

# POLIMIXINAS - REVISÃO COM ÊNFASE NA SUA NEFROTOXICIDADE

CARLOS ALBERTO CALDEIRA MENDES<sup>1\*</sup>, EMMANUEL A BURDMANN<sup>2</sup>

Trabalho realizado no Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, S.Paulo, SP

## RESUMO

As polimixinas são antibióticos polipeptídeos com potente ação sobre várias bactérias gram-negativas. O seu uso foi praticamente abandonado entre 1970 e 1980, em virtude do aparecimento de drogas com menor toxicidade. Com o aparecimento de bactéria gram-negativas multirresistentes, principalmente em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, e a ausência de novos antimicrobianos para combater esses patógenos, renovou-se o interesse pelas polimixinas nos últimos anos. O principal efeito adverso desta classe de antibióticos é a nefrotoxicidade. Atualmente, somente as polimixinas B e E são utilizadas na prática clínica. A polimixina E é conhecida como colistina e utilizada na forma de colestimetato de sódio com o intuito de reduzir sua nefrotoxicidade, sendo o composto mais utilizado e mais estudado. Não existem dados consistentes sobre a prevalência de lesão renal associada ao uso das polimixinas ou sobre os fatores de risco para desenvolvimento de nefrotoxicidade desses antibióticos. A proposta deste artigo é rever os principais aspectos de farmacodinâmica das polimixinas, prover um melhor entendimento dos seus mecanismos de nefrotoxicidade e comparar as diferentes prevalências de lesão renal descritas com o uso desta classe de antibióticos.

UNITERMOS: Polimixina B. Colistina. Insuficiência renal aguda. Nefrotoxicidade.

## \*Correspondência:

Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – CEATOX  
Av. Brigadeiro Faria Lima, nº 5544 – São Pedro  
São José do Rio Preto - SP  
CEP: 15090-000  
Tel: (17) 3201-5000 - Fax: (17) 3201-5000 - ramal 1560  
cacaldeira@uol.com.br

As polimixinas formam um grupo de antibióticos ativos contra várias bactérias gram-negativas. Sintetizadas por cepas de *Bacillus polymyxa*, foram descritas de forma independente em 1947 por pesquisadores norte-americanos e ingleses e o nome genérico de polimixinas foi adotado para os antibióticos originados por este microorganismo<sup>1</sup>. Constituem um grupo de cinco substâncias intimamente relacionadas, que receberam o nome de polimixinas A, B, C, D e E, sendo esta última chamada de colistina, produzida pelo *Bacillus colistinus*. Somente as polimixinas B e E são utilizadas clinicamente, em virtude da grande toxicidade das demais<sup>2</sup>.

## ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

O espectro antimicrobiano abrange somente germes gram-negativos. Num programa de vigilância epidemiológica (SENTRY - 2001 a 2004) encontrou-se excelente atividade da polimixina B contra *Pseudomonas aeruginosa* (1,3% de resistência) e *Acinetobacter spp* (2,1% de resistência), com MIC<sub>50</sub> ≤ 1 mg/L e MIC<sub>90</sub> ≤ 2mg/L para ambos os patógenos, e para *Citrobacter spp.*, *Escherichia coli* e *Klebsiella spp* (MIC<sub>90</sub>, ≤ 1 mg/L; < de 2% de resistência). A sensibilidade foi mais variável para *Enterobacter spp* (83,3% de susceptibilidade; MIC<sub>50</sub>, ≤ 1 mg/L) e *Stenotrophomonas maltophilia* (72,4% de susceptibilidade; MIC<sub>50</sub> ≤ 1 mg/L). A sensibilidade é mais limitada (MIC<sub>50</sub> > 8

mg/L) para *Burkholderia cepacia* (11,8% de susceptibilidade), *Serratia spp.* (5,4% de susceptibilidade), *Proteus spp* indol-positivo. (1,3% de susceptibilidade) e *Proteus mirabilis* (0,7% de susceptibilidade)<sup>3</sup>.

As polimixinas não são ativas contra bactérias gram-positivas e fungos. A atividade bactericida desta classe de antibióticos manteve-se praticamente inalterada desde a sua introdução<sup>4, 5</sup>, apesar de já ter sido observada alguma resistência, e existirem relatos de associação de antibióticos para potencializar o seu efeito bactericida<sup>6, 7</sup>.

## ESTRUTURA QUÍMICA DAS POLIMIXINAS

São decapeptídeos policatiônicos cíclicos caracterizados por um anel heptapeptídeo, 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 (polimixina E) diferencia-se da polimixina B pela presença do aminoácido D-leucina no lugar de D-fenilalanina na posição 6. O colestimetato de sódio (CMS) é um derivado da colistina obtido através da reação com formaldeído e bissulfato de sódio. Este derivado é menos potente em comparação com o composto original e parece causar menos efeitos adversos<sup>2, 8</sup>. Após a administração, o CMS é convertido em colistina "in vivo",

1. Graduação em Medicina - Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva do Serviço de Emergência Clínica, Disciplina de Clínica Médica do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP
2. Professor Livre-Docente pela Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, SP

e ambas as formas circulam pelo organismo. Estudo recente sugeriu que o CMS é inativo, e seu efeito bactericida depende da metabolização “in vivo” para formar colistina, que seria o único composto ativo<sup>9</sup>.

## MECANISMO DE AÇÃO

São antibióticos anfipáticos e atuam primariamente nas membranas externa e citoplasmática, com ação semelhante a detergentes catiônicos simples. Ligam-se a componentes do envelope celular como fosfolípidos e lipopolisacáridos (LPS), deslocando competitivamente os íons Ca e Mg que agem como estabilizadores da membrana, provocando ruptura da mesma, levando à perda do conteúdo celular e ocasionando morte da bactéria. Essa ação parece ser inibida na presença desses cátions divalentes<sup>4</sup>. A capacidade de ligação e inativação do lipopolisacárido (LPS), molécula relacionada com o desencadeamento da seps e choque séptico têm suscitado estudos com o objetivo de avaliar a sua capacidade para o tratamento destas síndromes, inibindo ou reduzindo o estímulo inflamatório induzido pelo LPS<sup>10</sup>. Neste sentido, aparatos para remoção de LPS e mediadores inflamatórios, como filtros de diálise impregnados de polimixina B, têm sido utilizados com algum sucesso<sup>11, 12</sup>.

## PREPARAÇÕES COMERCIAIS

A polimixina E (colistina) é encontrada comercialmente como sulfato, usada topicamente para descontaminação intestinal, e como colestimetato de sódio (CMS) para uso parenteral (intravenoso, intramuscular, intratecal e inalatório). A polimixina B na forma de sulfato é utilizada topicamente (pele, ouvidos e olhos) e por via parenteral (intravenosa e intratecal)<sup>13</sup>.

## FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA

Informações mais antigas sobre a farmacocinética desses antibióticos são pouco confiáveis em relação ao CMS, uma vez que os métodos utilizados não diferenciavam o CMS da colistina, sua forma ativa. Portanto esses estudos devem ser interpretados com cautela. Estudo recente, utilizando cromatografia líquida de alta performance, avaliou 14 pacientes com função renal normal portadores de infecções graves por bacilos gram-negativos multirresistentes que receberam 225 mg de CMS IV a cada oito horas (um paciente recebeu 150 mg a cada oito horas) por no mínimo dois dias, encontrou concentrações máxima e mínima de 2,93 mg/L (desvio padrão - DP = 1,24) e 1,03 mg/L (DP = 0,44), respectivamente. O clearance, volume de distribuição e meia vida com seus respectivos DP foram 13,6 (5,8) L/h, 139,9 (60,3) L e 7,4 (1,7) horas, respectivamente. É importante notar que essas doses foram associadas com uma relação sub ótima de  $C_{MÁX}/MIC$  para muitas cepas de bacilos gram-negativos ( $\leq 2$  mg/mL)<sup>14</sup>. Os estudos com sulfato de polimixina B são mais fidedignos. Um estudo recente determinou a concentração sérica de polimixina B1 (o maior constituinte do sulfato de polimixina B) em nove pacientes após uso endovenoso. A meia vida encontrada foi de 13 h. Também observou-se uma alta ligação protéica ( $> 95\%$ ) e um volume de distribuição de aproximadamente 1,39 L/kg<sup>15</sup>.

Esses antibióticos demonstraram efeito bactericida rápido e dependente da concentração. Em estudo com polimixina B, foi observado que a dose diária (mas não a frequência de doses) foi um fator importante para determinar a atividade do antibiótico, e a relação AUC/MIC (área sob a curva tempo/concentração inibitória mínima) parece ser o parâmetro farmacodinâmico mais relacionado ao efeito bactericida<sup>16</sup>.

## DOSAGEM

A polimixina B é utilizada na dose de 1,5 a 2,5 mg/kg/dia (1,0 mg de sulfato de polimixina B = 10.000 UI) nos pacientes com função renal normal (depuração de creatinina  $> 80$  mL/min)<sup>17</sup>. Nos pacientes com alteração da função renal, recomenda-se administrar dose de 2,5 mg/kg no primeiro dia, corrigindo as doses seguintes de acordo com a depuração de creatinina (ClCr). Entre 30 e 80 mL/min administra-se 1,0 a 1,5 mg/kg/d, com ClCr  $< 30$  mL/min, administra-se 1,0 a 1,5 mg/kg a cada dois a três dias e nos pacientes anúricos administra-se 1,0 mg/kg a cada cinco a sete dias<sup>18</sup>. O colestimetato de sódio comercializado nos EUA (coly-mycin M<sup>®</sup>) é utilizado na dose de 5,0 mg/kg/dia nos pacientes com creatinina normal (Cr  $< 1,2$  mg/dL), dividido em três tomadas. Quando a Cr está entre 1,3 e 1,5 mg/dL, utiliza-se de 2,5 a 3,8 mg/kg/d. Com Cr entre 2,6 e 2,5 mg/dL a dose preconizada é de 2,5 mg/kg/d e com Cr entre 2,6 e 4,0 mg/dL, recomenda-se o uso de 1,5 mg/kg/d<sup>19</sup>.

Dados sobre a capacidade de remoção dessas substâncias por procedimentos dialíticos são conflitantes. Li et AL.<sup>20</sup> recuperaram tanto colistina quanto seu derivado CMS através de cromatografia líquida de alta performance no plasma e no líquido de diálise, durante hemodiafiltração venovenosa contínua, sugerindo que o ajuste da dose seja menor nos pacientes submetidos a esse procedimento. Sarria et AL.<sup>21</sup> não conseguiram detectar polimixina B no dialisato durante hemodiálise venovenosa contínua, a despeito de sua presença no plasma ter sido constatada através de repetidos testes, sugerindo que a droga não é dialisável e, portanto, não haveria necessidade de suplementação de doses em pacientes submetidos a procedimentos dialíticos.

## TOXICIDADE

As polimixinas deixaram de ser usadas rotineiramente em virtude do desenvolvimento de outros agentes antimicrobianos com toxicidade inferior. Na década de 90 com o aparecimento de bactérias multirresistentes, inclusive à  $\beta$ -lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas, causando infecções hospitalares, principalmente em unidades de terapia intensiva<sup>2, 22, 23, 24</sup>, ressurgiu o interesse pelas polimixinas, que têm sido motivo de várias revisões<sup>25, 26</sup>.

Os efeitos adversos mais importantes destas drogas são nefrotoxicidade (principalmente insuficiência renal aguda) e neurotoxicidade. Outros efeitos descritos são alergias levando à lesão cutânea (tipo urticária), dor no local de injeção (intramuscular), tromboflebite (injeção EV), febre e eosinofilia<sup>17, 19</sup>. As informações referentes ao uso em humanos durante a gravidez são limitadas. Kazy et AL.<sup>27</sup>, não encontraram evidências de teratogenicidade humana com uso de polimixina B.

## NEUROTOXICIDADE

A neurotoxicidade induzida pelas polimixinas caracteriza-se por fraqueza, parestesias periféricas e faciais, oftalmoplegia, dificuldade de deglutição, ataxia, ptose palpebral e até mesmo bloqueio muscular com insuficiência respiratória e necessidade de suporte ventilatório. O quadro reverte com a suspensão da droga. A maioria dos pacientes que apresentaram neurotoxicidade tinha insuficiência renal concomitante<sup>28,29</sup>. Alterações neurológicas foram descritas em 7,3% de 317 cursos de tratamento com CMS intramuscular<sup>30</sup>.

## NEFROTOXICIDADE

O aparecimento de lesão renal, principalmente insuficiência renal aguda (IRA), é o maior limitante do uso dessa classe de antibióticos. O quadro é caracterizado por elevação dos níveis de ureia e creatinina séricas e redução do CICr, além de hematuria, proteinúria, cilindúria e oligúria. O mecanismo de lesão renal parece estar relacionado com o conteúdo de ácido d-aminobutírico e ácido graxo da molécula, e é semelhante ao efeito do antibiótico na membrana externa bacteriana. Ocorre aumento de permeabilidade da membrana, facilitando o fluxo de cátions, ânions e água, provocando edema e lise celular. Essa ação parece ser dependente da concentração e da duração da exposição ao antibiótico<sup>26</sup>. Em um grande estudo com CMS IM, seis pacientes foram clinicamente diagnosticados com necrose tubular aguda atribuída ao medicamento, havendo confirmação histológica em três deles<sup>30</sup>. Nefrite intersticial aguda por hipersensibilidade ao antibiótico também já foi observada<sup>31, 32</sup>.

## ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Moyer et AL., estudando a administração de polimixina B IV em cães, na dose de 2,5 mg/kg, encontraram redução da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal. A mesma dose administrada por via IM não causou alterações renais significativas. No exame histológico dos animais que apresentaram alteração renal, observou-se um edema difuso dos túbulos renais<sup>1</sup>. Em estudos comparativos com colistina, CMS e metanosulfato de polimixina B, o sulfato de polimixina B mostrou-se mais ativo, porém mais tóxico, principalmente em doses mais elevadas, quando ocasionou acentuada redução da função renal<sup>8,33</sup>.

## ESTUDOS EM HUMANOS

Yow EM et AL. avaliaram a administração de polimixina B (2,5 mg/kg) em 10 indivíduos saudáveis, encontrando disfunção renal em três de quatro indivíduos que apresentavam CICr <85 mL/min. Avaliaram também 26 pacientes em tratamento de infecção por *P. aeruginosa* e não encontraram alterações renais significativas<sup>34</sup>. Outro estudo antigo relacionou altas doses de CMS com elevação da ureia e creatinina e queda do CICr, com recuperação da função renal após interrupção da droga<sup>35</sup>.

Em 288 pacientes (317 tratamentos com CMS IM), Koch-Weser et al. encontraram nefrotoxicidade em 20,2%, com maior incidência nos pacientes com função renal previamente comprometida e nos mais idosos. Não houve diferença de mortalidade entre os pacientes que apresentaram IRA ou não<sup>30</sup>.

Estudos em pacientes portadores de fibrose cística que

utilizaram CMS, encontraram discreto comprometimento renal. No maior deles, com 52 pacientes (135 tratamentos), nenhum desenvolveu nefrotoxicidade<sup>36</sup>, em outro envolvendo 12 pacientes, encontrou-se aumento reversível da ureia ou creatinina em três pacientes<sup>37</sup>, enquanto Reed et AL.<sup>38</sup> observaram elevação da creatinina sérica somente em um de 31 pacientes (proteinúria em 14 pacientes). O número pequeno de pacientes que desenvolveram lesões renais pode ser explicado pelo tipo de pacientes estudados, geralmente mais jovem e menos graves, diferente dos indivíduos não portadores de fibrose cística que utilizam essa classe de antibióticos. Geralmente são portadores de doença aguda e grave, com necessidade de internação em UTI, com comorbidades e geralmente apresentam vários outros fatores de risco para nefrotoxicidade.

Levin et AL.<sup>39</sup>, estudando 59 pacientes que utilizaram CMS, encontraram 37% de IRA. Essa complicação foi mais frequente nos pacientes com alteração renal prévia (58%) que nos pacientes que apresentavam função renal considerada normal (27%).

Falagas et AL.<sup>40</sup> avaliaram pacientes que fizeram uso prolongado de mais de quatro semanas de CMS (média de 43,4 ± 14,6 dias). Somente um paciente evoluiu com aumento reversível dos níveis de creatinina durante a terapia, e esse paciente tinha função renal previamente alterada. Em outro estudo, o mesmo autor analisou 21 pacientes que utilizaram pelo menos sete dias de CMS. IRA ocorreu em três pacientes (dois morreram). Observou-se relação entre a dose acumulada de CMS e o aumento progressivo da creatinina sérica<sup>41</sup>. Kasiakou et al.<sup>42</sup> estudaram 50 pacientes (54 tratamentos) de UTI que utilizaram CMS por pelo menos três dias. IRA foi observada em quatro pacientes (8%), dois deles com função renal previamente alterada. Michelopoulos et al.<sup>43</sup> avaliaram 43 pacientes de UTI (77% > 50 anos) que utilizaram CMS. Oito pacientes (18,6%) desenvolveram IRA. Todos esses pacientes morreram. Kallel et al.<sup>44</sup>, avaliaram 75 pacientes (78 tratamentos) em UTI, que utilizaram CMS. Em 76,9% dos casos a evolução foi considerada satisfatória. Sete pacientes (9%) evoluíram para IRA.

Koornachai et al.<sup>45</sup> estudaram 78 pacientes com idade média de 63,5 anos, tratados com CMS. Nefrotoxicidade foi observada em 24 pacientes (30,8%), sendo que dezessete apresentavam outros fatores predisponentes para lesão renal (outras drogas nefrotóxicas, doença renal crônica e hipovolemia). A alteração renal foi considerada leve e reversível, sem necessidade de terapia dialítica. A mortalidade em 30 dias foi de 46%.

Fica et al.<sup>46</sup> avaliaram 22 pacientes submetidos a 24 tratamentos com CMS. Não encontraram disfunção renal nessa série e a mortalidade hospitalar foi de 54,5%.

Bassetti et al.<sup>47</sup> analisaram 29 pacientes infectados por *A. baumannii* utilizando CMS associado à rifampicina IV. Três pacientes evoluíram para IRA, sendo que todos tinham comprometimento renal prévio. A mortalidade em 30 dias foi de 31%. Pintado et al.<sup>48</sup> avaliaram 60 pacientes que utilizaram mais de 48 horas de CMS. Foi possível avaliar nefrotoxicidade em 55 pacientes. Seis pacientes (10,9%) evoluíram com IRA, sendo que quatro já apresentavam disfunção renal prévia. Apesar do alto número de pacientes que utilizaram CMS associado a aminoglicosídeos (48,3%), a taxa de IRA foi similar a dos pacientes que não usaram essa associação. A mortalidade em 30 dias foi de 26,7%.

Tabela 1 - Estudos recentes sobre colestimetato de sódio relatando nefrotoxicidade

Autor/ano publicação	Pacientes (tipo, número, idade média)	Dosagem	Definição de Nefrotoxicidade	Nefrotoxicidade (IRA)	Mortalidade / Resposta terapêutica
Levin et al. (1999) <sup>39</sup>	UTI Transplante (65%) 59 pacientes 42,1 ± 21,4 anos	2,5 - 5,0 mg/kg/d (ajuste se Cr > 1,2 mg/dL)	Elevação da CrB	IRA: 37% CrB ≤ 1,5 mg/dL - IRA = 27% CrB > 1,5 mg/dL - IRA = 58%	37%
Garnacho-Monteiro et al (2003) <sup>52</sup>	UTI 21 pacientes 56,9 ± 13,1 anos	2,5 - 5,0 mg/kg/d (ajuste se Cr > 1,2 mg/dL)	CrB < 1,2: > 2 mg/dL, ou redução do CICr > 50% ou necessidade de diálise. CrB ≥ 1,2: > 50% da CrB, ou redução do CICr > 50% ou necessidade de diálise	IRA: 24%	61,9%
Michalopoulos AS et al. (2005) <sup>45</sup>	UTI 43 pacientes 56,5 ± 16,2 anos	3 MU 3x/d, ajuste se CrB ≥ 1,3 mg/dL ≥ 48 hs de terapia	CrB ≤ 1,2: aumento ≥ 2 mg/dL. CrB > 2 mg/dL: aumento de 2 X CrB	IRA: 18,6 % Pacientes com CrB > 2 mg/dL: 62,5% Pacientes com CrB ≤ 1,2 mg/dL: 8,5%	Mortalidade hospitalar: 27,9% Mortalidade com IRA: 100%
Falagas ME et al. (2005) <sup>42</sup>	UTI 17 pacientes (19 cursos) 51 anos	5 mg/kg/d ≥ 4 semanas de terapia	IRA: elevação > 50% da CrB, acima de 1,3 mg/dL, ou necessidade de diálise	1% de IRA no final do tratamento	Mortalidade hospitalar: 41,2%
Falagas ME et al. (2005) <sup>43</sup>	UTI - 81% 21 pacientes 67 ± 16 anos	Dose média: 5,5 ± 1,9 MUI. ≥ 7 dias de terapia.	IRA: elevação > 50% da CrB, acima de 1,3 mg/dL, ou necessidade de diálise	IRA: 14,3%	Mortalidade hospitalar: 47,6%.
Kasiakou et al. (2005) <sup>44</sup>	UTI - 80% 50 pac. (54 cursos) 59,2 ± 17,7 anos	2 MU 8/8 hs ≥ 3 dias de terapia	IRA: elevação > 50% da CrB, acima de 1,3 mg/dL, ou necessidade de diálise	IRA: 8%. Pacientes com CrB > 1,3 mg/dL: 18% Pacientes com CrB ≤ 1,3: 5%	Mortalidade hospitalar: 24% . Não houve relação de IRA com óbito.
Reina R et al (2005) <sup>53</sup>	UTI 55 pacientes 41 ± 16 anos	5 mg/kg/d de 8/8 horas com ajuste se CrB ≥ 1,3 mg/dL	IRA: elevação da CrB ≥ 2,0 mg/dL, ou redução do CICr > 50% ou necessidade de diálise.	IRA: 0%	Mortalidade hospitalar: 29%
Hachem RY et al. (2006) <sup>55</sup>	Portadores de Câncer (68% UTI) 31 pacientes Mediana: 52 anos	5 mg/kg/d	IRA: elevação da CrB ≥ 50% ou elevação de 1 mg/dL da CrB.	IRA: 23%.	Mortalidade hospitalar: 26%
Kallel H et al. (2006) <sup>46</sup>	UTI 75 pacientes (78 cursos) 48 ± 20 anos	75 - 150 x 103 U/kg/d (5,5 ± 1,1 MU/d)	IRA: se Cr sérica > 150 μmol/L ou BUN > 10 mmol/L (quando função renal normal)	IRA: 9% - todos com função renal basal normal.	Resposta terapêutica favorável: 76,9%
Cubillos AF et al. (2007) <sup>48</sup>	Principalmente UTI 22 pacientes (24 cursos) 58,2 (16 - 88 anos)	2 a 5 mg/kg/d	Função renal normal → elevação > 2 mg/dL. Doença renal pré existente → elevação do dobro da CrB	IRA: 0%.	Mortalidade hospitalar: 54,5%
Koomanachai P et al. (2007) <sup>47</sup>	57% em UTI 78 pacientes 63,5 anos (18 - 103)	5 mg/kg/d	Aumento de 2 X a CrB ou redução de 30% do CICr basal	IRA: 30,8 %	30 dias: 46,2 %

CICr = depuração de creatinina, CrB = creatinina basal, Cr = creatinina sérica, MU = milhões de unidades

Estudos publicados avaliando o uso de polimixina B são menos frequentes, provavelmente em virtude da discutível toxicidade inferior do CMS. Ouderkerket al.<sup>49</sup> avaliando 60 pacientes que fizeram uso de polimixina B, encontraram 14% de IRA. Esses pacientes eram mais velhos (média de 76 vs 59 anos,  $p = 0,02$ ) e apresentaram maior mortalidade (57% vs 15%,  $p < 0,02$ ). Nove pacientes apresentavam CrB alterada, fator considerado relevante para evolução para IRA, porém, curiosamente nenhum evoluiu com IRA. O mesmo foi observado por Holloway et al.<sup>50</sup>, que não detectaram pacientes com função renal alterada entre os 27% de pacientes que evoluíram com IRA, a despeito de sete pacientes entre os 33 estudados apresentarem essa alteração. Os sete pacientes que evoluíram para IRA não necessitaram de diálise e em cinco deles os valores de creatinina voltaram ao normal após a suspensão da droga. A mortalidade foi de 27%. Em outro estudo com polimixina B avaliou-se 23 pacientes com infecção pulmonar. Somente um paciente evoluiu com IRA. A mortalidade no final do tratamento foi de 21% e a mortalidade hospitalar de 48%<sup>7</sup>. Furtado et al.<sup>51</sup> avaliaram 74 pacientes com pneumonia nosocomial causada por *P. aeruginosa* e que fizeram uso de no mínimo dois dias de polimixina B. A taxa de nefrotoxicidade foi de 9,4%. Não houve diferença com relação à IRA entre os pacientes que evoluíram favoravelmente ou não. A mortalidade hospitalar foi de 74,3%. Em outro estudo recente

utilizando polimixina B, em pacientes de UTI com bacteremia e ITU, observou-se 55% de IRA, porém a definição de IRA foi mais rigorosa, a mortalidade alcançou 63%<sup>52</sup>.

Em vários estudos publicados recentemente comparando polimixinas com outros antibióticos antipseudomonas, incluindo carbapemênicos e ampicilina-sulbactam entre outros, não houve diferença entre os diferentes antibióticos e polimixinas em relação à nefrotoxicidade<sup>53-57</sup>.

As Tabelas 1, 2 e 3 resumem recentes avaliações de tratamentos com sulfato de polimixina B e CMS, apresentando número e tipo de pacientes, definição e incidência de nefrotoxicidade (IRA) e mortalidade.

Em conclusão, relatos de nefrotoxicidade com polimixinas variam de 15% a 55%. A grande variedade da definição de IRA impede conclusões mais significativas. Alguns trabalhos mostraram maior prevalência em pacientes com lesão renal prévia, nos mais velhos e nos que recebem doses elevadas do antibiótico, não corrigidas de acordo com o grau de alteração na função renal. Existe uma grande dificuldade em determinar qual o valor da participação dessas drogas na lesão renal, pois a grande maioria dos pacientes que fazem uso desse antibiótico é portadora de doenças graves, internada em UTI e quase sempre apresenta outros fatores que contribuem para disfunção renal. Portanto, é provável que a nefrotoxicidade

**Tabela 2 - Estudos recentes sobre colestimetato de sódio relatando nefrotoxicidade**

Autor/ano publicação	Pacientes (tipo, número e idade média)	Dosagem	Definição de Nefrotoxicidade	Nefrotoxicidade	Mortalidade
Kallel H et al. (2007) <sup>54</sup>	UTI 60 pacientes 43,4 ± 18,8 anos	6 MU/d , 3 vezes	-	IRA: 0%	UTI: 41,7 % Hospitalar: 41,7 %
Oliveira MS et al. (2008) <sup>56</sup>	Principalmente UTI (93%) 82 pacientes 63 anos (8 - 87) - Mediana	(Média) CMS: 5,1 MU/d Poli B: 1 MU/d	Se Cr B ≤ 1,4: duplicação da CrB Se Cr B > 1,4: elevação da Cr em 1 mg/dL	IRA: 26 %	Mortalidade hospitalar: 77 %
Pintado V et al. (2008) <sup>51</sup>	Principalmente UTI 60 pacientes 52 ± 21,5 anos	2,5 a 5,0 mg/kg/d	Se Cr < 1,4 mg/dL → elevação da CrB > 2 mg/dL. Se Cr ≥ 1,4 mg/dL → aumento de 50% do valor basal ou necessidade de diálise.	10,9%	Mortalidade 30 dias: 26,7%
Bassetti et al. (2008) <sup>50</sup>	UTI 29 pacientes 46 ± 14 anos	2 MU a cada 8 horas	Se Cr < 1,2 mg/dL: IRA > 2 mg/dL ou 50% redução ClCr. Se Cr ≥ 1,2 mg/dL: elevação CrB ≥ 50% ou 50% redução do ClCr.	10%	Mortalidade 30 dias: 31%

ClCr: depuração de creatinina, CrB: creatinina basal, Cr: creatinina sérica, MU: milhões de unidades

Tabela 3 - Estudos recentes sobre polimixina B IV relatando nefrotoxicidade

Autor/ano publicação	Pacientes (tipo, número e idade média)	Dosagem	Definição de Nefrotoxicidade	Nefrotoxicidade	Mortalidade
Ouderkirk et al. (2003) <sup>40</sup>	Hospital Terciário 60 pacientes 61anos (22-90)	1,5-2,5 mg/kg/d	Dobro da CrB para um valor $\geq 2$ mg/dL	14%	20% Com IRA: 57% Sem IRA: 15%
Sobieszczyc et al. (2004) <sup>7</sup>	UTI (92%) 25 pac.(29 cursos) 55 anos (20 - 84)	2,5-3,0 mg/kg. $\geq 2$ dias de terapia	Dobro da CrB	6%	Final do tratamento: 21% Hospitalar: 48%
Holloway et al. (2006) <sup>41</sup>	UTI 33 pacientes 41 anos	Dose média: 130 mg/d (18,6 - 300 mg/d). No mínimo 2 doses	Aumento da CrB de 0,5 mg/dL, ou aumento $\geq 50\%$ na CrB ou redução do ClCr $\geq 50\%$	21%	27%
Furtado et al. (2007) <sup>49</sup>	UTI 74 pac. 51/58 anos	1,5-2,5 mg/kg/d (IV contínuo) $\geq 2$ dias de terapia	Necessidade de diálise, creatinina sérica $> 2,0$ mg/dL ou 2 X CrB durante o tratamento.	9,4% 5,7% grupo de resposta favorável 12,8% grupo de resposta desfavorável.	Resposta favorável: 47,3% Mortalidade hospitalar: 74,3%
Pastewski AA et al. (2008) <sup>52</sup>	UTI 16 pacientes (17 cursos) 72,2 $\pm$ 13,9 anos	1,5-2,5 mg/kg/d	IRA: aumento da CrB de $\geq 0,5$ mg/dL ou redução do ClCr $\geq 50\%$	55%	Mortalidade hospitalar: 63 %

ClCr = depuração de creatinina, CrB = creatinina basal, Cr = creatinina sérica

dessas drogas seja menor que as prevalências encontradas. É importante lançar mão de todos os mecanismos disponíveis de proteção renal nos pacientes que utilizam esses antibióticos, como manutenção da volemia e cuidados na administração de outras drogas potencialmente nefrotóxicas, além de monitorizar rigorosamente a função renal.

## SUORTE FINANCEIRO:

EAB tem apoio financeiro do CNPQ.

**Conflito de interesse:** Não há

## SUMMARY

### POLYMYXINS - REVIEW WITH EMPHASIS ON NEPHROTOXICITY

*Polymyxins are polypeptide antibiotics with strong action against Gram-negative bacteria. Their use was almost halted between 1970 and 1980 due to the launching of less toxic compounds. The emergence of multiresistant Gram-negative bacterial strains, mainly in patients hospitalized in intensive care units, and the absence of new antimicrobials effective against these pathogens, renewed interest in polymyxins in recent years. The major adverse effect of this class of antibiotics is nephrotoxicity. Currently, only polymyxins B and E are used in clinical practice. Polymyxin E, the compound more employed and studied, is known as colistin and is used in the form of sodium colistimethate, for the purpose of reducing its nephrotoxicity. There is no consistent data about prevalence of renal injury associated with use of the polymyxins or about the risk factors to develop nephrotoxicity with these antibiotics. The aim*

*of this manuscript is to review the main aspects of polymyxin pharmacodynamics, to provide a better understanding about the mechanism of renal injury associated with them and to compare the different prevalences of renal injury described with the use of these antibiotics.* [Rev Assoc Med Bras 2009, 55(6): 752 - 9]

KEY WORDS: Polymyxin B. Colistin. Acute renal failure. Nephrotoxicity.

## REFERÊNCIAS

- Moyer JH, Mills LC, Yow EM. Toxicity of polymyxin B. I. Animal studies with particular reference to evaluation of renal function. Arch Intern Med. 1953;92:238-47.
- Falagas EM, Kasiakou SK. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis. 2005;40:1333-41.
- Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2001-2004). Clin Microbiol Infect. 2006;12:315-21.
- Storm DR, Rosenthal KS, Swanson PE. Polymyxin and related peptide antibiotics. Ann. Rev Biochem. 1977;46:723-63.
- Landman D, Bratu S, Kochar S, Panwar M, Trehan M, Doymaz M, et al. Evolution of antimicrobial resistance among Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii and Klebsiella pneumoniae in Brooklyn, NY. J Antimicrob Chemother. 2007;60:78-82.
- Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. BMC Infect Dis. 2005;8:24
- Sobieszczyc 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. J Antimicrob Chemother. 2004;54:566-9.

8. Vinnicombe J, Stamey TA. The relative nephrotoxicities of polymyxin B sulfate, sodium sulfomethyl-polymyxin B, sodium sulfomethyl-colistin (colimycin), and neomycin sulfate. *Invest Urol.* 1969;6:505-19.
9. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1953-8.
10. Cooperstock M. Inactivation of endotoxin by Polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother.* 1974;6:422-5.
11. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toramyxin). *Ther Apher Dial.* 2003;7:108-14.
12. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, Burchardi H, Bruining H, Lerma FA, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock.* 2005;23:400-5.
13. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of recent literature. *Clin Med Res.* 2006;4:138-46.
14. Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, Panidis D, Boutzouka E, Karatzas S, et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: A prospective, open-label, uncontrolled study. *Clin Ther.* 2008;30:143-51.
15. Kwa AL, Lim TP, Low JG, Hou J, Kurup A, Prince RA, et al. Pharmacokinetics of polymyxin B1 in patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;60:163-7.
16. Tam VH, Schilling AN, Vo G, Kabbara S, Kwa AL, Wiederhold NP, et al. Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3624-30.
17. Product information. Polymyxin B sulfate sterile, 500,000 units, Bedford-poly B. Bedford. Ohio: Bem Venue Bedford Laboratories; February 2004.
18. Hoeprich PD. The polymyxins. *Med Clin North Am.* 1970; 54:1257-65.
19. Colestimetato de Sódio (Coly-Mycin M)/ FDA: Information for Healthcare Professionals Colistimethate (Coly-Mycin M and generic products). Rockville: Food and Drug Administration; 2007. [cited 2007 jun 28]. Available from: URL:<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/colistimethateHCP.htm>.
20. Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin-associated acute renal failure: revisited. *South Med J.* 2005;98:1229-30.
21. Sarria JC, Angulo-Pernett F, Kimbrough RC, McVay CS, Vidal AM. Use of intravenous polymyxin B during continuous venovenous hemodialysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:340-341.
22. Fass RJ, Barnishan J, Ayers LW. Emergence of bacterial resistance to imipenem and ciprofloxacin in a university hospital. *J Antimicrob Chemother.* 1995;36:343-53.
23. Levin AS, Mendes CM, Sinto SI, Sader, HS, Scarpitta CR, Rodrigues E, et al. An outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in São Paulo, Brazil. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1996;17:366-8.
24. Dalla-Costa LM, Coelho JM, Souza HÁ, Castro ME, Stier CJ, Bragagnolo KL, et al. Outbreak of Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. *Clin Microbiol.* 2003;41:3403-6.
25. Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant Gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother.* 1999;33:960-7.
26. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care.* 2006;10:R27.
27. Kazy Z, Puhó E, Czeizel AE. Parenteral polymyxin B treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2005;20:181-2.
28. Wolinsky E, Hines JD. Neurotoxic and nephrotoxic effects of colistin in patients with renal disease. *N Engl J Med.* 1962;266:759-62.
29. Lindesmith LA, Baines RD Jr, Bigelow DB, Petty TL. Reversible respiratory paralysis associated with polymyxin therapy. *Ann Intern Med.* 1968; 68:318-27.
30. 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. *Ann Intern Med.* 1970;72:857-68.
31. BeirneGJ, HansingCE, OctavianoGN, BurnsRO. Acute renal failure caused by hypersensitivity to polymyxin B sulfate. *JAMA.* 1967;202:156-8.
32. Kallel H, Hamida CB, Ksibi H, Bahloul M, Hergafi L, Chaari A, et al. Suspected acute interstitial nephritis induced by colistin. *J Nephrol.* 2005;18:323-6.
33. Nord NM, Hoeprich PD. Polymyxin B and colistin: a critical comparison. *N Engl J Med.* 1964;270:1030-5.
34. Yow EM, Moyer JH. Toxicity of Polymyxin B. II. Human studies with particular reference to evaluation of renal function. *Arch Intern Med.* 1953;92:248-57.
35. Price DJ, Graham DI. Effects of large doses of colistin sulphomethate sodium on renal function. *Br Med J.* 1970;4:525-7.
36. Ledson MJ, Gallagher MJ, Cowperthwaite C, Convery RP, Walshaw MJ. Four years' experience of intravenous colomycin in an adult cystic fibrosis unit. *Eur Respir J.* 1998;12:592-4.
37. Conway SP, Etherington C, Munday J, Goldman MH, Strong JJ, Wootton M. Safety and tolerability of bolus intravenous colistin in acute respiratory exacerbations in adults with cystic fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2000;34:1238-42.
38. Reed MD, Stern C, O'Riordan MA, Blumer JL. The pharmacokinetic of colistin in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:645-54.
39. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos V, Narinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1008-11.
40. Falagas ME, Rizos M, Bliiziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis.* 2005 ;5:1.
41. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermadis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 26:504-7.
42. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermades GJ, Falagas ME. Combinations therapy with intravenous colistin for management of infections due multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3136-46.
43. Michelopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:115-21.
44. Kallel H, Bahloul M, Hergafi L, Akrouf M, Ketata W, Chelly H, et al. Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28:366-9.
45. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis.* 2007;11:402-6.
46. Fica CA, Céspedes JI, Gompertz GM, Jalón VM, Sakurada ZA, Sáez LE. Intravenous colistin in the treatment of infections due to pan-resistant Gram negative bacilli (Colistin en infecciones nosocomiales por bacilos gram negativos pan-resistentes). *Rev Chilena Infectol.* 2007;24:360-7.
47. Bassetti M, Repetto E, Righi E, Boni S, Diverio M, Molinari MP, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:417-20.
48. Pintado V, San Miguel LG, Grill F, Mejía B, Cobo J, Fortún J, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Infect.* 2008;56:185-90.
49. Ouderkerk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2659-62.
50. Holloway KP, Roupael NG, Wells JB, King MD, Blumberg HM. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1939-45.
51. Furtado GH, dAzevedo PA, Santos AF, Gales AC, Pignatari AC, Medeiros EA. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:315-9.
52. 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. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1177-87.
53. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1111-8.
54. 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 Med.* 2005;31:1058-65.
55. 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 Med.* 2007;33:1162-7.
56. 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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1905-11.
57. 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. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:1369-75.

---

Artigo recebido: 06/08/08  
Aceito para publicação: 17/07/09

---