

Perfil de Utilização e Segurança no Uso do Antimicrobiano Polimixina B em um hospital público

Use and Safety Profile on Use of Antimicrobial Polymyxin B in a public hospital

Ana Flávia Redolfi Oliota¹, Camila Borges dos Reis¹, Edson Antônio Alves da Silva¹, Andreia Cristina Conegero Sanches¹

¹Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Brasil

*Correspondência:

e-mail: andreiaconegero@gmail.com

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a indicação clínica, a dose, e também verificar uma possível alteração da função renal decorrente do uso de Sulfato de Polimixina B em um hospital no oeste do Paraná. Para isto foi realizado um estudo transversal, descritivo, retrospectivo, onde foram avaliados os prontuários de pacientes que utilizaram o medicamento no período de janeiro a junho de 2015. Neste período, 18 pacientes foram tratados com Polimixina B, dos quais, 15 realizaram o antibiograma e destes apenas em 2 casos o micro-organismo isolado não tinha indicação de usar este antimicrobiano. A dose administrada esteve dentro dos limites estabelecidos em apenas 8 pacientes e ainda, a nefrotoxicidade (aumento de 50% no valor da creatinina final em relação à creatinina basal) ocorreu em 7 (38,9%) pacientes. Desta forma, conclui-se que deve ser direcionada maior atenção ao uso deste medicamento para que seu uso seja o mais racional possível respeitando a indicação, a dose e as variações da função renal, a fim de aumentar a efetividade e a segurança do tratamento com este medicamento.

Palavras-chave: Segurança; Toxicidade; Anti-infecciosos;

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the clinical indication, the dose, and also to verify a possible alteration of renal function due to the use of Polimixin B Sulfate in a hospital in the west of Paraná. A cross-sectional, descriptive, retrospective study was carried out to evaluate the medical records of patients who used the drug in the period from January to June 2015. In this period, 18 patients were treated with Polimixin B, of which 15 performed the antibiogram and of these only in 2 cases the isolated microorganism had no indication of using this antimicrobial. The dose administered was within the established limits in only 8 patients, and nephrotoxicity (50% increase in final creatinine in relation to baseline creatinine) occurred in 7 (38.9%) patients. Therefore, it is concluded that greater attention should be directed to the use of this drug in order to make its use as rational as possible, respecting the indication, dose and variations of renal function, in order to increase the effectiveness and safety of the treatment with this medication.

Keywords: Security; Toxicity; Anti-Infective Agents;

INTRODUÇÃO:

Polimixinas são antibióticos utilizados para tratamento de doenças causadas por bactérias Gram-negativas. O grupo denominado polimixinas, pode ser dividido em polimixinas A, B, C, D - sintetizadas por cepas de *Bacillus polymyxa* e polimixina E, também chamada de Colistina, produzida pelo *Bacillus colistinus* (MENDES & BURDMANN, 2009; NEIVA *et al.*, 2013).

Estes antibióticos caíram em desuso entre 1970 e 1980 devido a sua toxicidade, principalmente a nível renal e, pelo surgimento de novos medicamentos, com maior espectro de ação e menores efeitos colaterais, tais como: os beta-lactâmicos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. Porém, o interesse pelo grupo das Polimixinas ressurgiu com o aparecimento de bactérias gram-negativas multirresistentes (BGN MDR), causadoras de infecções, geralmente a nível hospitalar, onde pode-se citar *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, e *Klebsiella pneumoniae* (MENDES & BURDMANN, 2009; KADAR *et al.*, 2013; NATION *et al.*, 2015).

O efeito antibacteriano das polimixinas é decorrente da interação da mesma com componentes da membrana celular externa, como o lipopolissacarídeo (LPS), encontrado em bactérias gram-negativas. Esta interação promove o deslocamento dos íons cálcio e magnésio, o que ocasiona a desestabilização da membrana, levando ao aumento da permeabilidade e ruptura da membrana celular, com conseqüente perda de conteúdo e morte da bactéria (MENDES & BURDMANN, 2009; KADAR *et al.*, 2013).

Atualmente apenas a Polimixina B e E são utilizadas na prática clínica, pois as demais são muito tóxicas. Pode-se citar ainda, que a Polimixina E é menos tóxica do que a B, porém a Polimixina B tem maior ação bactericida em relação a E. A Polimixina B na forma de sulfato é utilizada topicamente (pele, ouvidos e olhos) e por via parenteral (intravenosa e intratecal) (MENDES & BURDMANN, 2009).

O efeito antibacteriano efetivo depende da concentração administrada ao paciente e, portanto, torna-se um fator limitante na prática clínica. Pelo fato das janelas terapêuticas mostrarem-se estreitas e os efeitos nefrotóxicos serem caracterizados como dose-dependente, são necessárias as devidas precauções com decisões acerca do aumento de dose (AZAD *et al.* 2013; NATION *et al.*, 2015).

As polimixinas tem sido vistas como

efetivas para tratamento de várias infecções causadas por micro-organismos Gram-negativos multirresistentes, porém não deveriam ser utilizadas como primeira escolha até conhecermos mais sobre essa classe de antimicrobianos (ARNOLD, FORREST & MESSMER, 2007).

Os efeitos adversos mais comuns associados ao uso das polimixinas são: a nefrotoxicidade e a neurotoxicidade. A nefrotoxicidade, principalmente insuficiência renal aguda é um dos principais fatores responsáveis pela limitação do uso deste medicamento na prática clínica. Esta condição pode ser indicada pelo aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina, redução do clearance de creatinina, assim como hematuria, proteinúria, cilindrúria e oligúria (MENDES & BURDMANN, 2009).

Os fatores de risco relacionados a nefrotoxicidade causada pelas polimixinas, são em sua maioria dependentes da dose, duração do tratamento, magnitude da dose diária e total de dose acumulativa, porém a nefrotoxicidade pode ser vista também em pacientes com dose diária de medicamento adequada ao seu peso por dia (JUSTO & BOSSO, 2015).

Diante desta problemática, o objetivo deste estudo foi avaliar a indicação clínica e a dose, além de verificar uma possível alteração renal decorrente do uso de Sulfato de Polimixina B em um hospital no oeste do Paraná.

MATERIAL E MÉTODOS:

Trata-se de estudo transversal, descritivo, retrospectivo, realizado em um hospital geral, de média e alta complexidade, credenciado exclusivamente ao Sistema Único de Saúde, com 195 leitos, situado no oeste do estado do Paraná.

Para seleção dos pacientes, foi obtido um relatório de dispensação no setor de farmácia, contendo todos os pacientes que utilizaram o Sulfato de Polimixina B no período de 01 de janeiro a 30 de junho de 2015. Foram excluídos pacientes que utilizaram o medicamento por mais de uma vez durante o internamento e que não possuíam nenhuma dosagem de creatinina. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná sob o parecer número 1.530.452.

A partir do relatório gerado pelo setor de farmácia, foram obtidos os prontuários dos pacientes, cujos seguintes dados foram coletados: nome completo, idade, peso, unidade de internação hospitalar, período total de

internação na instituição (em dias), diagnóstico e desfecho (alta hospitalar ou óbito).

Em relação aos dados relativos ao tratamento, foram obtidas informações como: tempo de tratamento com o medicamento (dias), dose prescrita, realização culturas prévias, onde considerou-se como cultura prévia aquela realizada com até 10 dias de antecedência ao início do tratamento, com intuito de verificar se a indicação clínica do medicamento estava de acordo com o micro-organismo isolado e ainda, dosagem sérica de creatinina antes do início do tratamento, considerada como creatinina basal e ao término do tratamento, a fim de avaliar a ocorrência de nefrotoxicidade. Neste estudo, nefrotoxicidade foi determinada pelo aumento de 50% na creatinina ao término do tratamento em relação à creatinina basal, anterior ao tratamento. As análises estatísticas foram realizadas no programa "R" (R CORE TEAM, 2015) e os resultados expressos em frequências relativas e absolutas e média \pm desvio padrão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Durante o período de estudo, 23 pacientes utilizaram o medicamento Sulfato de Polimixina B durante o internamento na instituição, porém 5 foram excluídos segundo os critérios definidos no início do estudo, restando desta forma 18 pacientes, os quais, tiveram os prontuários analisados.

Do total de 18 pacientes, 13 (72,2%) eram homens. A média de idade foi de $50 \pm 22,6$ anos. O tempo médio de internamento foi de $63,8 \pm 33,5$ dias, já a média de tempo do tratamento com Sulfato de Polimixina B foi de $13,3 \pm 8,0$ dias (Tabela 1).

Os resultados encontrados são semelhantes aos de SOBIESZCZYK *et al.*, 2004, que acompanhou 25 pacientes com infecções do trato respiratório tratados com Polimixina B, e encontrou uma idade média de 55 anos de idade, e ainda, o tempo total de internamento de 64 dias. No trabalho de NANDHA; SEKHRI & MANDAL, 2013, o qual também utilizou Polimixina B em 32 pacientes portadores de infecções causadas por BGN MDR, a idade dos indivíduos foi de 48.53, semelhante ao encontrado em nosso estudo. Entretanto, em relação ao período de internamento, um total de 23,91 dias foi encontrado, inferior ao verificado em nosso trabalho. Este fato pode estar relacionado às características dos pacientes incluídos, condições clínicas e gravidade dos casos, além das características do ambiente de internamento.

Em relação a duração do tratamento, nossos resultados foram muito semelhantes aos encontrados na literatura, como o estudo de OUDERKIRK *et al.*, 2003, uma coorte com 60 adultos tratados com Polimixina B, apresentou uma duração média do tratamento de 13.5 dias, e ainda, AKAJAGBOR *et al.*, 2013, que estudou o tratamento com Polimixina B em 67 pacientes críticos, obteve um tempo médio de tratamento 12,5 dias.

Tabela 1 - Perfil dos pacientes submetidos ao tratamento com Sulfato de Polimixina B

	Média	SD \pm
Idade (anos)	50,0	22,6
Tempo de internamento (dias)	63,8	33,5
Tempo de tratamento com Sulfato de Polimixina B (dias)	13,3	8,0
Sexo	N	%
Feminino	5	27,8
Masculino	13	72,2
Unidade de Internação	N	%
UTI Geral	7	38,9
Clínica Médica e Cirúrgica	4	22,2
Ortopedia	4	22,2
UTI Pediátrica	1	5,5
Pediatria	1	5,5
Mais de uma unidade	1	5,5
Motivo de internamento	n	%
Traumatismo craniano	3	16,6
Dores abdominais	3	16,6
Traumatismos Múltiplos	2	11,1
Broncopneumonia	2	11,1
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	2	11,1
Anemias	2	11,1
Acidente Vascular Encefálico	1	5,6
Cirrose Hepática	1	5,6
Osteomielite	1	5,6
Ferimento por Arma de Fogo	1	5,6
Evolução Clínica do Paciente	n	%
Óbito	11	61,1
Alta	7	38,9

Em relação ao motivo de internamento, pode-se verificar que os mais frequentes foram traumatismo craniano e dores abdominais representando 16,6% cada uma, os quais frequentemente exigem terapias mais complexas e podem apresentar complicações, necessitando de arsenal terapêutico com maior espectro, como é caso da Polimixina B.

Em relação à evolução clínica do

paciente, 11 foram a óbito, representando 61,1%, uma porcentagem maior do que as encontradas em estudos com número semelhante de pacientes incluídos, como é o caso de HOLLOWAY *et al.*, 2006, onde, de 33 pacientes tratados com Polimixina B, ocorreram 9 óbitos (27,3%) e NANDHA; SEKHRI & MANDAL, 2013, que com total de 32 pacientes, 9 foram à óbito, representando 28,1%. A causa exata da alta mortalidade encontrada em nosso trabalho é incerta, entretanto as condições clínicas mais complexas dos pacientes incluídos podem ter contribuído para este resultado.

Em relação aos exames laboratoriais, pôde-se verificar que a cultura microbiológica foi realizada previamente ao uso do antimicrobiano para 15 (83,3%) pacientes. O material de coleta que predominou para realização das culturas foi a secreção respiratória, que esteve presente em 6 (33,3%) casos (Tabela 2).

Tabela 2 - Culturas Microbiológicas prévias ao uso do Sulfato de Polimixina B

Realização de Cultura	N	%
Sim	15	83,3
Não	3	16,7
Total	18	100
Material de Coleta		
Secreção Respiratória	6	40
Sangue periférico	5	33,3
Sangue de Cateter Periférico e Central	2	13,3
Urina	2	13,3
Número de micro-organismos Isolados		
Um micro-organismo isolado	8	53,3
Dois micro-organismos isolados	3	20
Ausência de crescimento de micro-organismos	4	26,7

Nota-se que para 3 pacientes (16,7%) a cultura prévia ao uso do medicamento não foi realizada, indicando provável uso empírico da Polimixina B. No entanto, sabe-se que o mais adequado é realizar cultura antes do início de qualquer tratamento com antimicrobianos, para que desta forma, a escolha terapêutica possa ser guiada tanto pela patologia quanto pelo micro-organismo causador.

Das 15 culturas microbiológicas realizadas, em 8 foi isolado um único micro-organismo e em 3 culturas, dois micro-organismos, totalizando assim 14 bactérias isoladas. No entanto, 4 culturas foram realizadas, mas seu resultado foi negativo. As bactérias isoladas foram: *Acinetobacter baumannii*

complex, em 7 culturas (50%), *Stenotrophomonas maltophilia*, em 2 culturas (14,3%), seguidas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ESBL (beta-lactamase de espectro estendido), *Klebsiella pneumoniae* KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), *Staphylococcus aureus* MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina) e *Enterococcus spp*, isoladas em 1 cultura cada um, representando 7,1%.

Estudos como o de SOBIESZCZYK *et al.*, 2004, que analisou o uso da terapia com Polimixina B para o tratamento de infecções respiratórias causadas por Bacilos gram-negativos multirresistentes, mostraram que *Acinetobacter baumannii* foi o micro-organismo mais frequente isolado, representando 55% dos isolados, dados que corroboram com os encontrados neste estudo.

O antibiograma foi realizado para todas as bactérias isoladas, seguindo manuais do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Dos 14 micro-organismos isolados apenas 8 foram testados para Polimixina B e todos apresentaram-se sensíveis, enquanto que para 6 micro-organismos o teste de sensibilidade não foi realizado, pois para a bactéria isolada o teste com Polimixina B não era recomendado.

Pode-se observar que a Polimixina B, foi testada apenas para micro-organismos Gram-negativos e estes apresentaram-se sensíveis a ação do fármaco, dados similares à estudos já descritos na literatura como os de CATCHPOLE, ANDREWS & WISE, 1997, GALES, REIS & JONES, 2001 e HERMSEN, SULLIVAN & ROTSCHAFFER, 2003, que analisaram o espectro de ação da Polimixina B e verificaram que a maioria dos bacilos Gram-negativos eram suscetíveis tanto a Polimixina B, quanto Colistina, o que inclui *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas aeruginosa*. Por outro lado, estes estudos também mostram que Gram-positivos, fungos e anaeróbios eram resistentes a polimixinas. Com base nessas informações podemos ainda afirmar que neste estudo, em 2 casos, a Polimixina B, não teve indicação clínica adequada, pois os micro-organismos isolados eram gram-positivos e como já citado, a literatura comprova que este tipo de bactéria não tem indicação para o uso deste medicamento. Fato que salienta a importância da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) nos hospitais, pois esta comissão tem por objetivo, dentre outras funções, a racionalização do uso de antimicrobianos nas Instituições Hospitalares.

Analisando a dose de Polimixina B, sabe-se que esta deve ser calculada de acordo com o

peso do paciente, visto que a dose diária deve estar situada entre 15.000 a 25.000 UI/Kg/dia (MICROMEDEX, 2016). Assim verificou-se que para 2 pacientes a dose prescrita foi menor que 15.000 UI/Kg/dia (12,5%), para 8 pacientes, (50,0%) a dose esteve dentro do limite diário recomendado, e para 6 pacientes, a dose estava acima do limite recomendando representando 37,5% e por fim em 2 (12,5%) tratamentos a dose não pode ser calculada pois o peso do paciente não constava no prontuário físico nem no prontuário eletrônico.

A obtenção da dose adequada no caso de pacientes críticos é complexa. Autores como ROBERTS *et al.*, 2014 mostram que pacientes críticos são mais suscetíveis a serem infectados por bactérias menos sensíveis à ação dos antibióticos, e as doses tradicionais de antibióticos nestes pacientes podem não alcançar sua atividade antimicrobiana máxima, aumentando desta forma o risco de falência no tratamento ou desenvolvimento de resistência.

A revisão feita por KUMAR & SINGH, 2015, também confirma estas informações, onde abordou-se a dose de antimicrobianos em pacientes críticos com insuficiência renal aguda induzida por sepse, afirmando que o uso inapropriado de antimicrobianos pode ser responsável por índices mais elevados de falência terapêutica, índices de mortalidade, custos do tratamento e toxicidade, assim como o surgimento de resistência. Em casos patológicos, como é o caso da sepse, a farmacocinética é alterada e desta forma a distribuição da droga, e ainda, quando se tem insuficiência renal associada, o acúmulo de antimicrobianos no sangue e tecidos pode contribuir para aumento de eventos adversos secundários.

Pode-se citar também, outro estudo, semelhante ao anterior que também abordou a influência da insuficiência renal aguda na dose de antimicrobianos em pacientes críticos com sepse, e mostrou que as reduções de dose podem não ser sempre necessárias, pois neste caso o efeito de uma subdosagem seria mais grave que a toxicidade causada por uma sobredosagem. Desta forma, em casos mais complexos a dose deve ser cuidadosamente avaliada, com base nas características do antimicrobiano, e se possível, o monitoramento da dose deve ser realizado (BLOT *et al.*, 2014).

Portanto, a avaliação da dose de Polimixina B deve ser analisada individualmente, levando-se em conta todas as variáveis que podem alterar o efeito esperado do medicamento.

Em relação à função renal, pode-se verificar que de 18 pacientes, 7 (38,9%) apresentaram nefrotoxicidade, que pode estar relacionada com o tratamento com Polimixina B (Tabela 3).

Tabela 3 - Dosagens de creatinina sérica inicial e final por paciente

Paciente	Creatinina Inicial	Creatinina Final	Variação %
1	0,67	2,05	206,0*
2	0,75	0,67	-11,8
3	0,55	0,79	43,6
4	0,65	0,75	15,4
5	3,89	5,47	40,6
6	1,38	0,40	-71,0
7	1,49	0,80	-46,3
8	1,77	2,50	41,2
9	0,85	2,85	235,3*
10	0,83	1,13	36,1
11	0,26	0,10	-61,5
12	0,83	1,38	66,3*
13	0,82	0,80	-2,4
14	1,01	2,90	187,1*
15	1,65	1,09	-33,9
16	0,72	1,23	70,8*
17	1,05	1,80	71,4*
18	0,10	3,71	3610,0*

* Aumento maior que 50% na creatinina final em relação a creatinina inicial.

Resultados obtidos neste estudo assemelham-se ao estudo realizado por COLLINS, HAYNES & GALLAGHER, 2013, que analisou um total de 174 pacientes críticos que receberam Colistina entre 2004 e 2007 e verificou que 84 (48%) desenvolveram disfunção renal, definida como aumento de 50% ou mais da medida basal ou início de terapia de substituição renal, enquanto recebia Colistina e destes, 12 (7%) necessitaram de terapia de substituição renal.

Outro estudo que pode ser citado é o realizado por AKAJAGBOR *et al.*, 2013, que avaliou a nefrotoxicidade em 173 pacientes críticos com o uso tanto de Colistina quanto de Polimixina B, apresentou um índice de 60,4% de nefrotoxicidade com uso de Colistina e 41,8% com uso de Polimixina B, o que aponta novamente para a importância da monitorização da função renal durante tratamento com estes antimicrobianos.

CONCLUSÕES:

Em conclusão, verificou-se que houve

uso empírico e utilização deste antimicrobiano mesmo quando a cultura foi negativa, então a indicação deste medicamento não foi totalmente seguida. Em relação à dose administrada, esta esteve dentro da faixa terapêutica indicada em apenas metade dos pacientes analisados, o que demanda maior atenção por parte do corpo clínico, pois, a dose inadequada pode acarretar falha terapêutica e ainda a resistência microbiana.

Além disso, a nefrotoxicidade, uma das principais reações adversas desta classe de medicamentos, esteve presente em 7 (38,9%) dos 18 pacientes avaliados, dados semelhantes aos da literatura, que indica que esta reação está presente em pelo menos uma parcela de pacientes e ressalta a importância do monitoramento minucioso da função renal durante todo o tratamento.

Desta forma, com aumento do uso desta classe de medicamentos, cuidados com a indicação, dose administrada e função renal são cada vez mais importantes para guiar o uso correto e assim garantir a efetividade do tratamento.

REFERÊNCIAS:

- AKAJAGBOR, D. S.; WILSON, S. L.; SHEREWOLFE, K. D.; DAKUM, P.; CHARURAT, M. E.; GILLIAM, B. L. Higher Incidence of Acute Kidney Injury With Intravenous Colistimethate Sodium Compared With Polymyxin B in Critically Ill Patients at a Tertiary Care Medical Center. **Clinical Infectious Diseases** v.57 n.9, 2013.
- ARNOLD, T. M.; FORREST, G. N.; MESSMER K. J. Polymyxin antibiotics for gram-negative infections. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v.64, n.8, 2007.
- AZAD, M. A. K.; FINNIN, B. A.; POUDYAL, A.; DAVIS, K.; LI, J.; PRUE, A. H.; NATION R. L.; VELKOV, T.; LI, J. Polymyxin B induces apoptosis in kidney proximal tubular cells. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 57, n. 9, 2013.
- BLOT, S.; LIPMAN, J.; ROBERTS, D. M.; ROBERTS, J. A. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v.79, n.1, 2014.
- CATCHPOLE, C. R.; ANDREWS, J. M.; WISE, N. B. A reassessment of the in-vitro activity of colistin sulphomethate sodium. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.39, n.2,1997.
- CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. Disponível em: <<http://clsi.org/about-clsi/>>. Acesso em: 27/02/2016
- COLLINS, J. M.; HAYNES, K.; GALLAGHER, J. C. Emergent Renal Dysfunction with Colistin Pharmacotherapy. **Pharmacotherapy**, v.33 n.8, 2013.
- GALES, A. C.; REIS, A. O.; JONES. R. N. 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**, v.39 n.1 2001.
- HERMSEN, E.; SULLIVAN, C. J.; ROTSCHAFER, J. C. Polymixins: Pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical applications. **Infectious Disease Clinics of North America**, v.17 n.3, 2003.
- HOLLOWAY, K. P.; ROUPHAEL, N. G.; WELLS, J. B.; KING, M. D.; BLUMBERG, H. M. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. **The Annals of pharmacotherapy**, v. 40, n. 11, 2006.
- JUSTO J. A.; BOSSO J. A. Adverse Reactions Associated with Systemic Polymyxin Therapy. **Pharmacotherapy**, v.35 n.1 2015
- KADAR B.; KOCSIS B.; NAGY K.; SZABO D. The renaissance of polymyxins. **Current medicinal chemistry**, v. 20, n. 30, 2013.
- KUMAR, A.; SINGH, N. P. Antimicrobial dosing in critically ill patients with sepsis-induced acute kidney injury. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v.19 n.2, 2015.
- MENDES, C.A.C.; BURDMANN, E.A. Polimixinas: revisão em ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 6, 2009.
- MICROMEDEX. **Micromedex® HealthcareSeries [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.** Disponível em: <<http://www-micromedexsolutions-com.ez89.periodicos.capes.gov.br/micromedex2>>

/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegraredSearch# > Acesso em 27 fev. 2016.

NANDHA, R.; SEKHRI, K.; MANDAL, A. K. To study the clinical efficacy and nephrotoxicity along with the risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B. **Indian journal of critical care medicine**, v. 17, n. 5, 2013.

NATION, R. L.; LI J.; CARS O.; COUET W.; DUDLEY, M. N.; KAYE K. S.; MOUTON J. W.; PATERSON, D. L.; TAM, V. H.; THEURETZBACHER, U.; TSUJI, B. T.; TURNIDGE, J. D. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 2, 2015.

NEIVA, L. B. M.; FONSECA, C. D.; WATANABE, M.; VATTIMO, M. F. F., Polimixina B: efeito dose e tempo dependente na nefrotoxicidade in vitro. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 1, 2013.

OUDEKIRK, J. P.; NORD, J. A.; TURRET, G. S.; KISLAK, J. W. Polymyxin B Nephrotoxicity and Efficacy against Nosocomial Infections Caused by Multiresistant Gram-Negative Bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 47, n. 8, 2003.

R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. **R Foundation for Statistical Computing, Viena, 2015**. Disponível em: <http://www.r-project.org/>

ROBERTS, J. A.; ABDUL-AZIZ, M. H.; LIPMAN, J.; MOUNTON, J. W.; VINKS, A. A.; FELTON, T. W.; HOPE, W. W.; FARKAS, A.; NEELY, M. N.; SCHENTAG, J. J.; DRUSANO, G.; FREY, O. R.; THEURETZBACHER, U.; KUTI, J. L. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. **Lancet Infectious Disease**, v.14 n.6, 2014.

SOBIESZCZYK, M. E.; FURUYA, E. Y.; HAY, C. M.; PANCHOLI, P.; DELLA-LATTA, P.; HAMMER, S. M.; KUBIN, C. J. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.54 n.2, 2004.