférica são: a) ativação da óxido nítrico sintetase induzida, b) diminuição da atividade do hormônio vasopressina e c) ativação dos canais de K⁺ATP sensíveis na membrana celular do músculo liso vascular. A combinação destes processos promove intensa vasoplegia, responsável pela diminuição do poder vasoconstritor das catecolaminas. O óxido nítrico, ao ativar a guanilato ciclase solúvel, gerando GMPc, causa defosforilação da miosina e, desta forma, vasodilatação. Além disso, síntese de óxido nítrico e acidose metabólica ativam os canais de K⁺ (potássio) na membrana plasmática da célula muscular lisa. Resulta deste processo um estado de hiperpolarização da membrana que impede a ação do cálcio no processo de vasoconstrição mediado por noradrenalina e angiotensina II. Como consequência, além de induzir vasodilatação, o mecanismo contra-regulador que seria a vasoconstrição mediada por essas substâncias está diminuído. Surpreendentemente, os níveis plasmáticos de vasopressina estão baixos, mesmo na presença de hipotensão. Isso se deve à liberação excessiva de vasopressina nas fases iniciais do choque, com posterior depleção (Figura 2) (82).

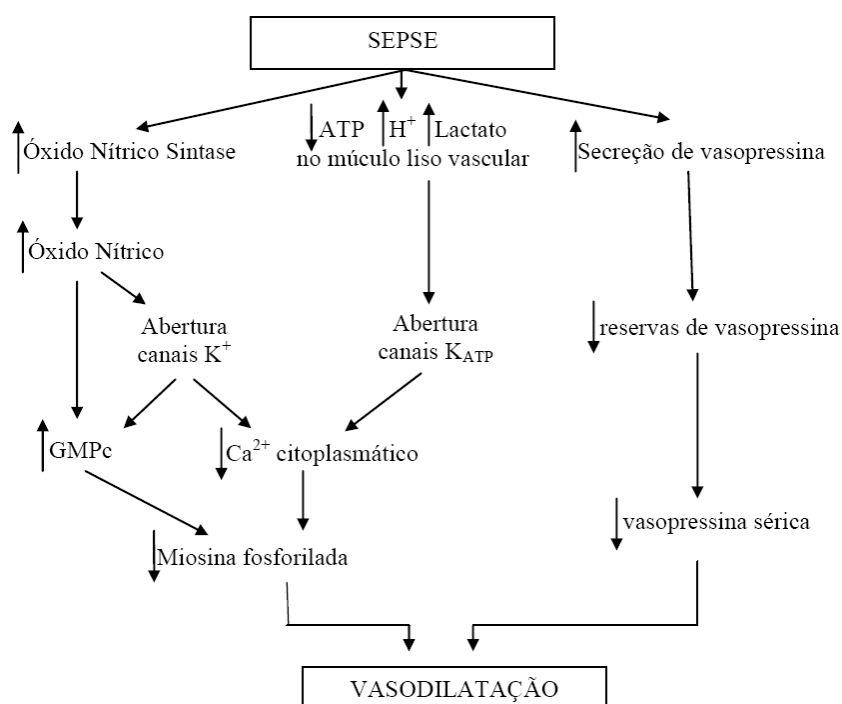


Figura 2 Mecanismos fisiopatológicos de vasodilatação na sepse.

O extravasamento capilar se dá pela ação de substâncias proteolíticas agindo sobre as pontes celulares que unem as células endoteliais. Inúmeras substâncias

são responsáveis por essa quebra nas pontes celulares, incluindo elastase neutrofílica, IL-2, espécies reativas de oxigênio, proteínas do complemento entre outras. Recentes estudos incluem apoptose endotelial como um mecanismo adicional de lesão (84). A síndrome do extravasamento capilar ocorre, em sua forma mais grave, em doenças virais hemorrágicas, em pacientes com câncer tratados com IL-2 e na meningocemia. A intensidade das alterações fisiopatológicas depende da lesão endotelial e do grau de permeabilidade capilar. Essas alterações agravam a hipovolemia observada em pacientes sépticos.

Por fim, depressão miocárdica que tem sido exaustivamente relatada em vários estudos experimentais e clínicos. Caracterizada como perda parcial da função sistólica e com conseqüente diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a depressão miocárdica é o resultado de dois mecanismos fisiopatológicos básicos: a) presença de substâncias depressoras na corrente sanguínea, como TNF e IL-1b e óxido nítrico, o qual, em parte, é secundário à expressão das próprias citocinas; b) miosite com perda de massa miocárdica. Hipoperfusão miocárdica poderia ser um terceiro mecanismo, mas sua participação como mecanismo fisiopatológico importante é improvável em seres humanos com sepse (83).

b) Redistribuição do fluxo sanguíneo tecidual – a distribuição do fluxo sanguíneo é orientada pela demanda metabólica tecidual. Em repouso, a regulação do fluxo sanguíneo ocorre em nível de arteríolas distais, as quais primariamente regulam esse fluxo dentro dos tecidos. Contudo, sabe-se que a vasodilatação de um único nível da árvore arteriolar não pode ser isoladamente responsável pelo aumento do fluxo observado, por exemplo, na hiperemia reacional. Na verdade, a regulação do fluxo sanguíneo ocorre em diversos níveis desde o leito capilar englobando toda a árvore arteriolar incluindo os vasos de resistência. Como mencionado anteriormente, a demanda metabólica direciona o fluxo sanguíneo através, provavelmente, de sensores de oxigênio espalhados pelos tecidos e na parede vascular. À medida que o oxigênio se libera da hemoglobina, uma substância vasodilatadora (nitrosotiol de baixo peso molecular ou mesmo o ATP extracelular) é liberada da hemácia, o qual age diretamente nas arteríolas modulando a oferta de oxigênio tecidual (85). Na sepse, há importantes alterações no tônus vascular e na densidade de capilares abertos proporcional à demanda metabólica. Do ponto de vista de orientação do fluxo, existe uma perda importante da modulação do tônus

vascular, restringindo a capacidade das arteríolas em direcionar o fluxo, principalmente por perda da capacidade de vasoconstrição (ver acima os mecanismos que induzem vasodilatação). Este fenômeno explica, em parte, a observação concomitante de áreas de hipo e de hiperperfusão tecidual. Vários estudos apontam para a presença desta distribuição irregular de fluxo sanguíneo em pacientes com choque séptico e mesmo pela resposta desigual à infusão de catecolaminas (86,87). No entanto, um dos principais impedimentos à utilização de oxigênio ocorre em nível microcirculatório, onde a distribuição espacial dos capilares é absolutamente irregular.

c) Shunt periférico – a passagem de oxigênio do lado arterial para o venoso ocorre de forma fisiológica, mas sempre obedecendo a um norte metabólico. Ou seja, a parcela de oxigênio utilizada respeita as necessidades metabólicas e o restante ganha o leito venoso. Na sepse ocorre perda parcial desse mecanismo promovendo o conhecido shunt tecidual. Em outras palavras, quantidades expressivas de oxigênio que deveriam ser incorporadas à cadeia respiratória não atingem ou não são utilizadas pela mitocôndria. Atualmente, várias técnicas estão disponíveis para se avaliar a microcirculação e a real utilização celular do oxigênio, incluindo técnicas de espectroscopia óptica, como a espectroscopia de absorção para análise da saturação da hemoglobina, a fluorescência para NAD reduzida na avaliação da bioenergética mitocondrial tecidual e fosforescência do paládio-porfirina para análise do PO₂ microvascular. Estudos utilizando videofluorescência para NAD têm demonstrado que existem, no mesmo tecido, áreas de hipóxia permeando áreas de oxigenação tecidual normal. Estas técnicas têm evidenciado distintos gradientes de PO₂ entre a microvasculatura e sangue venoso durante hemorragia e endotoxemia, sendo que o maior gradiente é observado na sepse. A principal hipótese gerada a partir destes dados é que o gradiente se forma pelo surgimento ou agravamento do shunt tecidual ou microcirculatório presente na sepse (88).

d) Trombose difusa na microcirculação – a ativação endotelial secundária à exposição destas células à endotoxina e citocinas inflamatórias, acarreta expressão do fator tecidual na membrana tanto de monócitos circulantes quanto em células endoteliais. A ligação deste fator tecidual ao fator VIIa, desencadeia a cascata de

coagulação responsável, na sepse, pela formação de trombos na microcirculação e, por consequência, diminuição do aporte de oxigênio tecidual. Soma-se a este processo, diminuição da atividade fibrinolítica uma vez que há maior expressão de fatores de inibição da fibrinólise. Vários modelos animais e clínicos corroboram o fato de que microtrombose difusa secundária à ativação endotelial está presente em pacientes sépticos e contribui, sobremaneira, para diminuição da disponibilidade de oxigênio em nível tecidual por isquemia (89).

Disfunção mitocondrial - Mesmo que a disponibilidade de oxigênio não estivesse comprometida, existem várias evidências na literatura que apontam para disfunção mitocondrial como provavelmente o principal mecanismo fisiopatológico da disfunção celular e, por conseguinte, da disfunção orgânica (90). Uma fonte potencial de disfunção mitocondrial deve ser a abertura de um poro inespecífico na membrana mitocondrial. Este poro de transição da permeabilidade mitocondrial (MPTP, do inglês *mitochondrial permeability transition pore*) está, habitualmente, fechado. Contudo, sob certas condições, como períodos de isquemia-reperfusão ou exposição celular a toxinas, os MPTP abrem, levando à dissipação do gradiente protônico mitocondrial ("despolarização mitocondrial"), resultando em comprometimento funcional da organela, ou seja, em bloqueio da síntese de ATP. Embora os MPTP tenham sido descritos muitos anos atrás, os principais avanços no entendimento de seu verdadeiro papel foram feitos somente após a descoberta que concentrações submicromolares de ciclosporina inibem a abertura desses poros. A abertura dos MPTP tem sido implicada em várias formas de disfunção orgânica, incluindo a disfunção hepatocitária secundária à exposição ao fator de necrose tumoral, a lesão miocárdica pósreperfusão, e lesão neuronal induzida por deprivação de glicose ou oxigênio. Estudos experimentais indicam que a abertura dos MPTP pode ser bloqueada por análogos da ciclosporina desprovidos de efeitos imunossupressivos. Mesmo drogas não relacionadas à ciclosporina, como o carvedilol, podem atuar bloqueando a abertura dos MPTP. Bloqueio farmacológico dos MPTP pode, assim, torna-se uma estratégia terapêutica viável para pacientes gravemente enfermos (90).

Outra causa potencial de *hipóxia citopática* (58) (*intrinsic derangement in cellular respiration*) é a ativação da enzima poli(ADP-ribose) polimerase (PARP) – também denominada de poli(ADP-ribose) sintetase. Sob condições normais, PARP

está relativamente inativa nas células. Contudo, a PARP é ativada pela presença de fragmentos de DNA nuclear, os quais podem ser induzidos por vários oxidantes endogenamente gerados, tais como peroxinitrito (ONOO-) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂). O substrato natural para PARP é NAD⁺. Quando ativado, PARP cliva o NAD⁺ em ADP-ribose e nicotinamida. PARP, então, se liga de forma covalente às unidades de ADP-ribose a várias proteínas nucleares, formando um homopolímero ramificado, a poli-ADPribose. Simultaneamente, poli-ADPribose é degradada por várias enzimas nucleares, especialmente a poli-ADPribose glicoidrolase. Assim, a ação combinada da PARP e da poli-ADPribose glicoidrolase torna-se o equivalente bioquímico de uma "NADase." Uma das consequências da ativação da PARP é a depleção dos níveis celulares de NAD e, desta forma, gerar uma "crise energética" celular. Inibição farmacológica da PARP tem sido demonstrada ser benéfica em modelos experimentais de sepse e/ou disfunção de múltiplos órgãos. Atualmente, potentes inibidores da PARP podem representar importante estratégia terapêutica e preventiva para disfunção orgânica em pacientes grave e agudamente enfermos⁹⁰. Outro mecanismo fisiopatológico proposto é a lesão celular pós-isquemia que pode levar à disfunção mitocondrial mesmo após a oxigenação tecidual ter sido restabelecida. Este fenômeno, presente desde a instalação do quadro séptico, se repete a cada instabilidade hemodinâmica e seu posterior tratamento. Por exemplo, a respiração celular de túbulos renais submetidos à hipóxia tecidual está inibida durante a reoxigenação, basicamente pela disfunção do complexo enzimático mitocondrial, denominado, complexo I. Depleção de ATP dentro da mitocôndria pode contribuir para o dano irreversível da organela durante episódios de isquemia tecidual e hipóxia celular. Em consonância com esses achados, manobras farmacológicas para (pelo menos em parte) preservar o conteúdo de ATP durante hipóxia, pode promover a recuperação celular durante reoxigenação. Os dados expostos reforçam o conceito atual que a mitocôndria desempenha papel extremamente importante na fisiologia celular em outros planos que não somente aqueles relacionados à função dessas organelas como produtoras de ATP. Por exemplo, durante hipóxia a mitocôndria tende a "perder" parcialmente as formas reduzidas de oxigênio molecular, bastante conhecidas como "radicais livres", e estes potentes oxidantes podem iniciar a via da transdução de sinais pró-inflamatórios, incluindo a ativação do fator nuclear de transcrição κ (NF κ b), importante na regulação da expressão do fator de necrose tumoral. Alguns autores compartilham a

hipótese da *hipóxia citopática* representar um processo adaptativo de “hibernação” no qual a célula reduz sua demanda de energia o que permite ganho de tempo para reparação orgânica (59).

A introdução do termo Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO) reflete a percepção de disfunção orgânica com amplo espectro de possibilidades clínicas - desde disfunções subclínicas até falência irreversível da função orgânica. Além do que, a identificação e seguimento evolutivo desta síndrome implica importante aspecto prognóstico, visto ser a principal causa de morte para pacientes internados em UTI. A estimativa de sua prevalência varia dependendo da população estudada e dos critérios utilizados para definir a síndrome. Nos Estados Unidos, a prevalência da SDMO é de 15% levando-se em conta todas as admissões na UTI, e é responsável por até 80% das mortes dentro da UTI, e resulta num custo de mais de 100.000 dólares por paciente ou 500.000 dólares por sobrevivente. Uma das grandes discussões a cerca do tema envolve a definição ou os melhores descritores de cada disfunção orgânica.

Em função de sua relevância no tratamento e avaliação prognóstica, vários sistemas têm sido propostos para avaliar disfunção orgânica desde a descrição de Fry e cols (91). Estes modelos conferem pesos diferentes e utilizam distintos descritores para cada disfunção orgânica. Destacamos modelo aceito mundialmente, aplicado em nosso estudo, desenvolvido por Vicent e cols (1996) (14) - o escore *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) – desenhado para acompanhamento “à beira do leito” da evolução da SDMO (síndrome de disfunção de múltiplos órgãos) relacionada à sepse. Utiliza um sistema simplificado que possibilita a monitoração dos sistemas orgânicos diariamente, durante a evolução da doença crítica. Uma característica peculiar deste sistema é que considera a utilização de drogas vasoativas na normalização das variáveis cardiovasculares, traduzindo melhor a situação do paciente. Esse escore avalia quantitativamente o grau de disfunção de vários sistemas ao longo do processo séptico, possibilitando a avaliação de morbidade em pacientes críticos em UTI. De aplicação diária, pontua de 1 a 4 níveis de disfunção relacionadas a seis órgãos e sistemas: neurológico, respiratório, circulatório, hematológico, renal e hepático (Tab. 2). Desde que foi introduzido, tem sido utilizado como preditor de mortalidade, embora não tenha sido desenvolvido para esse objetivo.

Tabela 2 - Escore SOFA (Sepses-related Organ Failure Assessment) - critérios de pontuação

Escore SOFA	Critério	0	1	2	3	4
Respiratório	Relação PaO ₂ /fiO ₂	>400	<400	<300	<200	<100
Coagulação	Plaquetas (x10 ³)	>150	<150	<100	<50	<20
Hepático	Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6-11,9	>12
Cardiovascular	Hipotensão	Não	PAM<70	Dopa ≤5 ou Dobuta	Dopa >5 ou Nora ≤0,1	Dopa >15 ou Nora >0,1
Neurológico	Escala de Coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal	Creat (mg/dl) ou diurese (ml/dia)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou <500	>5 ou <200

PaO₂/fiO₂ = índice de oxigenação – relação entre a pressão parcial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio. Creat = creatinina, Dopa = dopamina, Nora = noradrenalina, Dobuta = dobutamina, PAM = pressão arterial média.

O acúmulo de evidências correlacionando a progressão de disfunções orgânicas com aumento de mortalidade na sepse, e o papel da hipóxia e morte celular programada ou apoptose nesse processo têm impacto na abordagem terapêutica da sepse: a disfunção metabólica hipoxêmica, se não tratada rápida e adequadamente, compromete o desfecho do paciente, mesmo diante da prescrição correta de antibióticos.

Nesse sentido, cabe destaque o trabalho de Rivers e cols (2001) (75), de grande impacto na abordagem dos pacientes sépticos. Selecionaram 263 pacientes com sepse severa ou choque séptico, randomizados e tratados nas primeiras 6 horas na sala de emergência, divididos em dois modelos de intervenção hemodinâmica. O protocolo padrão envolveu 133 pacientes que receberam fluidos venosos e vasopressores guiado por meta de pressão venosa central (PVC), pressão arterial (PAM) e débito urinário. Ou seja, modelo usual de ressuscitação hemodinâmica baseado em variáveis de “macrocirculação”. No outro grupo, com 130 pacientes, além da abordagem padrão, acrescentaram, além dos alvos terapêuticos citados, uma variável de “microcirculação” – a saturação venosa central (SvcO₂). Ou seja, o sangue coletado por cateter venoso central da veia cava superior em sua junção com o átrio direito, que reflete o retorno venoso sistêmico, sendo reconhecido como marcador da relação oferta/consumo sistêmico de oxigênio (DO₂/VO₂). Basicamente, quanto menor a oferta de oxigênio, maior sua extração do leito arterial e, por conseguinte, menor a saturação de oxigênio do retorno venoso. Na subpopulação de pacientes que permaneciam com SvcO₂ baixa (<70%), mesmo

com PVC e PAM adequadas após reposição volêmica com ou sem vasopressores, prosseguia-se a ressuscitação, visando corrigir essa situação de “hipóxia tecidual oculta”. Infundia-se concentrado de hemáceas no caso de hematócrito <30%), e finalmente, no caso de persistência abaixo do limite do marcador metabólico (SvcO₂), infusão de dobutamina – droga ionotrópica utilizada para elevar o débito cardíaco e, conseqüentemente, a oferta de O₂ (DO₂). O resultado mais expressivo foi o impacto na mortalidade hospitalar, favorável ao grupo de abordagem microcirculatória - 30,5% vs 46,5% (p=0,009). Embora, permita observações quanto à sequência de estratégias de ressuscitação, esse estudo deixou incontestes dois aspectos: primeiro, a importância da precocidade de diagnóstico e intervenções terapêuticas; segundo, a necessidade de monitoração de marcadores de microcirculação (lactato, saturação venosa central ou mista, e bicarbonato), pela possibilidade de “choque oculto” - ou seja, grupo de pacientes que, mesmo com as variáveis pressóricas (PAM, PVC) e débito cardíaco nos intervalos de normalidade, permanecem em regime de hipóxia tecidual detectável por marcadores de microcirculação.

Considerando a importância dessa patologia, o Fórum Internacional de Sepsis realizado em Barcelona em 2004 (76), já revisto em 2008 (4) e com nova revisão prevista para ser publicada esse ano (2012), reuniu as maiores autoridades mundiais no assunto, inaugurando a Campanha Internacional de Sobrevivência da Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*). Foi ponderada a abrangência, gravidade, custo e relevância dessa patologia; e definidos *bundles* ou as intervenções clínicas de melhores evidências que aplicadas em conjunto (em “feixe”) são mais eficientes que isoladas. Estabeleceram pacotes de intervenções das primeiras 6h de sepsis (ressuscitação) e das próximas 24h (manejo).

Finalmente, devido sua importância em nosso estudo, vamos ressaltar a disfunção renal da sepsis. Principal causa de injúria renal aguda em pacientes críticos, a sepsis, como anteriormente discutido, representa síndrome de complexa reação inflamatória sistêmica em resposta a infecção, envolvendo ativação endotelial, liberação de mediadores pró e anti-inflamatórios, imunológicos, ativação endócrina e da cascata de coagulação, disfunção mitocondrial, entre outros mecanismos, cuja progressão resulta em disfunção de múltiplos órgãos, da qual a IRA séptica é uma das manifestações. Devido vários trabalhos associar a injúria renal aguda causada pela sepsis com severidade clínica (19,20), piora do

prognóstico e aumento dos custos (10), tornou-se umas das mais temidas complicações nos pacientes críticos.

Acumulam-se evidências correlacionando IRA e piora da morbi-mortalidade de pacientes críticos internados por infecção e sepse, o que reforça a importância do cuidado em evitar e diagnosticar a disfunção renal. Complicação multifatorial, ocorre em 20% dos pacientes com sepse severa e 50% dos pacientes em choque séptico. A combinação de sepse e IRA está associada à taxa de mortalidade de 70% versus 45% observada na IRA isolada (4,11,12,18,19,26).

Em função dos avanços discutidos no entendimento da fisiopatologia das disfunções orgânicas da sepse, os estudos mais recentes descrevem a injúria renal aguda séptica e não-séptica como patologias diferentes (18,20,21,22,61). Ao contrário do antigo e questionável modelo de isquemia renal e necrose tubular aguda por baixo fluxo durante o choque séptico, apontam o modelo de *hipóxia citopática* e apoptose celular como principal fator causal da injúria renal aguda séptica.

Vários trabalhos têm progressivamente vinculado a IRA séptica a apoptose – processo de morte celular programada, dependente de energia, que controla o tamanho dos tecidos, número de células e protege o organismo contra células cancerígenas, que descontrolado e demasiado, danifica tecidos e sistemas. As vias de ativação que conduzem a morte celular são controladas por uma família de proteases de cisteína chamadas caspases (29,56). Difere absolutamente da necrose celular, baseada no colapso energético por esgotamento de ATP, mecanismo predominante nas lesões renais isquêmicas (18,20,21,22,61).

Jo e cols (2002) (62) demonstraram que na sepse por Gram negativos, o lipopolissacarídeo (LPS) da parede celular bacteriana (endotoxina) pode causar diretamente a apoptose de células tubulares mediado pela via do Fas e da Caspase, sendo descrito o aumento do Fas solúvel nos pacientes sépticos. Modelos experimentais relacionam IRA com o aumento da ativação da Caspase (60). Ainda, LPS pode agir diretamente nas células renais, como os podócitos e epitélio tubular, estimulando a síntese de mediadores inflamatórios.

Lerolle e cols (2010) (57) compararam biópsia de 19 pacientes mortos por choque séptico com 8 pacientes vítimas de trauma e outros 9 mortos por causa não-sépticas. Apoptose tubular aguda foi demonstrado na injúria renal aguda séptica,

enquanto quase nenhum processo de apoptose foi detectado nos pacientes com injúria renal não-séptica.

Existem estudos avaliando os benefícios de inibidores das caspases (29) e terapia extra-corpórea por hemoperfusão, com filtros impregnados por PoliB para diminuição dos mediadores proapoptóticos circulantes (27), aliada a terapêutica convencional em pacientes sépticos, com resultados muito animadores na diminuição de injúria renal séptica e terapia dialítica. Cantaluppi e cols (2008) (28), aplicando esse método, demonstraram diminuição da atividade proapoptótica do plasma de pacientes sépticos em culturas de células, pela redução da mediação do Fas e da atividade da Caspase. Os resultados sugerem que a hemoperfusão de pacientes sépticos reduz a apoptose das células renais epiteliais mediados pela alteração dos receptores de morte celular (via extrínseca) e da via de sinalização da apoptose associada à mitocôndria (via intrínseca).

1.3 ANTIBIOTICOTERAPIA E MULTIRRESISTÊNCIA

A habilidade das diferentes espécies bacterianas, incluindo as patogênicas em humanos, para resistir à ação inibitória dos agentes antimicrobianos tornou-se um problema global, de prevalência crescente. A grande promessa dos antibióticos – provavelmente, ao lado da anestesia, o principal avanço médico da segunda metade do século XX - vem esvaecendo diante da implacável capacidade de desenvolvimento de resistência antimicrobiana pelas bactérias. Não existe uma única bactéria clinicamente de expressão que não tenha desenvolvido algum tipo de resistência aos agentes antimicrobianos, situação prevista pelos pesquisadores desde a inauguração da era antibiótica. A importância clínica dos microorganismos resistentes foi fortemente impulsionada pelo avanço das técnicas de suporte de vida em UTI, uso intensivo de novos dispositivos invasivos, baixa acurácia de alguns métodos laboratoriais de diagnóstico e identificação de perfis de resistência e baixa adesão aos programas de controle de infecção hospitalar. Acumulam-se evidências de que as infecções por germes resistentes aumentam os custos, a permanência e a morbi-mortalidade hospitalar, quando comparado a cepas suscetíveis de mesma espécie (99).

Tabela 3 - Cronologia da descoberta dos antibióticos

Descoberto em	Antibiótico	Classe
1929	Penicilina	Beta-lactâmico
1932	Sulfapiridina	Sulfonamida
1939	Polimixina	Peptídeo
1940	Penicilina G	Beta-lactâmico
1944	Estreptomicina	Aminoglicosídeo
1945	Cefalosporina	Beta-lactâmico
1947	Cloranfenicol	Fenilpropanol
1948	Clortetraciclina	Derivado tetraciclina
1950	Eritromicina	Macrolídeo
1955	Vancomicina	Glicopeptídeo
	Anfotericina B	Polieno
	Virginiamicina	Estreptogramina
	Lincomicina	Lincosamida
1959	Rifampicina	Ansamicina
1960	Metecilina	Beta-lactâmico
1962	Cefalotina	Beta-lactâmico
	Ácido Nalidíxico	Quinolona
	Trimetropina	Piridinadiazina
1963	Gentamicina	Aminoglicosídeo
1969	Fosfomicina	Fosfonato
1973	Cefoxitina	Cefalosporina
	Aztreonam	Monobactâmico
1978	Tienam	Carbapenêmico
1980	Daptomicina	Lipopeptídeo
2000	Linezolida	Oxazolidinona
2004	Tigeciclina	Gliciliclinas

Como podemos observar na tabela acima (Tab. 3), após o final da década de 80, com a introdução dos carbapenêmicos (1978), a única nova substância introduzida contra bactérias gram-negativo foi a tigeciclina (derivado da tetraciclina), ainda assim, sem atividade antipseudomonocida. Estando nos aproximando do final do primeiro século da era antibiótica (2030), observamos que enquanto seus primeiros 40 anos experimentou grande efervescência de descoberta e desenvolvimento de novas drogas, concluído os outros 40 anos, não constatamos o mesmo cenário (99,102).

Considera-se que uma bactéria é resistente a determinado antibiótico quando é capaz de crescer *in vitro* em concentrações usualmente alcançáveis no sangue na presença do agente antimicrobiano. A resistência é um fenômeno eminentemente genético, conferida pela existência de genes que codificam diferentes mecanismos bioquímicos que impedem a ação da droga. Essa resistência pode ser intrínseca ou adquirida (99,101):

a) Resistência Intrínseca: característica natural de determinados grupos de bactérias, sendo espécie ou gênero-específica. Ex: resistência dos *Enterococcus* a cefalosporinas.

b) Resistência Adquirida:

- *Mutação*: erros de codificação da sequência de DNA que ocorrem durante a replicação, alterando conseqüentemente a informação do DNA original. Essa mudança pode ser expressa e conferir vantagem competitiva a adaptação do microorganismo e ser transmitido para as outras gerações.

- *Transferência de DNA*: o cromossomo bacteriano contém todos os genes essenciais para viabilidade da célula, sendo único, fechado e circular. Muitas bactérias também contêm informações em plasmídios, que são pequenos pedaços de DNA extracromossômicos, de número variável, localizados no citoplasma e passíveis de serem replicados e incorporados às células filhas ou entre diferentes espécies por diferentes mecanismos – quais sejam, a transferência por contato entre células (conjugação); por incorporação de sequência de DNA através de vírus bacteriófago (transdução); ou por transferência de transposon – pequenos fragmentos móveis de DNA, geralmente inespecíficos, capazes de se transporem entre o genoma da bactéria, ou seja, plasmídios e cromossoma (transposição).

Resistência aos agentes antimicrobianos não é, na realidade, um fenômeno novo entre as bactérias. O primeiro mecanismo de resistência foi detectado em 1940 por Abraham e Chain, que isolaram enzima da *Escherichia coli*, capaz de hidrolisar a penicilina. Em 1944, Kirby relatou a presença de uma enzima similar, tipo penicilinase, no *Staphylococcus aureus*. Considerando que a penicilina, primeiro antibiótico descrito em 1929 por Alexander Flemming, só foi disponibilizada para uso clínico em 1940 (devido questões de patente), constatamos que já havia sido detectado resistência a essa substância antes do seu uso terapêutico (99,102).

Diz-se que uma cepa é multirresistente quando apresenta resistência a mais de uma classe antibiótica. Resistência simultânea a múltiplos antimicrobianos foi reconhecida pela primeira vez no Japão em 1959, em isolados de *Shigella dysenteriae*. Estudando essas cepas, rapidamente os pesquisadores observaram que todas as características de resistência podiam ser transmitidas de uma cepa a

outra – mecanismo posteriormente melhor compreendido, como discutido anteriormente (99,102).

Ao final de 1960 e início dos anos de 1970, problemas com a multirresistência emergiram novamente, primeiro no *Staphylococcus aureus*, depois numa ampla variedade de bacilos gram-negativos, frequentemente envolvidos em surtos de infecção hospitalar. O aparecimento de perfis mais “agressivos” de resistência entre patógenos da comunidade – cepas de *Haemophilus influenzae* e *Neisseria gonorrhoeae* produtores de beta-lactamase - acentuou as preocupações nesse período. Os temores de surtos de microorganismos “intratáveis” foram aliviados em pouco tempo com a introdução de novos agentes antibacterianos, dos quais destacamos as cefalosporinas com espectro ampliado (cefepima e cefpiroma), disponíveis no início dos anos 80, e as fluoroquinolonas nos anos 90. Contudo, a resistência a essas duas classes não tardou emergir (99,102).

Os principais mecanismos de resistência bacteriana são a produção de enzimas que neutralizam a ação da droga e seus efeitos; a alteração de permeabilidade de membrana, comprometendo a penetração e concentração eficaz da droga em seu sítio de ação; “expulsão” ativa da droga por “bombas de efluxo” capazes de expelir ativamente a substância para fora da célula por ação não-seletiva; e alteração do sítio de ligação do antibiótico, impedindo a ação do mesmo (94,99,101).

Objeto de nosso estudo, o principal mecanismo de resistência dos germes gram-negativos é a produção de beta-lactamases - serinas que atuam rompendo por hidrólise o anel beta-lactâmico dos antibióticos que contêm essa estrutura - envolvendo boa parte dos antibacterianos em uso clínico (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e aztreonam). Outro aspecto é muito preocupante: indução de resistência durante o tratamento. A expressão dos genes que codificam a produção dessas enzimas, geralmente ligados ao cromossoma bacteriano, com frequência ocorre durante o tratamento, induzida pelo uso do próprio antibiótico, permitindo que bactérias inicialmente sensíveis à substância no antibiograma, tornem-se resistentes durante a exposição ao fármaco. Como exemplo de fortes indutores de beta-lactamases, citamos as cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxone) e carbapenêmicos. Em função disso, algumas penicilinas são disponibilizadas em associação com inibidores de beta-lactamase (piperacilina/tazobactam). Essa contradição – resistência induzida pela terapêutica –

torna o uso racional dos antibióticos, estratégia essencial no controle da multirresistência, incluindo correta indicação, dose, frequência e tempo de tratamento. Isso exige bom domínio e conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica das drogas em uso (94,99-101).

Com o avanço das metodologias de análise molecular, já foram descritas mais de 260 tipos de beta-lactamases. Nesse estudo, importante ressaltar a produção das metalo-beta-lactamases (carbapenemases), principalmente nas *Pseudomonas aeruginosas*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*, o que confere resistência simultânea aos carbapenêmicos (imipenem e meropenem), cefalosporinas (cefepime e cefotazidime) e penicilinas de atividade antipseudomonicida (piperacilina), tornando esses germes sensíveis basicamente à polimixina e poucas outras opções, como amicacina, rifampicina e tigeciclina (exceto pseudomonas) (95-99,102).

Devido importância em nosso estudo, vamos detalhar uma das poucas penicilinas com atividade antipseudomonicida, disponibilizada associada com inibidor de beta-lactamase (sem atividade antibacteriana) – Piperacilina/Tazobactam (Pipe/Tazo). A Pipe/Tazo é uma associação entre ureidopenicilina (piperacilina) e um inibidor de beta-lactamases (tazobactam). A piperacilina - penicilina semi-sintética de amplo espectro - tem atividade contra bactérias gram-negativas superior à ampicilina, cefalosporinas 1ª, 2ª, 3ª, 4ª geração. Exerce atividade bactericida pela inibição da formação do septo e síntese da parede celular bacteriana. O tazobactam (ácido triazolilmetil-penicilânico-sulfônico) é um potente inibidor de beta-lactamases, incluindo as enzimas mediadas por plasmídeos ou por cromossomo, que frequentemente induzem resistência às penicilinas e cefalosporinas, inclusive às cefalosporinas de terceira geração. De um modo geral, tem um espectro de atividade in vitro semelhante à atividade do imipenem, porém superior a ceftazidima e a ampicilina-sulbactam. Embora não sejam consideradas drogas nefrotóxicas, exigem correção de dose à medida da queda do clearance renal, devido elevada depuração renal (68% da piperacilina e 80% do tazobactam são eliminados pela urina na forma inalterada). Em função disso, observa-se aumento da meia-vida da droga em condições de IRA (duas e quatro vezes respectivamente para piperacilina e tazobactam, com depuração da creatinina menor que 20 ml/min).

Algumas espécies, a exemplo da *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, são capazes de combinar vários mecanismos de resistência, além da

produção de carbapenemases. No caso da pseudomonas, inclui alteração da permeabilidade da membrana pela perda mutacional da porina OprD (“canais” de entrada do antibiótico), dificultando a penetração dos carbapenemas (sobretudo imipenem) pela membrana externa da bactéria e comprometendo sua disponibilidade periplasmática; sistema de bomba de efluxo do antibiótico; e alterações estruturais da membrana plasmática, o que confere resistência de amplo espectro (95-99,102).

Nos meados da década de 1990, foram identificadas algumas dessas cepas que, incluindo *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus faecium*, tornaram-se resistentes a praticamente todos os antibióticos em uso clínico (“pan-resistência”). No final de 2011, acompanhamos, inclusive em Brasília, surto de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases (KPC), no qual foram identificadas, com confirmação genética, cepas resistentes mesmo as polimixinas (dados não publicados). O mais dramático é que o surgimento dessas cepas “pan-resistentes”, coincide com período, como já comentado, em que foram descobertas pouquíssimas novas classes antibióticas ou novos componentes a partir de conhecidas classes. Nem mesmo há perspectiva de novas drogas em estudo para germes gram-negativos. Isso obrigou o resgate de antigos agentes antibióticos, abandonados devido evidências de toxicidade associada, e por consequência, a retomada de estudos com atualização metodológica para a melhor compreensão e aplicação dessas drogas – novobiocina, colistina e polimixina B (95-99,102).

1.4 POLIMIXINAS

Essa antiga classe de antibióticos polipeptídeos catiônicos foi descoberta em 1947 a partir de diferentes espécies de *Bacillus polymyxa*, sendo representada por cinco substâncias intimamente relacionadas que receberam o nome de polimixina A, B, C, D e E, sendo esta última, também conhecida como colistina, produzida pelo *Bacillus colistinus*. Apenas a polimixinas B (PoliB) e a colistina foram liberadas para uso terapêutico, esboçando o mesmo espectro e atividade bactericida. Observações iniciais apontaram para a menor toxicidade do colestimetato de sódio - derivado da colistina, convertido em colistina “in vivo”, menos potente comparado ao composto

original, o que resultou na maior utilização e documentação da colistina (9,30). Entretanto, posteriormente ficou demonstrado que doses mais elevadas de colistina são requeridas para sua efetividade, igualando as taxas de nefrotoxicidade com a PoliB (33). Assim, considera-se atualmente que possuem toxicidade similares em doses terapêuticas (23,24).

As polimixinas são decapeptídeos policatiônicos cíclicos caracterizados por um anel heptapeptídeo, com alta porcentagem de ácido 2,4-diaminobutírico (Dab) e um ácido graxo ligado ao peptídeo através de uma ligação amida. O anel se completa através dos grupos α -amino e carboxil do resíduo do Dab na posição 4. A colistina diferencia-se da poliB pela presença do aminoácido D-leucina no lugar de D-fenilalanina na posição 6 (Fig. 3).

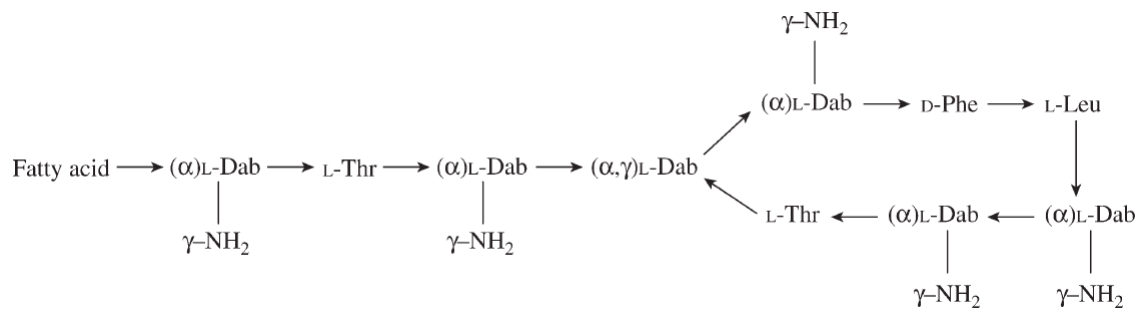


Figura 3 Representação da molécula da polimixina B

O principal mecanismo de ação dessa classe de drogas é baseado em atividade surfactante: polipeptídeos catiônicos interagem com moléculas de lipossacarídeos aniônicos da superfície externa das bactérias, deslocando íons cálcio e magnésio, levando ao aumento de permeabilidade e ruptura da parede celular e da membrana citoplasmática bacteriana (24). São reconhecidamente sensíveis bactérias gram-negativas incluindo *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Shigella*, *Pasteurella*, *Brucella*, e *Bordetella*. Exceção para *Proteus*, *Burkholderia*, *Neisseria*, *Serratia* e *Providencia*, que são resistentes às polimixinas (31,32,36).

Devido os primeiros estudos demonstrarem importante nefrotoxicidade e eventual neurotoxicidade (bloqueio neuro-muscular em infusões rápidas), seu uso teve rápida substituição pelos aminoglicosídeos e outras classes de antibióticos menos tóxicos, caindo praticamente em desuso entre os anos 70 e 90.

Maior limitante do uso da PoliB, o quadro de IRA nefrotóxica associado a essa substância é caracterizado por elevação dos níveis de ureia e creatinina séricas e redução do clearance de creatinina, além de alterações inespecíficas à sedimentoscopia urinária - hematúria, proteinúria e cilindúria. A lesão renal parece ser similar aos efeitos do ácido d-aminobutírico e ácido graxo da molécula na membrana externa bacteriana: aumento de permeabilidade da membrana, influxo de cátions, ânions e água, e conseqüente edema e lise celular. Supõe-se ser esse mecanismo dependente da concentração e da duração da exposição ao antibiótico, e reversível com a suspensão da droga (7).

Moyer e cols (1953) (42), trabalhando com cães, estudaram os efeitos na função renal, da infusão de PoliB na dose de 2,5 mg/kg. Documentaram redução do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular. Observou-se edema difuso dos túbulos renais ao exame histológico dos animais que desenvolveram disfunção renal.

Koch-Weser e cols (1970) (39) avaliaram 317 cursos de terapia com PoliE intra-muscular. Identificaram clinicamente 6 pacientes com necrose tubular aguda atribuída ao medicamento, havendo confirmação histológica em três deles. Outros estudos encontraram nefrite intersticial aguda por hipersensibilidade à PoliB (40) e PoliE (41).

Contrariando as observações iniciais de elevadas taxas de injúria renal aguda (IRA) associada ao uso das polimixinas, estudos recentes sugerem menor gravidade e incidência desta complicação (1-3,5-7). Além disso, pontua-se a grande variabilidade de resultados documentados, possivelmente devido à utilização de diferentes critérios de disfunção renal, baixo número das amostras e incipiente controle de outras variáveis implicadas na injúria renal aguda. Temos de considerar ainda que, como as polimixinas foram disponibilizadas antes das modernas técnicas de desenvolvimento dos fármacos, há preocupante hiato de conhecimento sobre sua farmacologia (farmacocinética e farmacodinâmica), sobretudo sobre a PoliB, posto que a maioria dos estudos sobre polimixina utilizaram a colistina, sendo poucos os trabalhos que avaliaram a PoliB, progressivamente mais presente na prática clínica em todo mundo (23).

Falagas e cols (2005) (9), em uma revisão sistemática da literatura sobre toxicidade das polimixinas em humanos, comparando resultados de estudos antigos (1962-1977) e estudos recentes (1995-2005), concluíram que a nefrotoxicidade

tornou-se menos severa e comum. Entretanto, apenas 2 (3,45%) estudos envolveram a polimixina B na avaliação de toxicidade renal, entre os 58 trabalhos selecionados. Dos 34 trabalhos anteriores a 1980, nenhum avaliou a nefrotoxicidade da PoliB. Dentre eles, apenas 01 estudo avaliou uso de PoliB em aerosol (37), e outro, a apnéia durante infusão de PoliB e PoliE em humanos (38). Dos 24 trabalhos selecionados entre 1990 e 2005, apenas 02 utilizaram PoliB (24,34) – ambos descritos a seguir.

Ouderkirk e cols (2003) (24) avaliando 60 pacientes em uso de PoliB, com 61 anos de idade média e 13,5 (1 para 56) dias de média de infusão do fármaco, observando 14% IRA (aumento em 2 vezes da creatinina basal e valor ≥ 2 mg/dl). A idade foi o único fator preditor de risco de IRA (idade média de 76 versus 59 anos, $p = 0,02$), e os casos de IRA apresentaram maior mortalidade (57% versus 15%, $p < 0,02$).

Sobieszczyk e cols (2004) (34) avaliaram 29 cursos de PoliB em 25 pacientes, com 55 anos de idade média, 21 de média de Apache II, com pneumonia por organismos gram-negativos multirresistentes, em uso de polimixina B por infusão venosa e aerosol (6 pacientes, sendo uso inalatório exclusivo em 4), combinada com outro antibiótico (carbapenêmico em 19 (65%) e amicacina em 8 (28%) casos). Foram 19 (2 para 57) dias de média de infusão da droga. IRA (elevação do dobro da creatinina sérica durante a terapia), foi observada em 3 (10%) casos e não resultou em descontinuidade do tratamento. A mortalidade ao final do tratamento foi de 21% e a hospitalar de 48%. Contudo, os pesquisadores incluíram os tratamentos com aerosol no cálculo de incidência de IRA. Corrigindo a estatística desse estudo apenas para as infusões venosas da PoliB, semelhante ao trabalho anterior, encontramos 14% de IRA.

Após a revisão sistemática de Falagas e cols (2005) (9), que incluíram os dois ensaios citados, foram publicados outros 06 estudos de investigação da nefrotoxicidade da PoliB: Holloway e cols (2006) (35), Furtado e cols (2007) (43), Pastewski e cols (2008) (52), Ramasubban e cols (2008) (3), Mendes e cols (2009) (1) e Elias e cols (2010) (48).

No entanto, os resultados foram muito controversos com incidência de nefrotoxicidade variando de 4 a 55%. Soma-se a essa dispersão, o fato de todos os estudos serem retrospectivos, com casuísticas muito diferente (16 a 276 pacientes) e com critérios de definição de IRA distintos, baseados na creatinina basal, como por

exemplo: elevação da CrB $\geq 0,5$ mg/dl ou $\geq 50\%$, ou queda do Clcr $\leq 50\%$ (35); e, para Cr B $< 1,5$ mg/dl, Cr $\geq 1,8$ mg/dl, para Cr B $\geq 1,5$ mg/dl, aumento $\geq 50\%$ da creatinina; ou hemodiálise (1). Além disso, o mais importante viés em comum desses trabalhos, com predominância de pacientes críticos onde não a nefrotoxicidade, mas a sepse é o fator de risco mais importante para injúria renal: nenhum teve grupo controle. Em função disso, não foram capazes de diferenciar nefrotoxicidade do que julgamos ser a principal variável confundidora desses trabalhos: a disfunção renal da sepse. Como já discutido, injúria renal aguda por sepse ou induzida por drogas, correspondem a patologias diferentes.

Outros cinco estudos com polimixinas (13,44,45,46,47), ao contrário dos anteriores, utilizaram grupo controle com antibiótico não-nefrotóxico. Contudo, o uso de colistina (polimixina E) foi quase que absoluto nesses ensaios. Nenhum teve êxito em associar o desenvolvimento de injúria renal aguda ao uso de polimixinas e as incidências de IRA observadas também foram variáveis. Descreveremos sucintamente duas dessas publicações.

Reina e cols (2005) (44) publicaram elegante coorte prospectiva com 185 pacientes críticos infectados por *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* – 55 em uso de colistina e 130 em uso de outros antibióticos (85% carbapenem). Relataram ausência de deterioração da função renal ou necessidade dialítica.

Hachem e cols (2007) (46) selecionaram em coorte retrospectiva 95 pacientes internados com câncer em tratamento de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* MR – 31 receberam colistina e 64 b-lactâmicos, fluoroquinolona ou aminoglicosídeo, com incidência de IRA similar de respectivamente 7 (23%) e 14 (22%) casos, $p=0.94$.

Outros estudos também questionam a nefrotoxicidade da polimixina B. Zavascki e cols (2008) (50) publicou estudo de farmacocinética da PoliB em pacientes críticos, estudando 8 pacientes em VM, em tratamento de PAV por *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. Coletou amostras de sangue e urina e determinou a fração da droga ligada a proteína plasmática. Observou que $< 1\%$ da PoliB (não-metabolizada) é excretada pela urina. Similar ao achado de $< 1\%$ de recuperação urinária da colistina em ratos (49). Portanto, conclui ser evidente que a eliminação não-renal é a via predominante de clearance das polimixinas. Em função da eliminação renal extremamente baixa, recomenda a reavaliação do conceito da nefrotoxicidade ser a preocupação maior dos potenciais efeitos adversos das

polimixinas. Sugere ainda, provável mecanismo de lesão renal diante da mínima presença da molécula de polimixina nos túbulos renais: deve haver extensa rede de reabsorção da PoliB dos túbulos urinários para o sangue, como observado com a colistina em ratos (49), o que concentraria a droga dentro das células tubulares, explicando, ao menos em parte, seu potencial nefrotóxico. Observa que a fração livre da droga no plasma é menor nos pacientes sépticos, provavelmente por aumento da produção de sua proteína carreadora plasmática no paciente inflamado (proteína de fase aguda positiva), até o momento não identificada. Em função desses dados, conclui que os regimes de dose recomendados podem estar levando a exposição subótima da droga contra bactérias gram-negativas, devendo ser revistos e mais estudos de farmacocinética e farmacodinâmica serem realizados urgentemente. Esses achados foram corroborados por relato de caso publicado por Kwa e cols (2011) (51).

Em publicação recente sobre ajuste de dose das polimixinas para insuficiência renal, Zavascki (2011) (52) sugere que, ao contrário da colistina (em função do colestimetato - forma inativa de infusão), a dose de infusão da polimixina B não deve ser ajustada para nenhum grau de disfunção renal. Contudo, lembra que essa observação deve ser confirmada por estudos de toxicodinâmica mais robustos. Foi demonstrado clinicamente que regime de doses diárias mais elevadas da PoliB teve associação independente com queda da mortalidade hospitalar (48). Prescrições adequadas desse antibiótico em pacientes renais são de suma importância para evitar subdosagens e seus malefícios: falha de tratamento e indução de resistência à droga (68).

Considerando-se o complexo cenário fisiopatológico da sepse e da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, extensamente discutidos anteriormente, há forte possibilidade da maioria, senão todos os estudos clínicos que documentaram nefrotoxicidade da polimixina B em pacientes críticos, nos quais não houve controle da injúria renal aguda séptica, terem computado diferentes patologias renais (IRA séptica e não-séptica) como a mesma complicação e associado apenas ao fato da exposição à polimixina B (nefrotoxicidade).

Nesse sentido, nosso estudo tem por objetivo avaliar a nefrotoxicidade relacionada à administração endovenosa da polimixina B em pacientes críticos adultos, analisando a participação da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos por sepse no desenvolvimento de injúria renal aguda.

2 OBJETIVO

Em pacientes adultos com pneumonia nosocomial e sepse internados em unidades de terapia intensiva:

Geral: Avaliar a eficácia e a nefrotoxicidade da infusão venosa de polimixina B em pacientes críticos, com função renal previamente normal.

Específico:

- a) Avaliar a incidência de injúria renal aguda relacionada ao uso de PoliB;
- b) Examinar que outras variáveis presentes nesses pacientes contribuem para o aparecimento da injúria renal aguda;
- c) Avaliar o impacto da infusão de polimixina B na mortalidade;
- d) Investigar as variáveis associadas à mortalidade.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo clínico-observacional, tipo coorte prospectivo, envolvendo pacientes adultos em tratamento de sepse por pneumonia nosocomial internados em três UTIs clínico-cirúrgicas de Brasília-DF, somando total de 43 leitos.

As decisões sobre estratégia de antibioticoterapia foram definidas pela equipe da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar de cada serviço, envolvendo infectologistas e intensivistas, não incluindo nenhum dos responsáveis pela pesquisa. A equipe envolvida nesse trabalho supervisionava rotineiramente os tratamentos antimicrobianos iniciados nas UTIs, elegendo os pacientes que se enquadravam nos critérios do estudo. Rotineiramente, foram coletadas 2 amostras de hemocultura periférica e cultura de secreção traqueal dos pacientes na data e antes do início da antibioticoterapia.

Os casos foram selecionados aleatoriamente e distribuídos em 02 grupos: o grupo tratamento (PoliB), que recebeu esquema de infusão de 2,5 mg/Kg/dia de polimixina B, dividido em 3 doses diárias; e o grupo controle (PipeTazo), que recebeu infusão venosa de piperacilina/tazobactam de 4,5g, 4x dia. Ambos por tempo máximo de 14 dias de antibioticoterapia.

Elegemos a piperacilina/tazobactam como esquema do grupo controle, por ser antibiótico com atividade anti-pseudomonicida, indicado para tratamento de pneumonia nosocomial, sem atividade nefrotóxica.

Foram incluídos pacientes com idade >18, em tratamento de sepse pulmonar (foco infeccioso pneumônico definido e presença de SIRS – Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica, com função renal preservada (creatinina basal (Cr B) <2 mg/dl, diurese $\geq 0,5$ ml/Kg/h, não dialíticos), em uso de PoliB isolada ou associada.

Critérios de exclusão foram: injúria renal prévia; uso concomitante de outras drogas classicamente nefrotóxicas (amicacina, vancomicina ou anfotericina B); creatinina sérica inicial ≥ 2 mg/dL; aumento ≥ 2 vezes no nível de creatinina sérica, hemodiálise ou óbito em menos de 72 h do início da infusão da droga.

O diagnóstico clínico de pneumonia foi estabelecido por presença de infiltrado progressivo ou novo persistente ao Rx de tórax e ao menos 2 dos seguintes critérios: hipotermia ($T < 35,5^{\circ}\text{C}$) ou febre ($T > 38^{\circ}\text{C}$); leucocitose (> 12.000 leuc/mm³), leucopenia (< 4.000 leuc/mm³) ou $> 10\%$ de bastões; e secreção brônquica purulenta.

Elegemos o escore SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment - para acompanhamento diário da evolução da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos relacionada à sepse pulmonar.

Ademais, os pacientes permaneceram em seguimento por mais 14 dias após o último dia de infusão antibiótica. A creatinina sérica foi acompanhada diariamente durante o tratamento e até o final do seguimento clínico ou a data do óbito. Foi considerada na análise a creatinina sérica inicial ou basal (Cr B), referente ao D0 de tratamento antibiótico; seu valor máximo (Cr Pico); a última dosagem (Cr F); e sua variação (Cr Pico – Cr B). O escore SOFA foi aplicado diariamente, sendo registrado a pontuação do início do tratamento (Sofa D0) e do final do seguimento (Sofa F).

Foi considerado o escore Apache II aplicado no dia de início do antibiótico. O APACHE II é um sistema de classificação de severidade de doenças. Esse sistema computa pontos que variam de 0 a 71 ao paciente admitido nas primeiras 24 horas de UTI. Se o paciente recebe pontuação alta, indica presença de doença grave com alto risco de mortalidade. A pontuação utiliza-se de características como idade, estado de saúde prévio do paciente; de 12 parâmetros médicos rotineiros (pressão arterial, temperatura retal e frequência cardíaca), e dados laboratoriais medidos durante as primeiras 24 horas do paciente na UTI. A partir do somatório dos pontos, chega-se ao escore de gravidade e infere-se a taxa de risco de óbito. O escore final, entretanto, deve ser sempre interpretado em relação ao quadro clínico do paciente¹⁶.

Os pacientes selecionados foram calibrados com relação idade, gravidade (escore Apache II) e nível de disfunção orgânica inicial da sepse (Sofa D0).

Foram avaliados os seguintes desfechos: mortalidade e insuficiência renal aguda (IRA). A definição de injúria renal aguda (IRA) foi baseada nas variações de creatinina basal (Cr B), ajustado aos critérios das duas principais classificações de disfunção renal: RIFLE e AKIN (63). Ou seja, definimos como IRA o aumento ≥ 2 vezes o valor da Cr B durante o tratamento e seguimento, ou início de diálise.

A análise estatística envolveu comparações de variáveis numéricas e categóricas, utilizando teste T de students e χ^2 ; construção de curvas cumulativas para os desfechos estudados e aplicação do teste de Mantel-Cox para comparação das curvas; análise univariada, seguida de regressão logística multivariada para avaliação de fatores de risco associados a IRA e óbito. Foi considerado nível de significância de 0.05 (Alpha = 5%). Foi utilizado o software Saps 3, versão 15.

Essa pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UNB) e - considerando ser estudo observacional, sem intervenção nos pacientes - foi aprovada com dispensa de Termo de Consentimento Informado.

4 RESULTADOS

Selecionamos inicialmente 160 pacientes ao final de 18 meses de estudo, encerrado em dezembro 2011. Permaneceram ao final apenas 50 pacientes tratados com PoliB e 50 com Pipe/Tazo. Entre os pacientes excluídos da seleção inicial, 12 indivíduos desenvolveram IRA com menos de 72 horas de antibiótico; 31 tiveram associação com vancomicina ou amicacina durante o tratamento; 8 foram a óbito com menos de 72 horas de uso antibiótico e 9 descontinuaram polimixina até o 3º dia de tratamento após identificação do germe e antibiograma que permitia descalonamento por antibiótico mais seguro e conhecido.

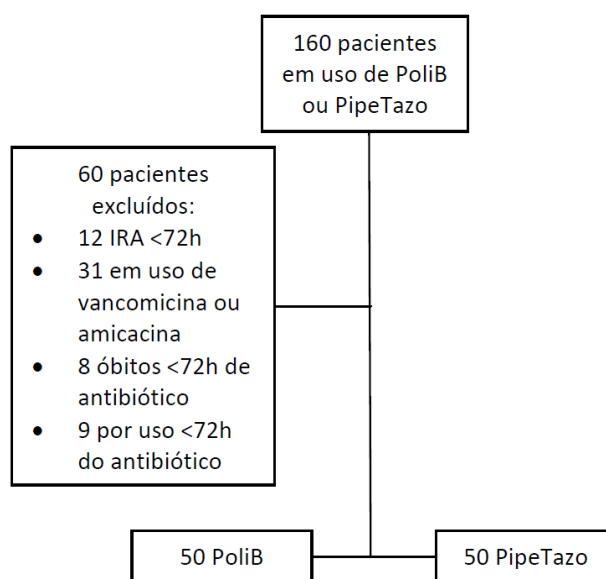


Figura 4 Diagrama de fluxo dos pacientes envolvidos no estudo e os critérios de exclusão

As características epidemiológicas da população estudada estão descritas abaixo (Tab.4).

Tabela 4 - Características clínicas e demográficas das populações estudadas

Características média (variação)	PoliB (n=50)	PipeTazo (n=50)	Valor de p
Idade (anos)	61,54 (18-93)	67,66 (22-95)	0,130
Gênero			
masculino - n° (%)	19 (38%)	23 (46%)	0,544
Apache II score	11,66 (3-23)	13,64 (4-64)	0,182
Uso de VM – n° (%)	48 (96)	44 (88)	0,305
Cr B (mg/dl)	0,75 (0,23-1,79)	0,97 (0,26-1,90)	0,007*
Cr Pico (mg/dl)	1,23 (0,33-5,60)	1,27 (0,44-2,70)	0,769
Cr F (mg/dl)	0,92 (0,20-3,60)	0,97 (0,32-2,50)	0,694
Δ Cr	0,47 (0,00-4,54)	0,30 (0,00-1,91)	0,195
Sofa D0	3,22 (0-9)	3,88 (0-12)	0,204
Sofa F	3,54 (0-11)	3,14 (0-12)	0,498
Δ Sofa	0,32 (-5 a 9)	-0,74 (-6 a 10)	0,068
T de tratamento (dias)	9,22 (3-14)	9,12 (4-14)	0,814
8 a 10 dias – n° (%)	36 (72)	34 (68)	0,828
Permanência em UTI (dias)			
Antes do tratamento	12,48 (4-38)	6,92 (2-14)	<0,001*
T de seguimento (dias)	21,54 (3-28)	22,56 (5-28)	0,330
Trat. empírico– n° (%)	20 (40)	40 (80)	<0,001*
Doença de base – n (%)			
Dist. neurológicos	38 (76)	36 (72)	0,648
Cardiopatía	12 (24)	14 (28)	0,648
DPOC	3 (6)	2 (4)	0,646
Politrauma	1 (2)	0 (0)	0,820
SIDA	1 (2)	1 (2)	1,000
Cirrose	0 (0)	2 (4)	0,153
Câncer	1 (2)	1 (2)	1,000

* $p < 0,05$. Cr B = creatinina basal, Cr Pico = pico de creatinina, Cr F = creatinina final, Δ Cr = variação de creatinina, Sofa D0 = escore Sofa no D0 de antibiótico, Sofa F = escore Sofa do final do seguimento do paciente, Δ Sofa = variação do escore Sofa (Sofa F – Sofa D0), T = tempo.

Observamos que os dois grupos foram homogêneos em relação idade, gênero, gravidade (Apache II score), grau de disfunção orgânica inicial (Sofa D0) e doenças de base (Tab.2). Contudo, os pacientes em uso de Pipe/Tazo apresentaram níveis discretamente aumentados de creatinina basal quando comparado aos pacientes em uso de PoliB, apesar de ambos os grupos apresentarem creatinina basal média <1 mg/dl [PipeTazo 0,97 (0,26-1,90) vs PoliB

0,75 (0,23-1,79) mg/dl, $p=0,012$]; maior número de tratamentos empíricos; e menor tempo de internação na UTI até o início do tratamento.

O perfil microbiológico dos pacientes, cujos germes foram identificados por cultura, encontra-se descrito na tabela abaixo (Tab.5).

Tabela 5 - Perfil microbiológico

Perfil bacteriano– n° (%)	PoliB (n=50)	PipeTazo (n=50)	Valor de p
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (24)	0	<0,001*
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9 (18)	0	0,003*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
KPC	9 (18)	0	0,003*
Pipe/Tazo-S	0	4 (8)	0,041*
<i>Enterocobacter sp.</i>	0	1 (2)	1,000
Outras	0	5 (10)	0,012*

* $p < 0,05$. KPC = *K pneumoniae* produtora de carbapenemase (resistente a carbapenêmicos); Pipe/Tazo-S = Sensível a piperacilina/tazobactam.

Por outro lado, quando analisamos agressão renal e a mortalidade observadas, verificamos que os dois grupos apresentaram a mesma incidência de injúria renal aguda (9%) e mortalidade praticamente iguais (PoliB vs PipeTazo = 22% vs 24%, $p = 0,77$) (Tab. 6).

Tabela 6 - Incidência de IRA e mortalidade

Desfecho n° (%)	PoliB (n=50)	PipeTazo (n=50)	HR (IC 95%)	Valor de p
IRA	9 (18)	9 (18)	0,99 (0,39-2,51)	0,99
Óbito	11 (22)	12 (24)	0,88 (0,39-2,00)	0,77

HR=Hazard Ratio, IC=Intervalo de confiança.

Pela curva cumulativa de IRA (Fig.4), observamos que o comportamento de deterioração renal foi praticamente idêntico nos dois grupos, estabelecido até o 8º dia de tratamento.

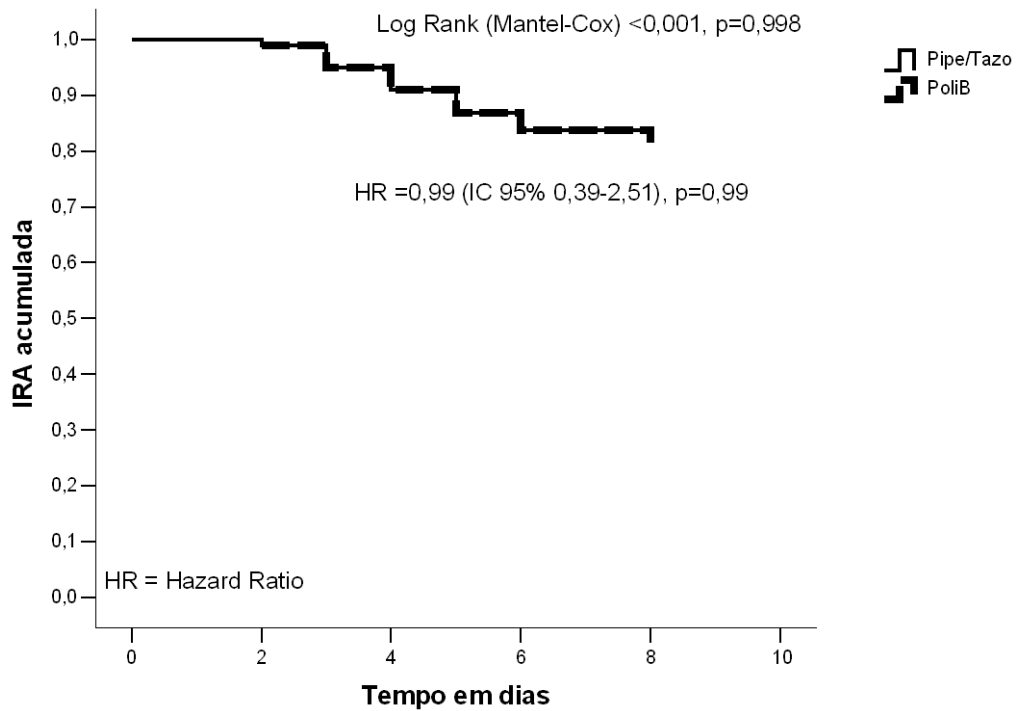


Figura 5 Curva cumulativa de IRA - PoliB e controle

A curva de sobrevivência (Fig. 5) demonstra leve desalinhamento não significativo das curvas, desfavorável ao grupo controle (PipeTazo), devido a um único óbito a mais nessa população. Embora não detectável nessa amostra, a discreta maior gravidade do grupo controle ajuda a explicar essa mínima diferença de mortalidade, desfavorável para a população em uso de Pipe/Tazo. Os óbitos ocorreram até o 20º dia de seguimento clínico.

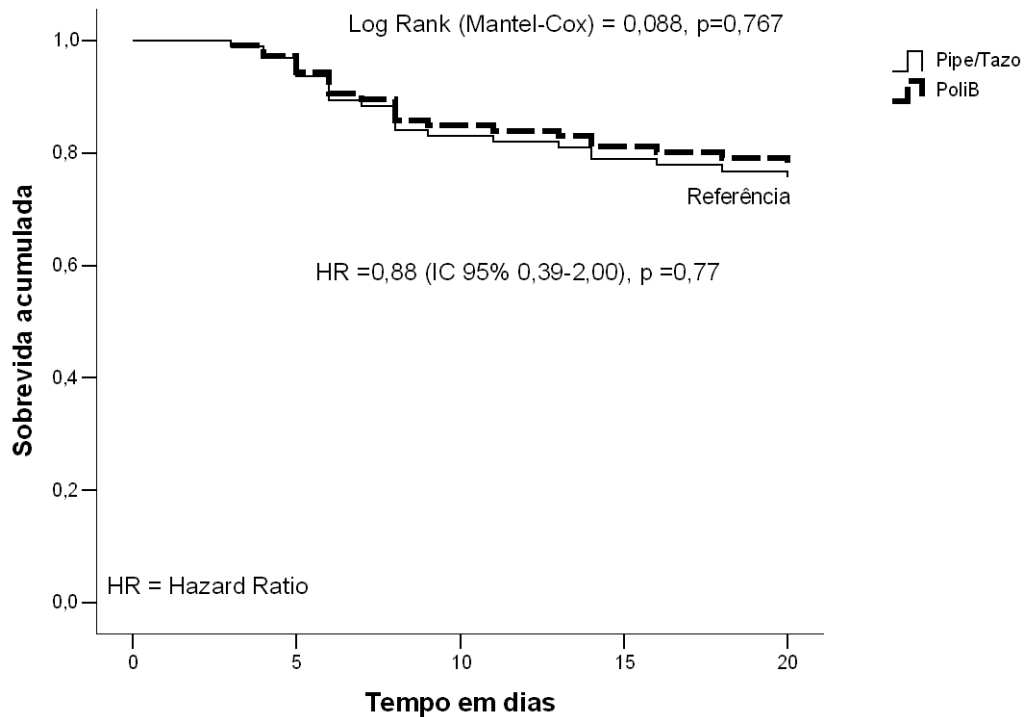


Figura 6 Curva de Sobrevida - PoliB vs controle

É interessante observar que quando analisamos as variáveis que poderiam contribuir para o desenvolvimento da injúria renal aguda nesses pacientes, a análise univariada revelou que somente Idade, escore Apache II, Sofa final (Sofa F) e variação do Sofa (Δ Sofa) foram fatores de risco associados à IRA (Tab. 7). Uma vez submetidas à análise regressiva multivariada, o efeito da Δ Sofa desaparece, permanecendo a associação da IRA com as três restantes: Idade [OR =1,05 (IC 95% 1,01-1,10), p =0,021], Apache II escore [OR =1,12 (IC 95% 0,95-1,32), p =0,018] e Sofa F [OR =1,66 (IC 95% 1,20-2,30), p =0,002], sendo essa última a variável de maior significância e impacto na IRA (Tab. 9).

Tabela 7 - Análise Univariada – desfecho IRA

Características média (variação)	Insuficiência Renal Aguda		OR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
	Sim (n=18)	Não (n=82)		
Idade (anos)	72,44 (39-85)	62,88 (18-95)	1,02 (0,99-1,06)	0,035*
Gênero				
masculino - n° (%)	11 (61,1)	31 (37,8)	2,58 (0,90-7,36)	0,076
Apache II escore	12,99 (3-64)	10,17 (3-21)	1,15 (0,88-1,20)	0,038*
Cr B	0,96 (0,26-1,79)	0,84 (0,23-1,90)	2,00 (0,59-6,76)	0,260
Sofa D0	3,22 (0-9)	3,88 (0-12)	1,08 (0,89-1,30)	0,415
Sofa F	5,89 (1-12)	2,78 (0-11)	1,38 (1,16-1,64)	<0,001*
Δ Sofa	1,89 (-3 a 10)	-0,67 (-3 a 9)	1,34 (1,11-1,62)	0,002*
Droga – n° (%)			1,0 (0,36-2,77)	1,000
PoliB	9 (50)	41 (50)		
PipeTazo	9 (50)	41 (50)		
T tratamento (dias)	9,61 (3-14)	9,07 (6-14)	1,12 (0,88-1,42)	0,328
Permanência em UTI				
Antes do tratamento	7,94 (2-18)	10,09 (2-38)	0,89 (0,78-1,025)	0,109

* $p < 0,05$.

Coletivamente, esses resultados demonstram que fatores relacionados à gravidade do paciente determinam a injúria renal aguda, a despeito do uso de PoliB.

No que se referem à mortalidade, 08 fatores prognósticos foram identificados pela análise univariada: níveis de creatinina sérica basal (Cr B), final (Cr F) e de pico (Cr pico); IRA; diálise; Sofa inicial (Sofa D0), final e variação (Δ Sofa) (Tab.8). Ou seja, várias variáveis apontando para dois fatores: acúmulo de disfunções orgânicas e insuficiência renal.

Tabela 8 - Análise Univariada - desfecho Óbito

Características média (variação)	Óbito		OR (IC 95%)	Valor de p
	Sim (n=23)	Não (n=77)		
Idade (anos)	71,74 (31-91)	62,47 (18-95)	1,02 (0,99-1,06)	0,057
Gênero				
masculino - n° (%)	6 (26,1%)	36 (46,8%)	0,40 (0,14-,13)	0,084
Apache II escore	12,99 (3-64)	10,17 (3-21)	1,03 (0,97-1,01)	0,259
Cr B	1,07 (0,39-1,90)	0,80 (0,23-1,90)	5,11 (1,58-16,55)	0,006*
Cr Pico	1,78 (0,70-5,60)	1,09 (0,33-3,65)	2,65 (1,40-5,03)	0,003*
Cr F	1,29 (0,65-3,60)	0,84 (0,20-3,15)	3,06 (1,40-6,68)	0,005*
Sofa D0	4,78 (1-10)	3,18 (0-12)	1,25 (1,05-1,50)	0,012*
Sofa F	5,96 (1-12)	2,56 (0-9)	1,47 (1,23-1,77)	<0,001*
Δ Sofa	1,17 (-6 a 10)	-0,62 (-6-6)	1,23 (1,04-1,46)	0,014*
Droga – n° (%)			0,89 (0,35-2,27)	0,812
PoliB	11 (47,8)	39 (50,6)		
PipeTazo	12 (52,2)	38 (49,4)		
T tratamento (dias)	9,22 (3-14)	9,12 (6-14)	0,84 (0,57-1,07)	0,151
Permanência em UTI				
antes do tratamento	7,94 (2-18)	10,09 (2-38)	0,95 (0,86-1,06)	0,359
Diálise – n° (%)	5 (21,7)	4 (5,2)	5,07 (1,23-20,81)	0,024*
IRA	9 (39,1)	9 (11,7)	4,86 (1,63-14,42)	0,004*

* $p < 0,05$.

Do ponto de vista estatístico, esse excesso de variáveis sinalizando para o mesmo fator causal, submetidas à regressão multivariada, pode resultar na diluição do efeito uma das outras, comprometendo o resultado da análise. Para evitar esse viés matemático, elegemos as mais relevantes e representativas, permanecendo:

1. Creatinina sérica basal (Cr B): por refletir a condição inicial do pacientes no que tange a função renal.
2. Injúria renal aguda (IRA): que representa o desfecho estudado e engloba em seus critérios de definição outras duas variáveis apontadas – a Cr F e o uso de diálise.
3. Sofa inicial (Sofa D0) e final (Sofa F): que são os marcadores do grau de disfunção de múltiplos órgãos no início e ao final da exposição ao fármaco. Entendemos que a variação do Sofa (Δ Sofa), pode falhar na mensuração da gravidade das disfunções orgânicas, uma vez que o tratamento e

seguimento clínico podem ser disparados em condições já inicialmente avançadas de comprometimento do paciente.

Essas variáveis eleitas, submetidas novamente a análise regressiva multivariada, resultou no Sofa F como único fator de risco associado à mortalidade [OR =1,41 (IC 95% 1,13-1,76), $p=0,002$] (Tab.9). Ou seja, quanto maior o número e grau de disfunções orgânicas, maior o risco de óbito. Constatação esperada quando raciocinamos com sepse, porém não necessariamente quando com nefrotoxicidade pela exposição ao fármaco.

Além disso, destacamos o fato do Sofa F ser o fator de risco de maior significância e impacto para injúria renal aguda. Por sua vez, o desenvolvimento de injúria renal aguda revelou-se na análise univariada como fator de risco de maior força de associação com óbito, embora sem significância, ao contrário do Sofa F. Atentos a isso, consideramos a expressiva possibilidade do Sofa F estar “mascarando” a IRA, ou seja, comportando-se como variável confundidora na análise de regressão multivariada do desfecho óbito, uma vez que a IRA impacta na pontuação do escore Sofa. Retirado Sofa F da análise, a IRA aparece como único fator prognóstico, fortemente associado com o óbito [OR =4,62 (IC 95% 1,46-14,63), $p=0,009$] (Tab.9).

Tabela 9 - Análise Multivariada – todos os desfechos

Variável	OR (IC 95%)	Valor de p
Desfecho: Insuficiência Renal Aguda		
Idade	1,05 (1,01–1,10)	0,021*
Apache II	1,12 (0,95–1,32)	0,018*
Sofa F	1,66 (1,20–2,30)	0,002*
Δ Sofa	0,94 (0,70-1,26)	0,694
Desfecho: Óbito		
Sofa F	1,41 (1,13-1,76)	0,002*
IRA	4,62 (1,46-14,63)	0,294
Cr B	2,92 (0,78 -10,81)	0,079
Sofa D0	1,17 (0,95–1,44)	0,953
Desfecho: Óbito (excluído Sofa F)		
IRA	4,62 (1,46-14,63)	0,009*
Cr B	2,92 (0,78 -10,81)	0,109
Sofa D0	1,17 (0,95–1,44)	0,148

$p < 0,05$.

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo é o primeiro até a presente data que avaliou prospectivamente a segurança e eficácia da infusão venosa de PoliB, utilizando grupo controle com esquema antibiótico não-nefrotóxico em pacientes com mesma patologia e quantificando a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos pela aplicação do escore SOFA durante o seguimento da sepse. Consideramos a relevância da IRA séptica, que permanece como a principal causa de IRA em UTI não-coronariana e uma das mais frequentes disfunções orgânicas da sepse, com mortalidade persistentemente elevada, a despeito dos avanços no suporte aos órgãos vitais durante sepse severa e choque séptico (55).

Registramos incidência de injúria renal aguda de 18% (9 casos), idêntica nos dois grupos (PoliB e PipeTazo), e próxima a observada nos trabalhos que utilizaram critérios similares de definição de disfunção renal: 14% nos trabalhos de Ouderkirk (2003) (24) e Sobieszczyk e cols (2004 – excluídos os 02 tratamentos de PoliB via inalatória por aerosol) (34). Diferente desses trabalhos citados, não estabelecemos o limite de corte de 2 mg/dl de creatinina sérica, senão apenas o aumento em dobro da creatinina basal para considerar IRA, o que ajuda explicar o discreto aumento na nossa incidência.

Não detectamos associação da infusão de polimixina B com o desenvolvimento de injúria renal aguda em pacientes críticos em tratamento de sepse por pneumonia nosocomial [OR =0,99 (IC 95% 0,39-2,51), $p =0,99$]. Esse resultado corrobora com os estudos previamente descritos que avaliaram incidência de IRA relacionada à infusão de colistina, comparada com outros antibióticos (controle): Garnacho-Montero (2003) (13), Reina (2005) (45), Kallel (2007) (44), com imipenem; Hachem (2007) (46), com b-lactâmicos, fluoroquinolona e aminoglicosídeo; Oliveira (2008) (47), com ampicilina/sulbactam.

Localizamos três fatores prognósticos associados à IRA: Idade [OR =1,05 (IC 95% 1,01-1,10), $p =0,021$], Apache II score [OR =1,12 (IC 95% 0,95-1,32), $p =0,018$] e Sofa F [OR =1,66 (IC 95% 1,20-2,30), $p =0,002$]. O Sofa F foi a variável de maior significância e impacto na IRA, apontando o aparecimento da injúria renal aguda no conjunto da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. Outros estudos,

como o de Ouderkirk (2003) (24) e Mendes (2009) (1), também apontaram a idade como fator de risco para IRA.

Não houve diferença significativa de mortalidade entre os dois grupos estudados - 11(22%) PoliB vs 12(24%) PipeTazo, $p=0,77$. Isso reforça a segurança da dose utilizada de PoliB no tratamento de sepse pulmonar por germes multi-resistentes, já documentada nos outros vários trabalhos discutidos previamente. Nossa taxa de mortalidade foi próxima à observada por outros estudos com polimixina B - 21% de Sobieszczyk (2004) (34) e 27% de Holloway (2006) (35). O estudo transversal epidemiológico de sepse de Leon-Rosales e cols (2000) (77), apoiando nosso resultado, documentou 22,5% de taxa de mortalidade global. Pontuamos que a taxa de mortalidade do nosso estudo está abaixo da esperada para sepse em nosso país (média de 46,6%) (49). Contudo, ponderamos o fato de tratar-se de uma amostra bem específica de pacientes, não representativa da população geral com sepse dos serviços onde executamos nosso estudo. Nossa pesquisa não objetivou avaliar epidemiologia da sepse.

Registramos íntima correlação entre IRA e grau de disfunção orgânica mensurada pelo escore SOFA, sobretudo no que tange a mortalidade. Quando analisamos IRA e Sofa conjuntamente por regressão multivariada, o Sofa F aparece como único fator independente de risco para óbito [OR =1,41 (IC 95% 1,13-1,76), $p =0,002$]. Retirado o Sofa F da análise, a IRA aparece como único fator prognóstico [OR =4,62 (IC 95% 1,46-14,63), $p =0,009$], com risco de óbito ou razão de chances (OR=*Odds Ratio*), quase 3,5 vezes maior que o Sofa F. Por sua vez, dentre as variáveis independentes relacionadas com desenvolvimento de IRA, o Sofa F mostrou-se a de maior significância e impacto (menor p e maior OR). Isso sustenta - considerando a ausência de diferença de incidência de IRA entre os grupos PoliB e PipeTazo, e a forte influência da injúria renal aguda e do escore Sofa um sobre o outro - a constatação da injúria renal aguda desenvolver-se no contexto de progressão da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e seu surgimento estar fortemente associado ao óbito.

Nossa pesquisa praticamente reproduz os resultados observados por Mendonça e cols (2000) (54), no qual avaliou fatores de risco para IRA em pacientes críticos, e, utilizando o escore SOFA, a associação de falência múltiplas de órgãos com IRA e mortalidade. Selecionaram 1411 pacientes internados em UTI, em 16

países distintos. A avaliação orgânica funcional foi realizada diariamente por meio do escore SOFA. A amostra foi dividida em dois grupos, a depender da presença de IRA durante a internação na UTI. Houve incidência de 24,7% de IRA, sendo que esses pacientes eram mais idosos; com maior probabilidade de ter alguma infecção à admissão; mais comorbidades; e com maior número de falências orgânicas quantificadas pelo SOFA ($1,4 \pm 1,1$ vs $0,6 \pm 0,7$, $p < 0,01$). Falência cardiovascular (OR=1,84 (IC 95% 1,32-2,56), $p < 0,01$) e falência respiratória (OR=1,44 (IC 95% 1,09-1,88), $p = 0,01$) foram fatores de risco individuais para o desenvolvimento de injúria renal. Falência cardiovascular foi a disfunção orgânica associada a pior prognóstico nos pacientes com IRA. De modo semelhante, os pacientes que evoluíram com óbito apresentaram mais falências orgânicas (mediana 2 versus 1, $p < 0,01$); e a presença de injúria renal aguda foi o fator de risco independente para o óbito (OR=1,59 (IC 95% 1,23-2,06), $p < 0,01$). Semelhante às nossas observações, esses resultados apoiam a associação do acúmulo de disfunções orgânicas, com IRA e óbito. Ou seja, o mais provável é encontrarmos o paciente séptico com injúria renal aguda, em ventilação mecânica e uso de noradrenalina (disfunção pulmonar e cardiovascular), e ser esse o perfil com maior probabilidade de óbito. Nesse caso, considerando o desenvolvimento de injúria renal aguda no conjunto das disfunções orgânicas da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, estamos, no mínimo, lidando com IRA predominantemente séptica, ao contrário de nefrotóxica.

Nossos resultados - onde encontramos a associação da IRA com idade, gravidade inicial mensurado pelo escore Apache II e grau de disfunções orgânicas, e, por sua vez, da IRA com mortalidade - aproximam-se dos publicados pelos trabalhos já citados, ponderadas diferenças metodológicas e limitações de análise. Principalmente, se considerarmos que a relação da IRA e mortalidade de nosso estudo traz em seu contexto a associação do desfecho óbito com idade, gravidade inicial do paciente (Apache II) e acúmulo de disfunções orgânicas (Sofa F) – fatores de risco identificados para IRA. Várias das publicações, citadas na introdução, associaram os desfechos IRA e mortalidade com idade, gravidade e disfunções orgânicas - sepse severa, choque séptico, episódios de hipotensão, uso de VM e uso de amins vasoconstrictoras.

O trabalho de Oliveira (2008) (47) reforça essa inter-relação e “mesclagem” de resultados de análise estatística, envolvendo gravidade (Apache II), disfunções orgânicas, idade, IRA e mortalidade. Como visto, avaliaram pacientes com infecção

por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, em uso de colistina ou PoliB. Encontraram as seguintes variáveis como fatores prognósticos independentemente associados à mortalidade hospitalar: idade, Apache II e choque séptico. De modo semelhante, a coorte retrospectiva de pacientes em uso de PoliB publicada por Elias (2010) (48), revelou associação independente do óbito com idade, presença de comorbidades, sepse severa ou choque séptico e ventilação mecânica. São resultados muito semelhantes aos que detectamos relacionados com IRA, que, por sua vez, foi o fator de risco de maior impacto na mortalidade em nosso estudo. Diferente do nosso estudo, Elias (2010) não incluiu grupo controle, responsabilizando a infusão venosa de PoliB pelos 26% de incidência IRA. Provavelmente, ao pré-definir a IRA como nefrotoxicidade, desvinculando-a do contexto de idade, gravidade inicial e acúmulo de disfunções orgânicas, encontraram em sua análise a associação destes fatores de risco com mortalidade. Os mesmos que, por diferença de hipótese e metodologia, nós encontramos relacionados à IRA e essa, por sua vez, isoladamente com o desfecho óbito.

Outro estudo que reforça nossas observações foi o de Mendes (2009) (1), no qual avaliaram a prevalência e fatores de risco relacionados a IRA em pacientes em uso de PoliB. Os pacientes que desenvolveram injúria renal aguda eram mais idosos; encontravam-se em piores condições cardiovascular, respiratória e renal no início do tratamento (piores Apache II e Sofa D0); foram mais expostos a outras drogas nefrotóxicas; e desenvolveram grau mais avançado de disfunções orgânicas que a população sem IRA durante o tratamento (pior Sofa F), embora não tenha sido quantificado; resultando em taxa de mortalidade muito elevada, desfavorável para o grupo com IRA. Ou seja, idade, gravidade e disfunções orgânicas elevaram a incidência de IRA, que, por sua vez, elevou em muito o risco de óbito. Praticamente, no grupo com IRA, estratificaram os pacientes que foram a óbito (92% de mortalidade).

Furtado e cols (2007) (43), avaliando pacientes em uso de PoliB devido pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa*., identificaram a presença de choque séptico e síndrome de desconforto respiratório agudo como fatores de risco para óbito, manifestações cardiopulmonares da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos.

É importante pontuarmos, que boa parte da nossa amostra recebeu esquema antibiótico de curta duração (8 a 10 dias) – PoliB vs PipeTazo = 36 (72%) vs 34

(68%), $p=0,328$ – e doses máximas recomendadas, não observando prejuízo quanto eficácia da droga. A Diretriz da Campanha Mundial de Sobrevivência da Sepse recomenda uso de antibiótico por 7 a 10 dias em sepse (4). Reina e cols (2005) (44) trabalharam com tempo de antibioticoterapia semelhante ao nosso, embora com colistina, sem prejuízo dos resultados. Estudos farmacológicos apontam que o modelo farmacocinético que melhor se aplica a eficácia das polimixinas é a área sob a curva de concentração-tempo e, perseguindo o aumento da fração sérica livre da droga, recomendam o aumento de dose (48) e o não ajuste para nenhum grau de IRA (50). Vários trabalhos na literatura sustentam a eficácia e segurança de regime de antibioticoterapia de curta duração (65-68). Esse esquema racional de infusão, baseado no uso de doses máximas de antibióticos por períodos curtos, apresenta-se como alternativa segura recomendada para diminuir o risco de efeitos adversos de doses cumulativas, falha de tratamento e indução de resistência por uso de subdoses.

Principalmente no que tange a condição renal inicial dos pacientes, cabe algumas ponderações. Embora, ambos os grupos tivessem creatinina basal média <1 mg/dl, os pacientes do grupo PipeTazo apresentaram níveis discretamente aumentados de creatinina basal. Diferença de pouca relevância clínica, contudo significativa [0,97 (0,26-1,90) vs 0,75 (0,23-1,79) mg/dl, $p=0,012$]. Somado a isso, o grupo PoliB apresentou maior elevação de creatinina durante o tratamento [Δ Cr = 0,47(0,00-4,54) vs 0,30 (0,00-1,91), $p=0,195$] – diferença sem significância estatística, o que poderia ser contornado com o aumento do tamanho da amostra. Em função dessas observações, consideramos que a nefrotoxicidade das polimixinas - documentada por estudos em animais (42) e estudos em humanos com biópsia renal (39,40,41) - tenha manifestação “subclínica” nas doses terapêuticas recomendadas, dificilmente detectáveis nos estudos clínicos, principalmente em função da absoluta predominância dos efeitos da sepse no desenvolvimento de IRA, capaz de “ocultar” as discretas manifestações relacionadas à nefrotoxicidade.

Ressaltamos ainda que a Pipe/Tazo, embora compartilhe atividade antipseudomonocida, é geralmente indicada em infecções nosocomiais por bactérias com melhor perfil de sensibilidade ou tratamento empírico para pacientes com menor tempo de internação em UTI, ao contrário daqueles em uso de PoliB. Como vimos, realmente o grupo PipeTazo apresentou menor tempo de permanência em UTI até o início do tratamento [PipeTazo vs PoliB = 6,92 (2-14) dias vs 12,48 (4-38)

dias, $p < 0,001$], e mais tratamentos empíricos [PipeTazo vs PoliB = 40(80%) vs 20(40%), $p < 0,001$]. Podemos considerar que o grupo PoliB foi desfavorecido devido essas observações, embora o perfil de resistência não implique necessariamente em gravidade da sepse ou virulência o germe – observamos quadros gravíssimos por pneumococo comunitário e pneumonias mais brandas por pseudomonas pan-resistentes. De qualquer forma, o controle mais adequado seria com pacientes em uso de carbapenêmicos (imipenem ou meropenem) como feito pela maioria dos trabalhos, o que não foi possível devido à alta frequência de associação dessa classe antibiótica com a PoliB no serviço [40 (80%) dos pacientes em uso de PoliB tiveram associação com carbapenêmico], também observado em outros trabalhos (34), o que reforça a postura do grupo de pesquisa de não interferência nas decisões terapêuticas.

Consideramos o tamanho de nossa amostra uma limitação quanto aos nossos resultados. Apesar disso, colabora com a linha de investigação sobre o uso da PoliB em pacientes críticos, ainda pouco elucidada, alertando sobre a impropriedade em se desconsiderar a injúria renal aguda séptica na metodologia e análise de resultados.

Finalmente, contribui para a desmistificação do real impacto dessa droga, atualmente fundamental e cada vez mais presente no tratamento de germes gram-negativos multirresistentes em UTI, sobretudo quanto sua nefrotoxicidade. Verificamos que a lesão renal relacionada à infusão de polimixinas é desprezível nas doses recomendadas e não demonstram expressão clínica ou somam à deterioração renal dos pacientes sépticos, o que não implica necessariamente em ausência de nefrotoxicidade, que pode se manifestar clinicamente à medida da tendência em se trabalhar com doses mais elevadas de polimixinas.

6 SUMÁRIO

Os principais achados do nosso estudo foram:

- a) A incidência de injúria renal aguda foi de 9%, idêntica entre os grupos tratamento (PoliB) e controle (PipeTazo);
- b) Não encontramos diferença estatística de mortalidade entre os dois grupos (PoliB vs PipeTazo = 22% vs 24%, $p = 0,77$);
- c) Com relação aos desfechos injúria renal aguda e óbito, não identificamos influência do uso venoso de polimixina B nas doses terapêuticas recomendadas;
- d) Os fatores de risco associados com injúria renal aguda foram idade [OR =1,05 (IC 95% 1,01-1,10), $p = 0,021$], gravidade clínica no início do tratamento [escore Apache II - OR =1,12 (IC 95% 0,95-1,32), $p = 0,018$] e acúmulo de disfunções orgânicas [Sofa final - OR =1,66 (IC 95% 1,20-2,30), $p = 0,002$];
- e) O único fator de risco independente para óbito foi o desenvolvimento de injúria renal aguda [OR =4,62 (IC 95% 1,46-14,63), $p = 0,009$];
- f) A injúria renal aguda documentada é, se não absoluta, predominantemente de etiologia séptica.

7 CONCLUSÃO

Concluimos que a infusão venosa da polimixina B na dose de 2,5 mg/Kg/dia em três doses diárias é uma opção eficaz e segura para tratamento de sepse pulmonar por germes gram-negativos multirresistentes.

Não encontramos associação entre injúria renal aguda e infusão de polimixina B. Considerando os fatores de risco identificados para injúria renal aguda (idade, gravidade clínica no início do tratamento e acúmulo de disfunções orgânicas), podemos concluir também que o fator determinante para o desenvolvimento de IRA nos pacientes em uso de polimixina B é a progressão da disfunção de múltiplos órgãos relacionada à sepse, correspondendo à injúria renal aguda predominantemente séptica, ao contrário de nefrotóxica.

Ainda, não houve influência do uso de polimixina B na mortalidade. O único fator de risco associado ao óbito foi o desenvolvimento de injúria renal aguda séptica. No entanto, constatamos que a IRA ocorre no contexto de acúmulo de disfunções orgânicas, idade e gravidade dos pacientes - variáveis fortemente interligadas a ponto de se confundirem nas análises estatísticas e estarem altamente associadas ao desfecho óbito. Isso reforça o desenvolvimento de injúria renal aguda no contexto da sepse, sendo, ao mesmo tempo que consequência, forte indicador ou “marcador” de desfecho desfavorável dessa síndrome.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Mendes CAC, Cordeiro JA, Burdmann EA: Prevalence and Risk Factors for Acute Kidney Injury Associated with Parenteral Polymyxin B Use. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2009; 55(6): 752-59.
- 2- Michalopoulos A, Falagas ME: Colistin and Polymyxin B in Critical Care. *Critical Care Clinics*. 2008; 24:307-391.
- 3- Ramasubban S, Majumdar A, Das PS: Safety and Efficacy of Polymyxin B in Multidrug-Resistant Gram-Negative Severe Sepsis and Septic Shock. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2008; 12(4):153-7.
- 4- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine* 2008; [published correction appears in *Crit Care Med* 2008; 36:1394-1396] 36:296-27.
- 5- Arnold TM, Forrest GN, Messmer KJ: Polymyxin antibiotics for gram-negative infections. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007; 64(8):819-26.
- 6- Mentzelopoulos SD, Pratikaki M, et al: Prolonged Use of Carbapenems and Colistin Predispose to Ventilator-Associated Pneumonia by Pandrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Medicine*. 2007; 33:1524-32.
- 7- Falagas ME, Kasiakou SK: Toxicity of Polymyxins: a Systematic Review of the Evidence from Old and Recent Studies. *Critical Care*. 2006; 10(1):R27.
- 8- Uchino S: The epidemiology of acute renal failure in the world. *Current Opinion in Critical Care*. 2006; 12:538-43.
- 9- Falagas ME, Kasiakou SK: Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 40:1333-41.
- 10- Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al: Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal American Society Nephrology* 2005; 16:3365-70.

- 11- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al: Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA – The Journal of the American Medical Association*. 2005; 294:813–18.
- 12- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al: Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney International* 2004; 66:1613–21.
- 13- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leiba C, et al: Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) with Intravenous Colistin: a Comparison with Imipenem-Susceptible VAP. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36:1111-18.
- 14- Vincent JL et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Medicine* 1996; 22:707-10.
- 15- Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G: Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *American Journal Medicine* 1987; 83:65–71.
- 16- Knaus WA et al: APACHE II: A Severity of Disease Classification System. *Critical Care Medicine*. 1985; 13:818-29.
- 17- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT: Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *American Journal Medicine*. 1983; 74:243–48.
- 18- Chvojka J, Sýkora R, Karvunidis T, Radêj J, Krouzecký A, Novak I, Matejovic M. New Developments in Septic Acute Kidney Injury. *Physiological Research*. 2010; 59:859-69.
- 19- Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351:159-69.
- 20- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA – The Journal of the American Medical Association*. 1995; 273:117-23.
- 21- Honoré PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, Boer W, De Waele E, Collin V, Spapen HD. Septic AKI in ICU patients. Diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive

review of recent and future developments. *Annals of Intensive Care*. 2011 Aug 9; 1(1):32.

22- Jacobs R, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Boer W, De Regt J, De Waele E, Collin V, Spapen HD. Septic Acute Kidney Injury: The Culprit Is Inflammatory Apoptosis rather than Ischemic Necrosis. *Blood Purification*. 2011; 32(4):262-65.

23- Zavaschi AP, Goldani LZ, Cao Guoying, Superti SV, Lutz L, Barth AL, Ramos F, Boniatti MM, Nation RL, Li J. Pharmacokinetics of Intravenous Polymyxin B in Critically Ill Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47:1298-04.

24- Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW. Polymyxin B Nephrotoxicity and Efficacy against Nosocomial Infections Caused by Multiresistant Gram-Negative Bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Aug 2003; 8(47):2659-62.

25- Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins Revisited. *Clinical Microbiology Review*. July 2008; 3(21):449-65.

26- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*. 2001; 29:1303–10.

27- Berto P, Ronco C, Cruz D, Melotti RM, Antonelli M. Cost-Effectiveness Analysis of Polymyxin B Immobilized Fiber Column and Conventional Medical Therapy in the Management of Abdominal Septic Shock in Italy. *Blood Purification*. 2011; 32:331-40.

28- Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D, Mauriello Romanazzi G, Pacitti A, Lanfranco G, Puntorieri V, Martin EL, Mascia L, Monti G, Casella G, Segoloni GP, Camussi G, Ranieri VMP. Polymyxin B Hemoperfusion Inactivates Proapoptotic Factors. *Intensive Care Medicine*. 2008; 34:1638–45.

29- Wesche-Soldato DE, Swan RZ, Chung CS, Ayala A. The apoptotic pathway as a therapeutic target in sepsis. *Current Drug Targets*. 2007; 8:493–00.

30- Vinnicombe J, Stamey TA. The relative nephrotoxicities of polymyxin B sulfate, sodium sulfomethyl-polymyxin B, sodium sulfomethyl-

colistin (colimycin), and neomycin sulfate. *Investigative Urology*. 1969; 6:505-19.

31- Catchpole CR, Andrews JM, Brenwald N, Wise R. A reassessment of the in-vitro activity of colistin sulphomethate sodium. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1997; 39:255–60.

32- Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001; 39:183–90.

33- Nord NM, Hoeprich PD. Polymyxin B and colistin. *New England Journal of Medicine*. 1964; 270:1030-35.

34- Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM, Pancholi P, Della-Latta P, Hammer SM, et al. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 54:566-69.

35- Holloway KP, Roupael NG, Wells JB et al. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2006; 40: 1939–45.

36- Pastewski AA, Caruso P, Parris AR, Dizon R, Kopec R, Sharma S, et al. Parenteral polymyxin B use in patients with multidrug-resistant Gram-Negative Bacteremia and Urinary Tract Infections: A Retrospective Case Series. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2008; 42:1177-87.

37- Marschke G, Sarauw A. Polymyxin inhalation therapeutic hazard. *Annals of Internal Medicine*. 1971; 74:144-45.

38- Lindesmith LA, Baines RD Jr, Bigelow DB, Petty TL. Reversible respiratory paralysis associated with polymyxin therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1968; 68:318-27.

39- Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1970; 72:857-68.

- 40- Beirne GJ, Hansing CE, Octaviano GN, Burns RO. Acute renal failure caused by hypersensitivity to polymyxin B sulfate. *JAMA – The Journal of the American Medical Association*. 1967;202:156-58.
- 41- Kallel H, Hamida CB, Ksibi H, Bahloul M, Hergafi L, Chaari A, et al. Suspected acute interstitial nephritis induced by colistin. *Journal of Nephrology*. 2005; 18:323-26.
- 42- Moyer JH, Mills LC, Yow EM. Toxicity of polymyxin B. I. Animal studies with particular reference to evaluation of renal function. *Archives of Internal Medicine*. 1953; 92:238-47.
- 43- Furtado GH, d'Azevedo PA, Santos AF, Gales AC, Pignatari AC, Medeiros EA. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007; 30:315-19.
- 44- Reina R, Estenssoro E, Saenz G, Canales H S, Gonzalvo R, Vidal G, et al. Safety and efficacy of colistin in Acinetobacter and Pseudomonas infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2005; 31:1058-65.
- 45- Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, Hakim A, Dammak H, Chelly H, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Medicine*. 2007; 33:1162-67.
- 46- Hachem RY, Chemaly RF, Ahmar CA, Jiang Y, Boktour MR, Rjaili GA, et al. Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2007; 51:1905-11.
- 47- Oliveira MS, Prado GVB, Costa SF, Grimbaum RS, Levin AS. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Acinetobacter spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008; 61:1369-75.
- 48- Elias LS, Konzen D, Krebs JM, Zavascki AP. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 65:2231-37.
- 49- Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge ID, Smeaton TC, Coulthard K. Pharmacokinetics of colistina methanesulphonate and colistina in rats

following an intravenous dose of colistina methanesulphonate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 53:837-40.

50- Zavascki AP, Goldani LZ, Cao G, Superti SV, Lutz L, Barth AL, Ramos F, Boniatti MM, Nation RL, Li J. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47:1298-04.

51- Kwa AL, Abdelraouf K, Low JG, Tam VH. Pharmacokinetics of polymyxin B in a patient with renal insufficiency: a case report. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52:1280–81.

52- Zavascki AP. Dose Adjustment of Polymyxins for Renal Insufficiency. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Oct. 2011; p. 4940.

53- Bilevicius E, Dragosavac D, Dragosavac S, Araújo S, Falcão ALE, Terzi RGG. Multiple Organ Failure in Septic Patients. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2001; 5(3):103-10.

54- Mendonça A, Vicent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F. Acute Renal Failure in the ICU: risk factor and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Medicine*. 2000; 26:915-21.

55- Wan L, Bellomo R, Giantomasso DD, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Current Opinion in Critical Care*. 2003; 9(6):496–02.

56- Hengartner MO. *Nature*. 2000; 407: 770-76.

57- Lerolle N, Nochy D, Guérot E, et al: Histopathology of septic shock induced renal injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Medicine*. 2010; 36: 471–78.

58- Fink MP. Bench-to bedside review: Cytopathic hypoxia. *Critical Care*. 2002; 6:491-99.

59- Singer M, Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004; 364:545–48.

60- Jo SK, Cha DR, Cho WY, et al. Inflammatory cytokines and lipopolysaccharide induce Fas-mediated apoptosis in renal tubular cells. *Nephron*. 2002; 91:406–15.

- 61- Bonegio R, Lieberthal W. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Current Opinion Nephrology Hypertension*. 2002; 11:301–08.
- 62- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348:138–50.
- 63- Chang CH, Lin CY, Tian YC, Jenq CC, Chang MY, Chen YC, Fang JT, Yang CW. Acute Kidney Injury Classification: Comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock*. 2010; 33(3):247-52.
- 64- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*. 1992; 20:864-74.
- 65- Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzales J, et. Al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA – The Journal of the American Medical Association*. 2003; 290 (19):2588-98.
- 66- O’Fallon E, Gautam S, D’Agata EMC. Colonization with Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Prolonged Duration and Frequent Cocolonization. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 48:1375–81.
- 67- Ioanas, M, Ewig,S, Torres A. Treatment failures in patients with ventilator-associated pneumonia. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2003; 17: 753–71.
- 68- Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic Resistance—What’s dosing got to do with it? *Critical Care Medicine*. 2008; 36 (8):2433-40.
- 69- Junior JALS, David CMN, Hatum R, et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2006; 18(1):9-17.
- 70- Silva E, de Almeida PM, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, et al.: Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Critical Care*. 2004, 8: R251-R260.
- 71- Quartin AA, Schein RM, Kett DH et al. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic

Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA – The Journal of the American Medical Association*. 1997; 277:1058-63.

72- Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of highdose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *New England Journal of Medicine*. 1987; 317:659-65.

73- Sogayar, AMC; Machado, Flavia; Rea-Neto, Alvaro; et al. A Multicentre, Prospective Study to Evaluate Costs of Septic Patients in Brazilian Intensive Care Units. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26(5): 425-34.

74- Hotchkiss RS, Karl IE - Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA – The Journal of the American Medical Association*. 1992; 267:1503-10.

75- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine* 2001; 345:1368–77.

76- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*. 2004; 32:858–73.

77- León-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Domingues-Cherit G et al. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. *Critical Care Medicine*. 2000; 28:1316-21.

78- Centers for Disease Control: Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia – United States, 1979-1987. *JAMA – The Journal of the American Medical Association*. 1990; 263:937-38.

79- Anderson RN: National Vital Statistics Reports [serial online], 16 September 2002. [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr50/nvsr50_16.pdf], acessado em 15 de setembro de 2011.

80- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002; 420:885-891.

81- Fink MP, Evans TW. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels. *Intensive Care Medicine*. 2002; 28(3):369-75.

82- Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345:588-595.

83- Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Current Opinion in Critical Care*. 2002; 8(5):376-88.

84- Assaly R, Olson D, Hammersley J, Fan PS, Liu J, Shapiro JI, Kahaleh MB. Initial evidence of endothelial cell apoptosis as a mechanism of systemic capillary leak syndrome. *Chest*. 2001; 120:1301-8.

85- De Backer D, Creteur J, Preseir JC, Dubois MJ, JL Vincent. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002; 166:98-104.

86- Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Critical Care Medicine*. 1993;21:1296-03.

87- De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Critical Care Medicine*. 2003; 31:1659-67.

88- Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Critical Care Medicine*. 1999; 27:1369-77.

89- Carlet J, Taylor F, Levi M, Artigas A, ten Cate H, Marshall J. Clinical expert round table discussion (session 4) at the Margaux Conference on Critical Illness: sepsis: inflammation disorder, coagulation disorder, or both? A challenge for clinicians. *Critical Care Medicine*. 2001; 29(7 Suppl): S107-8.

90- Fink MP, Evans TW. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels. *Intensive Care Medicine*. 2002;28(3):369-75.

91- Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HC Jr. Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Archives of Surgery*. 1980; 115:136-40.

92- Anning PB, Sair M, Winlove CP, Evans TW. Abnormal tissue oxygenation and cardiovascular changes in endotoxemia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999; 159:1710-1715.

93- Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al - Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348:1546-1554.

- 94- Jacoby GA, Munhoz-Price LS. The new beta-lactamases. *New England of Medicine*. 2005; 325:380-391.
- 95- Kaye KS, Engemann JJ, Fraimow HS et al. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms and clinical management. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2004; 18:467-511.
- 96- Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clinical Infectious Disease*. 2007; 34:634-640.
- 97- Paterson (guest editor). Serious infection in the Intensive Care Unit: *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. *Clinical Infectious Disease*. 2006; 43(suppl 2):S41-S513.
- 98- Tenover FC. Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview. *Clinical Infectious Disease*. 2001; 33(suppl3):S108-S115.
- 99- Bryan LE. Microbial Resistance to Drugs. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
- 100- Courvalin P. Transfer of antibiotic resistance genes between gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 1994; 38:1447.
- 101- Rossi F, Andreazzi DB. Resistência Bacteriana: interpretando o antibiograma. São Paulo: Atheneu, 2005.
- 102- Couto RC, Pedrosa TMG, Cunha AFA, Amaral DB. Infecção hospitalar e outras complicações não-infecciosas da doença: epidemiologia, controle e tratamento. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

9 ANEXO – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: **068/10**

Título do Projeto: “Injúria renal aguda, SAPS 3, APACHE II e APACHE IV: comparação entre os preditores de gravidade em pacientes adultos internados em unidade de terapia intensiva”.

Pesquisador(a) Responsável: Francisco de Assis Rocha Neves

Data de Entrada: 24/05/10

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto **068/10** com o título: “Injúria renal aguda, SAPS 3, APACHE II e APACHE IV: comparação entre os preditores de gravidade em pacientes adultos internados em unidade de terapia intensiva”, analisado na 8ª Reunião Ordinária, realizada no dia 31 de agosto de 2010.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 01 de setembro de 2010.

Prof. Volnei Garrafa
Coordenador do CEP-FS/UnB