

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CAMPUS DE CASCAVEL

CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E FARMACÊUTICAS

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* NÍVEL MESTRADO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**AVALIAÇÃO DA NEFROTOXICIDADE DE COLISTINA E POLIMIXINA B NO
MANEJO DE INFECÇÕES POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

ANA FLÁVIA REDOLFI OLIOTA

CASCAVEL - PR

2018

ANA FLÁVIA REDOLFI OLIOTA

**AVALIAÇÃO DA NEFROTOXICIDADE DE COLISTINA E POLIMIXINA B NO
MANEJO DE INFECÇÕES POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Stricto sensu*, nível Mestrado, em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Oeste do Paraná, *Campus* de Cascavel, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestra na Área de concentração em Ciências Farmacêuticas, Linha de pesquisa Fármacos e medicamentos.

**ORIENTADORA: PROF.^a DR.^a ANDREIA CRISTINA
CONEGERO SANCHES**

**CASCADEL - PR
2018**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Sistema de Bibliotecas - UNIOESTE)

O39a	<p>Oliota, Ana Flávia Redolfi. Avaliação da nefrotoxicidade de colistina e polimixina b no manejo de infecções por bactérias multirresistentes: uma revisão sistemática com meta-análise / Ana Flávia Redolfi Oliota. --- Cascavel (PR), 2018. xiii, 83 f. il.</p> <p>Orientadora: Prof.^a Dr.^a Andreia Cristina Conegero Sanches. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, 2018, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas Programa de Pós-Graduação Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Inclui Bibliografia</p> <p>1. Polimixinas. 2. Resistência microbiana - Medicamentos. 3. Insuficiência renal. 4. Lesão renal aguda. I. Sanches, Andreia Cristina Conegero. II. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. III. Título</p> <p style="text-align: right;">CDD 615.1</p>
------	---

Rosângela A. A. Silva – CRB 9ª/1810

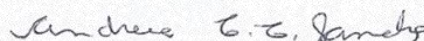
ANA FLÁVIA REDOLFI OLIOTA

**AVALIAÇÃO DA NEFROTOXICIDADE DE COLISTINA E POLIMIXINA B NO
MANEJO DE INFECÇÕES POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná como pré-requisito para obtenção do título de Mestra em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

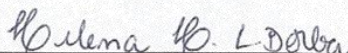
Orientadora: Prof. Dr.^a Andreia Cristina Conegero Sanches

BANCA EXAMINADORA:

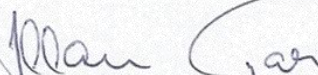


Prof.^a Dr.^a Andreia Cristina Conegero Sanches

Universidade Estadual do Oeste do Paraná
UNIOESTE
Orientadora



Prof.^a Dr.^a Helena Hiemisch Lobo Borba
Universidade Federal do Paraná
UFPR



Prof. Dr. Allan Cezar Faria Araujo
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
UNIOESTE

CASCADEL - PR
2018

BIOGRAFIA RESUMIDA

Ana Flávia Redolfi Oliota, nascida em 9 de junho de 1990, natural de Pato Branco, Paraná - Brasil, formou-se em Farmácia pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE, *Campus* de Cascavel, em dezembro de 2013. No ano seguinte, iniciou pós-graduação no programa de Residência Farmacêutica em Farmácia Hospitalar, pela UNIOESTE, concluindo o curso e obtendo o grau de especialista em Farmácia Hospitalar em março de 2016. Ingressou no Programa de Pós-graduação *Stricto sensu*, nível de Mestrado em Ciências Farmacêuticas no ano de 2016. Desenvolve projeto de dissertação junto à linha Fármacos e Medicamentos, orientada pela Prof.^a Dr.^a. Andreia Cristina Conegero Sanches, com colaboração do Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimos e da Ma. Suellem Tavares da Silva Penteado.

*Livros não mudam o mundo,
quem muda o mundo são as pessoas.
Os livros só mudam as pessoas.*

MARIO QUINTANA

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus, pela vida!

Agradeço aos meus pais, por terem sido para mim o maior exemplo de vida, de honestidade, de empatia e de amor verdadeiro que alguém pode ter! Obrigada por me ensinarem a correr atrás dos meus sonhos e a dar valor para as pequenas coisas da vida! Meu amor por vocês sempre será infinito!

Agradeço a minha avó Zenaide, que cuidou de mim desde que eu era pequenininha e continua cuidando até hoje. Obrigada por tudo, vó!

Aos meus padrinhos Maria e Eurides, por me incentivarem a estudar e me ajudarem sempre! Aos meus tios, tias, primos e primas, por todo incentivo e por estarem sempre comigo! Em especial à minha prima Danielli, que esteve ao meu lado quando eu mais precisei! Amo vocês!

A minha madrinha Ivete e minha fiel amiga Chaiane, por serem mais do que amigas, por serem, realmente, parte da minha família e me receberem sempre com tanto amor e carinho!

Ao meu companheiro de vida Ricardo, por dividir a vida comigo, me apoiar, incentivar, compreender e ajudar em tudo que precisei! Te amo demais!

A todas as minhas amigas, que a essa altura já são uma espécie de família do coração, por estarem sempre comigo e me incentivarem nesse caminho! Obrigada Jake, Luana, Iara, Mariana, Suelem, Déborah, Jamile e Andressa!

Agradeço a minha orientadora Prof.^a Dr.^a Andreia, por aceitar me guiar por esse caminho e por toda amizade construída nesta caminhada! Obrigada pela compreensão, paciência e carinho de sempre!

Ao professor Fernando Fernandez-Llimos, por toda ajuda neste trabalho e por tudo que nos ensinou! Foi uma honra lhe conhecer e ter a oportunidade de trabalhar contigo! Muito obrigada, professor!

Agradeço a Suelem, minha segunda revisora, por estar disposta a entrar neste desafio comigo, sem ela teria sido infinitamente mais difícil. Obrigada, Su!

As minhas amigas de laboratório Camila e Isabel, por terem caminhado comigo e dividido as incertezas e alegrias durante o Mestrado!

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pelo apoio financeiro. A Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – PCF, pela oportunidade. E ainda, a todos, que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até aqui! Muito obrigada!

AVALIAÇÃO DA NEFROTOXICIDADE DE COLISTINA E POLIMIXINA B NO MANEJO DE INFECÇÕES POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

RESUMO

Introdução: As polimixinas são antibióticos polipeptídicos, descobertas em 1947, mas com uso interrompido nos anos 80, devido a muitos relatos de reações adversas, principalmente neurológicas e renais. Com o aumento das doenças causadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes e a falta de novos antibióticos capazes de combatê-las, o interesse por esta classe de medicamentos foi retomado. Atualmente apenas colistina e polimixina B são utilizadas devido à alta toxicidade dos demais componentes desta classe. Em virtude disso, estes antibióticos estão sendo estudados novamente, de acordo com os padrões atuais, para se conhecer melhor suas características, principalmente sobre a nefrotoxicidade, um dos maiores limitantes do uso. **Objetivos:** Reunir evidências sobre a prevalência de nefrotoxicidade em pacientes tratados com colistina e polimixina B, por meio da condução de revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais e, a partir disto, verificar qual a polimixina mais segura para ser utilizada na clínica. **Metodologia:** A busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scopus e DOAJ, em setembro de 2016. A elaboração deste trabalho seguiu a metodologia da Cochrane e as recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Foi realizada por dois revisores de maneira independente e um terceiro revisor foi consultado em caso de divergência. Foram incluídos estudos observacionais, longitudinais, analíticos de coorte, que trouxessem tratamentos com polimixinas e número de pacientes que desenvolveram nefrotoxicidade. A qualidade dos artigos foi avaliada utilizando o instrumento NOS (*New Castle Ottawa*). As meta-análises foram realizadas utilizando o software CMA (*Comprehensive Meta Analysis*), utilizando a taxa de eventos como medida de efeitos, com um intervalo de confiança de 95%. Utilizou-se também o inverso da variância como método estatístico e o modelo de efeitos randômicos, devido ao delineamento dos estudos incluídos. O teste de inconsistência de Higgins (I^2) foi utilizado para investigar a heterogeneidade, e ainda, realizou-se a meta-análise cumulativa e análises de sensibilidade por meio da remoção hipotética de cada estudo, meta-regressão e meta-análise de subgrupos. **Resultados:** A busca nas bases de dados resultou em 489 artigos. Após serem aplicados os critérios de inclusão e exclusão, 95 artigos compuseram a revisão sistemática e a meta-análise de prevalência, com total de 7.911 indivíduos avaliados para nefrotoxicidade. Através das meta-análises, pode-se verificar que a prevalência de nefrotoxicidade foi de 26,7% [Intervalo de Confiança de 95% (IC): 22,8 – 30,9%] para colistina, 29,8% (IC 23,8 – 36,7%) para polimixina b, no entanto não houve diferença significativa ($p=0,720$) entre os grupos tratados, o que indica que não há superioridade de um medicamento em relação a outro em termos de dano renal. Porém, pode-se observar que a nefrotoxicidade foi subestimada nos estudos mais antigos, nos que utilizaram apenas as dosagens de creatinina para classificar a nefrotoxicidade e naqueles que o dano renal foi avaliado como desfecho secundário. A falta de padronização dos relatos foi a maior limitação encontrada. **Conclusões:** A prevalência de nefrotoxicidade foi semelhante entre colistina e polimixina B, evidenciando que ambas são nefrotóxicas. A fim de aumentar a qualidade dos relatos de nefrotoxicidade nota-se a importância da padronização destes estudos, através da utilização dos critérios para avaliar o dano renal e do relato adequado deste desfecho,

o que permite uma estimacão mais precisa do dano renal e com isso um maior controle desta reao adversa.

PALAVRAS-CHAVE: Polimixinas; Resistência Microbiana a Medicamentos; Insuficiência Renal; Lesão Renal Aguda; Prevalência.

EVALUATION OF COLISTIN AND POLYMYXIN B NEPHROTOXICITY IN THE MANAGEMENT OF MULTI-DRUG RESISTANT BACTERIA INFECTIONS: SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS

ABSTRACT

Introduction: Polymyxins are polypeptide antibiotics, discovered in 1947, but with interrupted use in the 1980s due to many reports of adverse reactions, mainly neurological and renal reactions. With the increase in number of diseases caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria and the lack of new antibiotics capable of combating them, interest in this class of drugs has been resumed. Currently, only colistin and polymyxin B are used because of the high toxicity of the other components of this class. As a result, these antibiotics are being studied again according to current standards, in order to better understand their characteristics, especially on nephrotoxicity, which is one of the major limitations of use. **Objectives:** This work aims to collect evidence on the prevalence of nephrotoxicity in patients treated with colistin and polymyxin B by conducting a systematic review and meta-analysis of observational studies and from this to verify which polymyxin is safer to be used in clinic. **Methods:** The search was carried out in the Pubmed, Scopus and DOAJ databases in September 2016. The elaboration of this work followed Cochrane's methodology and the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) recommendations. Two reviewers performed the search independently and a third reviewer was consulted in case of divergence. Longitudinal observational cohort studies which provided treatments with polymyxins and several patients who developed nephrotoxicity were included. The quality of the articles was evaluated using the NOS (New Castle Ottawa) instrument. The meta-analyses were performed using CMA (Comprehensive Meta-Analysis) software, using the event rate as an effect measure, with a 95% confidence interval. It was also used the inverse-variance as a statistical method and the random effects model due to the design of the studies included. The Higgins inconsistency (I^2) test was used to investigate heterogeneity, and also, the cumulative meta-analysis and sensitivity analyses through the hypothetical removal of each study, meta-regression and meta-analysis of subgroups were performed. **Results:** The database search resulted in 489 articles. After applying the inclusion and exclusion criteria, 95 articles composed the systematic review and the meta-analysis of prevalence, with a total of 7,911 individuals evaluated for nephrotoxicity. Through meta-analyses, it can be verified that the prevalence of nephrotoxicity was 26.7% [95% Confidence Interval (CI): 22.8-30.9%] for colistin, 29.8% (CI 23.8-36.7%) for polymyxin B; however, there was no significant difference ($p = 0.720$) among the groups treated, indicating that there is no superiority of one drug over another in terms of renal damage. But, it can be observed that nephrotoxicity was underestimated in earlier studies, in which only creatinine dosages were used to classify nephrotoxicity and in those whose renal damage was assessed as a secondary outcome. The lack of report standardization was the greatest limitation. **Conclusions:** The prevalence of nephrotoxicity was similar between colistin and polymyxin B, evidencing that both are nephrotoxic. In order to increase the quality of the nephrotoxicity reports, it is important to standardize these studies through the use of criteria to assess renal damage and the adequate report of this outcome, which allows a more accurate estimation of renal damage and, therefore, a greater control of this adverse reaction.

KEYWORDS: Polymyxins; Microbial drug resistance; Renal failure; Acute renal injury; Prevalence.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	2
2.1 Objetivo Geral	2
2.2 Objetivos Específicos	2
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
3.1 Polimixinas	3
3.1.1 Neurotoxicidade associada ao uso de polimixinas	8
3.1.2 Nefrotoxicidade associada ao uso de polimixinas	9
3.1.3 Tipos de tratamentos com polimixinas e nefrotoxicidade.....	11
3.1.4 Fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de nefrotoxicidade	12
3.1.5 Colistina X polimixina B	13
3.2 Prática baseada em evidências	14
4. CAPÍTULO 1	16
4.1 Prevalência da nefrotoxicidade em pacientes tratados com polimixinas: uma revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais – Revista International Journal of Antimicrobials Agents: Qualis/Capes em Farmácia A1	17
4.2 Apêndices Capítulo 1	37
5. CONCLUSÕES GERAIS	65
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
7.1 Revisão Bibliográfica.....	68
7.2 Capítulo 1.....	74

LISTA DE TABELAS

Capítulo 1

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na meta-análise.....	39
--	----

LISTA DE FIGURAS

Revisão Bibliográfica

Figura 1 Mecanismo de ação das polimixinas em bactérias Gram-negativas.....	4
Figura 2 Estrutura química das polimixinas.....	5
Figura 3 Visão geral das vias farmacocinéticas para colistimetato e colistina e para polimixina B.....	6

Capítulo 1

Figura 1. Diagrama do processo de seleção dos estudos.....	31
Figura 2. Prevalência geral de nefrotoxicidade em pacientes tratados com polimixinas	32
Figura 3. Meta-regressão do ano de publicação em relação à nefrotoxicidade	33
Figura 4. Meta-análise de acordo com subgrupos de tratamentos.....	34
Figura 5. Meta-análise de subgrupos segundo os critérios utilizados para classificar o dano renal	35
Figura 6. Meta-análise de subgrupos segundo o desfecho de nefrotoxicidade do estudo	36

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AINEs	Antiinflamatórios não esteroidais
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AUC/MIC	Área sob a curva tempo/concentração inibitória mínima)
BGN	Bactéria Gram negativa
CBA	<i>Colistin base activity</i>
CMA	<i>Comprehensive Meta Analysis</i>
CMS	Colistimetato de Sódio
DOAJ	<i>Directory of Open Access Journals</i>
IMC	Índice de massa corporal
IRA	Insuficiência Renal Aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LPS	Lipopolissacarídeo
MDR	<i>Multidrug-resistant</i>
NDH-2	NADH-quinona oxidoreductase
NOS	<i>New Castle Ottawa</i>
PDR	<i>Pan-drug resistant</i>
PBE	Prática Baseada em Evidências
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RIFLE	Critérios de RIFLE (<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage of Renal Disease</i>)
RS	Revisões Sistemáticas
UI	Unidades internacionais
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
XDR	<i>Extremely drug resistant</i>

1. INTRODUÇÃO

Polimixinas é o nome dado a um grupo de antibióticos polipeptídicos, composto pelas polimixinas A, B, C, D, sintetizadas por *Bacillus polymixa* e polimixina E, produzida por *Bacillus colistinus*, por isso também chamada de colistina. São antimicrobianos ativos contra bactérias Gram-negativas (BGN) e atualmente apenas colistina e polimixina B são utilizadas clinicamente devido à elevada toxicidade das demais.

Foram descobertas em 1947, porém, tiveram seu uso reduzido significativamente nos anos 80 devido a muitos relatos de toxicidade, principalmente a nível renal. No entanto, com o aparecimento de bactérias Gram-negativas multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*, o interesse pelo seu uso foi retomado.

Contudo, a nefrotoxicidade é um dos maiores limitantes do uso desta classe de medicamentos, porém, estes relatos variam muito de acordo com cada estudo. Existem estudos indicando que nenhum paciente apresentou dano renal e estudos mostrando que a nefrotoxicidade atinge mais da metade dos pacientes submetidos ao tratamento com polimixinas. Outra informação que se apresenta discrepante se dá em relação a qual das polimixinas seria mais nefrotóxica, se colistina ou polimixina B. Cada estudo observacional apresenta um resultado diferente, o que dificulta a tomada de decisão.

Assim sendo, nota-se a exigência de informações confiáveis em meio a grande quantidade de produções científicas disponíveis, o que ressalta a importância e a necessidade da realização de Revisões Sistemáticas. Estas têm por objetivo responder a determinada pergunta e reconhecer qual a melhor evidência disponível para embasar a prática clínica, contribuindo assim com a tomada de decisão e levando ao que se conhece como prática baseada em evidências.

Portanto, diante do exposto torna-se pertinente e útil o desenvolvimento de uma revisão sistemática de estudos observacionais, com o intuito de avaliar os resultados sobre a nefrotoxicidade ligada a colistina e a polimixina B e contribuir para a tomada de decisão em saúde.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Revisar sistematicamente evidências científicas que avaliaram a nefrotoxicidade com o uso de colistina e polimixina B.

2.2 Objetivos Específicos

Determinar a prevalência de nefrotoxicidade em pacientes tratados com colistina, polimixina B e ambas;

Verificar, de acordo com as evidências encontradas, qual a polimixina mais segura em termos de nefrotoxicidade, a fim de gerar evidências confiáveis e úteis à prática clínica.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Polimixinas

Polimixinas é o nome dado ao grupo de antibióticos polipeptídicos, composto pelas polimixinas A, B, C, D e E, isoladas pela primeira vez em 1947 (STORM; ROSENTHAL; SWANSON, 1977). Destas, a polimixina B, produzida pelo crescimento de *Bacillus polymyxa*, foi a primeira disponível para uso clínico, em 1947, e a polimixina E, produzida pelo crescimento de *Bacillus polymyxa* subespécie *Colistinus*, por isso, também chamada de colistina, esteve disponível em 1949 (FALAGAS; KASIAKOU, 2005). Atualmente apenas colistina e polimixina B são utilizadas na prática clínica, devido à alta toxicidade dos demais componentes deste grupo (FALAGAS; KASIAKOU, 2006).

Tanto colistina quanto polimixina B são drogas bactericidas, com atividade dependente da concentração. De maneira geral, atuam como detergentes iônicos, devido a seu caráter anfipático, perturbando a integridade da membrana das BGN, levando ao aumento da permeabilidade, perda do conteúdo celular e por fim, lise da célula bacteriana (KADAR et al., 2013).

Em relação ao mecanismo de ação, de forma mais detalhada, sabe-se que o alvo molecular das polimixinas é o lipopolissacarídeo (LPS), que é o principal componente da membrana externa das bactérias Gram-negativas. Após interação das polimixinas com o LPS, ocorre o deslocamento dos íons divalentes Ca^{2+} e Mg^{2+} que estabilizam a membrana, levando a desestabilização da camada de LPS e permitindo a inserção da cadeia de antibiótico, o que leva a expansão da monocamada de LPS, e ruptura da barreira de permeabilidade da membrana externa, facilitando a entrada das polimixinas no espaço periplasmático. Uma vez, no espaço periplasmático as polimixinas são capazes de inibir a enzima respiratória vital bacteriana NADH-quinona oxidoreductase tipo II (NDH-2) (Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzida quinona oxidoreductase tipo II), mesmo alguns relatos indicando que esta inibição pode não ser necessária para que ocorra atividade. A partir disto, ocorre a entrada no citoplasma e acesso a alvos intracelulares, levando ao dano do DNA, lipídios e proteínas, interrupção da integridade física da membrana citoplasmática por formação de poros e, conseqüentemente, morte celular bacteriana (Figura 1). Porém outros mecanismos envolvendo alvos intracelulares também podem estar envolvidos neste mecanismo (RABANAL et al., 2017).

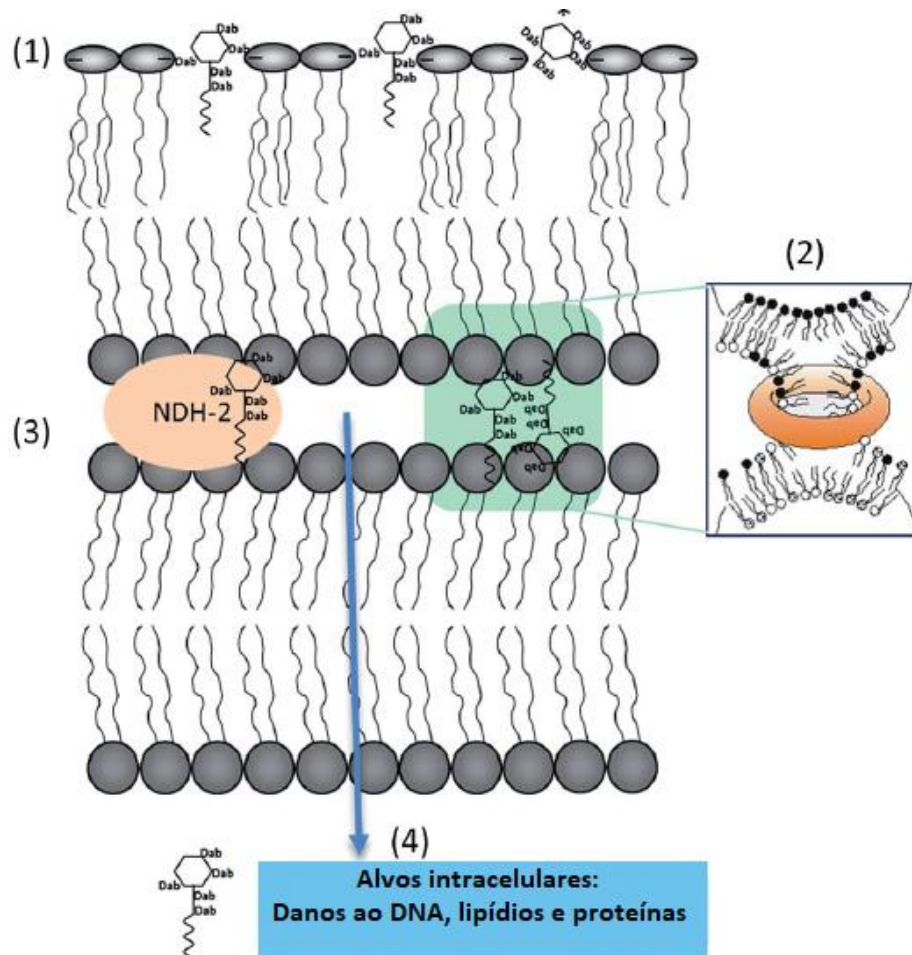


Figura 1 Mecanismo de ação das polimixinas em bactérias Gram-negativas (1) Deslocamento de Ca^{2+} e Mg^{2+} ; (2) entrada das polimixinas no espaço periplásmico; (3) inibição da enzima respiratória tipo II NADH-quinona oxidoreductase; (4) entrada no citoplasma e acesso a alvos intracelulares. *A atividade do nonapeptídeo da polimixina B é limitada ao passo (1). Adaptado de: Rabanal et al. (2017).

As polimixinas são antibióticos seletivos, eficazes apenas contra bactérias Gram negativas, tais como alguns membros da família Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, gênero *Klebsiella*, gênero *Enterobacter*) e algumas BGN não fermentadoras, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* Os gêneros *Haemophilus*, *Salmonella*, *Shigella* e *Pasteurella* são moderadamente suscetíveis. No entanto, bactérias como *Brucella*, *Neisseria*, *Proteus*, gênero *Providencia*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens* e *Moraxella catarrhalis* possuem resistência intrínseca a polimixinas (KADAR et al., 2013). Colistina e polimixina B são muito semelhantes em relação ao espectro de ação antibacteriano e também aos mecanismos de resistência (TRAN et al., 2016).

Apesar de colistina e polimixina B compartilharem semelhanças, ambas apresentam diferenças. Estruturalmente, diferem no sexto aminoácido, de modo que a polimixina B possui uma D-fenilalanina na sua porção cíclica, enquanto na colistina

existe uma D-leucina na mesma posição (Figura 2) (KWA; TAM; FALAGAS, 2008; LANDMAN et al., 2008; VAARA, 2010).

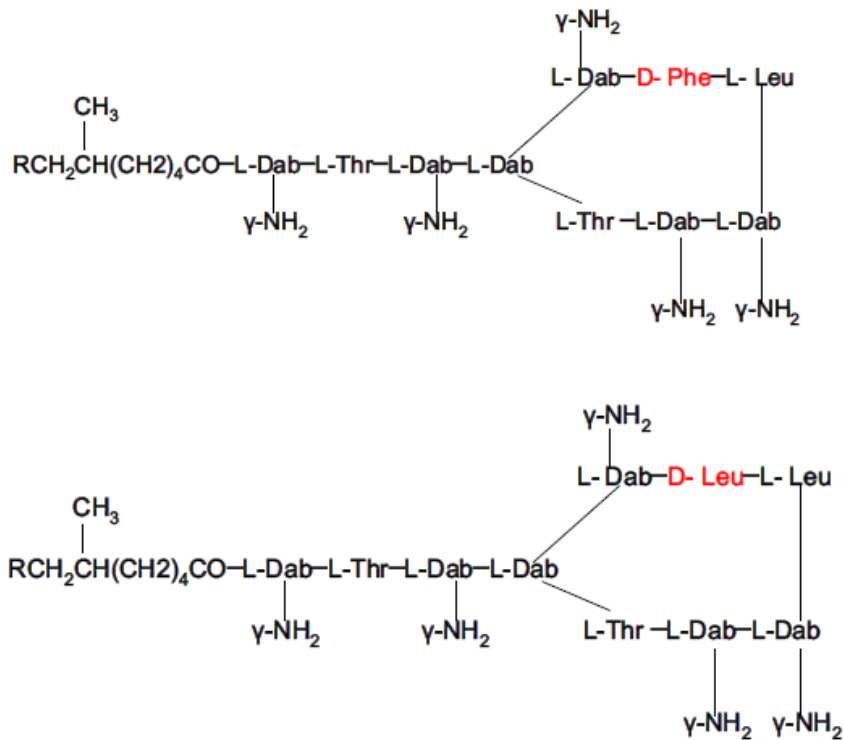


Figura 2 Estrutura química das polimixinas a) Polimixina B, b) Colistina. Fonte: Kwa, Tam e Falagas (2008).

Diferem também na farmacocinética, pois polimixina B é administrada como fármaco ativo e, por isto, consegue alcançar concentrações plasmáticas de maneira mais rápida e efetiva do que colistina, que é administrada na forma da pró-droga colistimetato de sódio (CMS), o qual pode ser excretado via renal ou convertido em colistina. A depuração renal de CMS, no entanto, é mais eficiente do que a sua conversão à forma ativa, pois, estima-se que apenas 20% de CMS, aproximadamente, seja convertido em colistina (em pacientes com boa função renal), estando por este motivo muito suscetível a variações entre os pacientes. Sendo assim, é mais difícil atingir a dose desejada quando o paciente é tratado com colistina do que quando é tratado com polimixina B. Esta diferença farmacocinética pode ser visualizada na figura 3 (NATION; VELKOV; LI, 2014; KASSAMALI; DANZIGER, 2015; NATION et al., 2015; POIREL; JAYOL; NORDMANN, 2017).

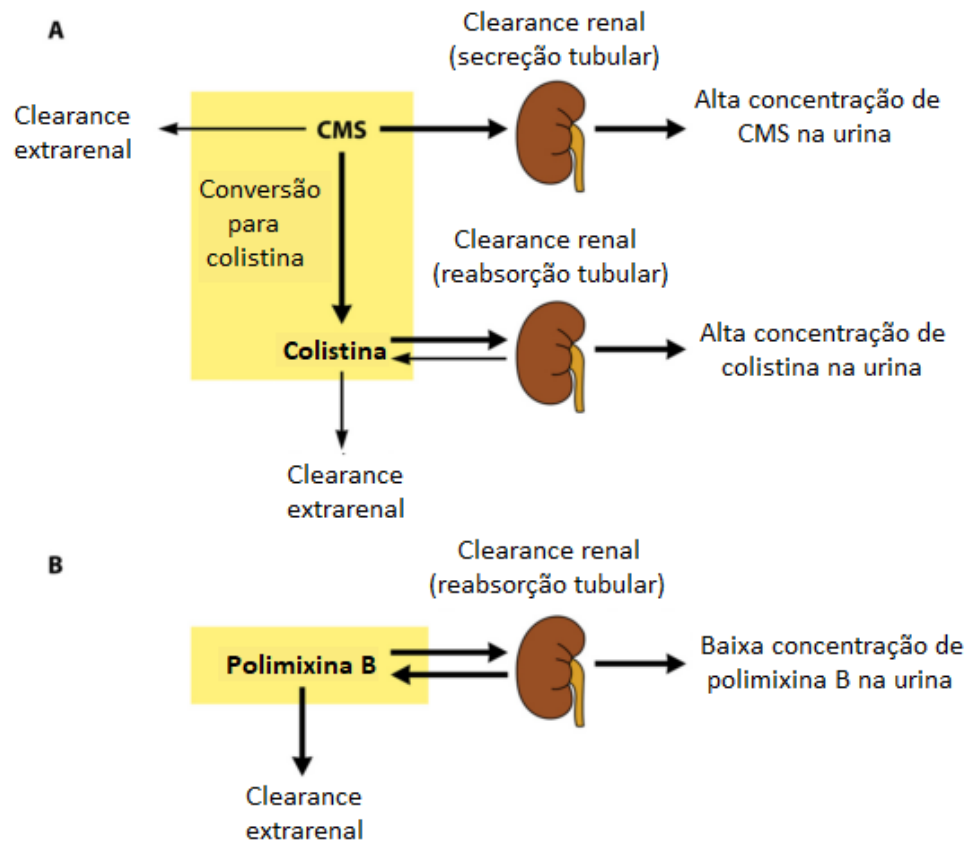


Figura 3 Vias farmacocinéticas de colistimetato (CMS) e colistina (A) e polimixina B (B). As espessuras das setas indicam as magnitudes do clearance quando a função renal é normal. Adaptado de Poirel, Joyol e Nordmann (2017).

Em relação às preparações comerciais disponíveis, para colistina têm-se duas formulações: sulfato de colistina, que pode ser usado por via tópica ou oral e CMS que pode ser administrado por via parenteral (intravenoso, intramuscular), por inalação, intratecal ou intraventricular. Já a polimixina B é usada apenas por via parenteral, na forma de sulfato de polimixina (KADAR et al., 2013).

Quando se analisa a disponibilidade destes medicamentos no mercado global, verifica-se que colistina, para ser administrada na sua forma inativa CMS, e polimixina B, por via parenteral, estão disponíveis em alguns países como Estados Unidos da América, Brasil e Singapura. Em outros países, como os da Europa, apenas as formulações de CMS estão disponíveis (NATION et al., 2015).

A dose usual de polimixina B por via intravenosa, deve ser calculada de acordo com o peso corporal do paciente, podendo variar de 15.000 a 25.000 unidades/kg/dia, não devendo exceder o máximo de 25.000 unidades/kg/dia. Já para o CMS, a dose para tratamento de infecções causadas por BGN é de 2,5 a 5 mg/kg por dia, por via intramuscular ou endovenosa, sendo esta dose dividida de 2 a 4 vezes ao dia (GREENWOOD VILLAGE, 2016).

No que diz respeito ao ajuste de dose, sabe-se que tanto CMS quanto colistina e polimixina B são filtrados no glomérulo, no entanto, apenas CMS é eliminado de maneira significativa pelos rins e por isto as doses de CMS devem ser ajustadas em pacientes com decréscimo de função renal, visando prevenir a superexposição a colistina, já que com o decréscimo do *clearance* renal de CMS haverá uma maior conversão deste em colistina. Em contrapartida, colistina e polimixina B sofrem grande reabsorção, sendo eliminadas por vias não renais pouco conhecida e por isto não é necessário ajuste de dose, em casos de problemas renais (POGUE; ORTWINE; KAYE, 2017). Vale lembrar que os tratamentos de substituição renal, como hemodiafiltração e hemodiálise venovenosa, podem remover de forma eficiente colistina e CMS do organismo (KADAR et al., 2013). No entanto, polimixina B, como não é dialisável, não pode ser removida por meio destes procedimentos (MENDES; BURDMANN, 2009).

Outro fator importante que deve ser considerado quando falamos sobre a dose de colistina, é a diferença entre terminologias, o que causa muita confusão e afeta a habilidade dos clínicos em garantir o uso seguro da droga. A primeira terminologia que pode ser utilizada é de unidades internacionais (UI), utilizada na Europa e países como a Índia. Algumas marcas descrevem a dose em mg em adição ao número de UI. A segunda terminologia é baseada no número de miligramas de atividade base da colistina (CBA), a qual é empregada nos lugares onde colistina por via parenteral é utilizada, incluindo América do Norte e do Sul, sudeste da Ásia e Austrália (NATION et al., 2015).

Alguns estudos têm sido realizados para melhor entendimento da ação com base na dose administrada destas drogas. Dentre eles pode-se citar um estudo realizado para avaliar a atividade da polimixina B, *in vitro* contra *Pseudomonas aeruginosa*. Neste estudo foi observado que a dose diária (mas não a frequência de doses) foi um fator importante para determinar a atividade do antibiótico e que a relação AUC/MIC (área sob a curva tempo/concentração inibitória mínima) parece ser o parâmetro farmacodinâmico mais relacionado ao efeito bactericida, confirmando mais uma vez que o efeito de polimixina B é proporcional à concentração deste medicamento (TAM et al., 2005).

As formulações de uso intravenoso tiveram seu uso abandonado no início dos anos 80, devido aos relatos de nefrotoxicidade e neurotoxicidade (FALAGAS; KASIAKOU, 2005). Como a descoberta de novos antimicrobianos úteis para uso

clínico tem sido difícil nos últimos anos e com o aumento da resistência bacteriana, uma das alternativas encontradas é revisitar antibióticos antigos, desenvolvidos entre 1950 e 1970, que sejam ativos contra patógenos MDR (Multidrug Resistant – resistente a múltiplas drogas) e XDR (extremely drug resistant - extremamente resistente a drogas). Este processo visa desenvolver novamente essas drogas usando padrões modernos. Visto que os padrões atuais e os requisitos para testes clínicos evoluíram ao longo do tempo, com objetivo de garantir que eles sejam usados corretamente e em todo o seu potencial. As polimixinas são um exemplo destes antibióticos, pois ressurgiram nos últimos dez anos como última linha de tratamento para multirresistentes (THEURETZBACHER et al., 2015).

3.1.1 Neurotoxicidade associada ao uso de polimixinas

A neurotoxicidade relacionada ao tratamento com as polimixinas pode ser verificada em aproximadamente 7% dos pacientes (RABANAL et al., 2017), sendo caracterizada por tonturas, fraqueza muscular, generalizada ou não, parestesia facial e periférica, surdez parcial, distúrbios visuais, vertigem, confusão, alucinação, convulsões, ataxia e até mesmo bloqueio neuromuscular, nos casos mais graves, sendo estes os motivos, que, de certa forma, limitam o uso destas drogas (FALAGAS; KASIAKOU, 2006).

Os neurônios são ricos em lipídios e as polimixinas são conhecidas por se ligar aos lipídios das membranas celulares, atuando na parte pré-sináptica da junção neuromuscular e bloqueando a liberação de acetilcolina no espaço sináptico, o que leva aos efeitos adversos neurotóxicos (KADAR et al., 2013).

Os fatores de risco que podem influenciar o desenvolvimento da neurotoxicidade incluem hipóxia e a coadministração das polimixinas com relaxantes musculares, narcóticos, sedativos, drogas anestésicas ou corticosteróides. No caso dos pacientes tratados possuem insuficiência renal ou miastenia gravis, estes correm maior risco de desenvolver bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória (FALAGAS; KASIAKOU, 2006).

Uma revisão recente mostrou que a toxicidade das polimixinas nas células neurais envolve tanto mecanismos de apoptose como das vias inflamatórias. Alguns estudos mostram ainda que a coadministração de agentes neuroprotetores, como a curcumina e a minociclina, tem se mostrado efetivas para redução da neurotoxicidade induzida pelas polimixinas (VELKOV et al., 2017). Outra informação importante é a de

que nos primeiros anos de uso, mais precisamente até os anos 1970, a neurotoxicidade associada à polimixina ocorreu em pacientes com uma incidência de até 27% após a administração parenteral. No entanto, estudos clínicos retrospectivos, publicados na última década, não demonstraram que a neurotoxicidade seja uma grande preocupação (TRAN et al., 2016).

3.1.2 Nefrotoxicidade associada ao uso de polimixinas

A nefrotoxicidade pode estar presente entre 10 e 60% dos pacientes tratados com polimixinas (RABANAL et al., 2017), sendo caracterizada por insuficiência renal aguda (IRA), verificada pelo aumento da creatinina sérica e diminuição do *clearance* de creatinina. Há relatos de que outras manifestações, como hematúria, proteinúria, cilindrúria ou oligúria, também podem estar presentes (FALAGAS; KASIAKOU, 2006; KADAR et al., 2013).

Como a nefrotoxicidade restringe o uso destas drogas, é importante saber que o mecanismo de lesão renal se dá de forma muito semelhante ao efeito que este medicamento causa na membrana externa bacteriana, ou seja, as polimixinas são reabsorvidas nos túbulos renais, concentrando-se nas células tubulares e por isto, prejudicam as células tubulares proximais. Estes medicamentos se ligam a glicoproteína megalina da membrana celular apical, causando danos celulares, que levam ao aumento da permeabilidade da membrana, permitindo maior fluxo de cátions, ânions e água, o que provoca o edema celular, a lise e a necrose tubular aguda (KADAR et al., 2013). Além disso, há indícios de que este dano esteja relacionado com a concentração e a duração do tratamento (MENDES; BURDMANN, 2009).

Entretanto, alguns mecanismos relativos ao dano renal ainda são desconhecidos. Desta forma, a elucidação destes mecanismos é crucial para otimizar seu uso em pacientes e criar estratégias para atenuar a nefrotoxicidade induzida por polimixina, bem como auxiliar na descoberta de polimixinas de nova geração, que sejam mais seguras (TRAN et al., 2016).

Em relação as taxas de nefrotoxicidade associadas ao tratamento com as polimixinas, sabe-se que estas eram altas em estudos publicados até a década de 1970. Contraditoriamente, estudos mais recentes mostram que a nefrotoxicidade relatada é menos comum e grave em relação aos estudos anteriores. Estas taxas mais baixas podem ser relacionadas com o cuidado mais criterioso com a dosagem do

medicamento, evitando a administração simultânea de outras drogas nefrotóxicas, o acompanhamento de possíveis alterações eletrolíticas e ainda ao maior acesso à unidade de cuidados intensivos (FALAGAS; KASIAKOU, 2006).

Contudo, uma grande dificuldade acerca dos relatos de nefrotoxicidade, é a divergência entre os autores quanto à definição de IRA ou de nefrotoxicidade e isto impede, de certa forma, a comparação entre os estudos disponíveis na literatura. Uma revisão sistemática, feita com objetivo de entender melhor os mecanismos de nefrotoxicidade e comparar as diferentes prevalências de lesão renal, observou que, dentre os estudos, havia 15 diferentes definições de nefrotoxicidade e que os relatos de nefrotoxicidade, de modo geral, variaram de 15 a 55%. Além disso, evidenciou-se que há dificuldade em relacionar o dano renal ao uso do medicamento, visto que pacientes que possuem indicação para uso deste medicamento, em geral, são pacientes mais graves, com outros fatores de risco que contribuem para lesão renal, como por exemplo, pacientes internados em unidade de cuidado crítico (MENDES; BURDMANN, 2009).

Nota-se ainda que, as taxas de nefrotoxicidade em pacientes que receberam polimixinas por via endovenosa também podem variar de acordo com a definição de nefrotoxicidade que é empregada, pois os trabalhos podem utilizar diferentes definições para classificar a alteração da função renal como sendo nefrotoxicidade. Dentre elas, podemos citar como exemplo, os critérios de RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage of renal disease*) e critérios de AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) (TRAN et al., 2016).

Estes critérios surgiram a partir da necessidade de padronizar o quanto a função renal deveria estar alterada para ser classificada como nefrotoxicidade, pois como já citado, não havia um padrão a ser seguido nestes tipos de relatos. O primeiro critério foi criado em 2004, em uma conferência com vários especialistas no assunto, na qual surgiram os critérios de RIFLE (BELLOMO et al., 2004), um consenso para definir falência renal aguda e padronizar a classificação de dano renal. Este define a falência renal aguda e classifica o dano renal baseado no aumento de 1,5 vezes o valor de creatinina basal. Três anos mais tarde, em 2007, estes critérios foram atualizados, surgindo também os critérios de AKIN (MEHTA et al., 2007) que consideram a elevação da creatinina $\geq 0,3$ mg/dL ou $\geq 1,5$ vezes a creatinina basal, em intervalos de 48 horas. Em 2012 uma nova modificação foi realizada, criando-se assim o critério de KDIGO (KHWAJA, 2012), que contempla tanto RIFLE quanto AKIN,

pois considera um aumento de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas, ou $\geq 1,5$ vezes a creatinina basal, em um intervalo de até sete dias. A partir da criação destes critérios as publicações no assunto começaram a utilizá-los, o que permitiu, de certa forma, uma maior homogeneidade nos resultados, como também possíveis comparações entre os diferentes estudos.

3.1.3 Tipos de tratamentos com polimixinas e nefrotoxicidade

Outra dúvida em relação ao tratamento com polimixinas é qual tipo de tratamento seria mais nefrotóxico. Seria preferível utilizar a monoterapia ou terapia combinada no caso de doenças causadas pelos micro-organismos multirresistentes? Há muitas controversas em relação ao tipo de tratamento a ser adotado.

Petrosillo, Ioannidou e Falagas (2008) verificaram que estudos microbiológicos sugerem superioridade do tratamento combinado com colistina em relação a monoterapia, o que contrasta com dados preliminares de estudos em seres humanos.

A fim de verificar as evidências disponíveis sobre a combinação de carbapenêmicos com colistina ou polimixina B *in vitro* contra qualquer BGN foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise, na qual foi possível verificar que o uso da terapia combinada contra BGN, especialmente *A. baumannii*, levou a uma maior sinergia, baixo antagonismo e um menor desenvolvimento da resistência *in vitro* (ZUSMAN et al., 2013).

Outra revisão sistemática também buscou responder esta questão, através da análise de trabalhos publicados sobre o tema. Assim, foi possível verificar que os dados encontrados não permitiam fazer uma recomendação categórica em relação ao tratamento combinado ou monoterapia. Os autores constataram, apenas, que o tratamento combinado pode ser preferido para pacientes gravemente enfermos, ressaltando a necessidade de ensaios clínicos randomizados, que examinem o tratamento ótimo de infecções devido a MDR, XDR e PDR (pan-drug resistant) *Acinetobacter spp.* (POULIKAKOS; TANSARLI; FALAGAS, 2014).

No entanto, as evidências mais recentes mostram que as polimixinas são úteis na terapia combinada, principalmente no tratamento de infecções causadas por bactérias resistentes e multirresistentes. Em cepas resistentes às polimixinas e a heteroresistência de polimixina (heterogeneidade de resposta das células bacterianas a antibióticos dentro da mesma população) a utilidade da monoterapia está sendo questionada, pois aumentar a dose para maximizar a eficácia do tratamento não é

viável devido à nefrotoxicidade e ao baixo índice terapêutico. Conseqüentemente, administrar polimixinas em combinação com outros agentes antimicrobianos ou compostos não antibióticos seria uma alternativa mais viável. Na terapia combinada, o mecanismo de ação das polimixinas, pode ajudar a aumentar a atividade e o acúmulo de outras classes de antibióticos dentro de células bacterianas, por isso seu uso aparece sendo promissor (RABANAL et al., 2017).

Nos tratamentos combinados com polimixinas, a classe dos carbapenêmicos é a mais utilizada, no entanto antimicrobianos, como amicacina, ceftazidima, ciprofloxacina, fosfomicina, gramicidina e rifampicina também podem ser utilizados, por demonstrarem atividade bactericida aditiva contra várias cepas de *P. aeruginosa in vitro*. Quando se trata de *K. pneumoniae*, os esforços foram principalmente dedicados às cepas produtoras de metalobetalactamase (MBL) e de *K. pneumoniae carbapenemase* (KPC) e, nestes casos, a atividade sinérgica foi observada nas combinações com fosfomicina, vancomicina, rifampicina, tigeciclina, cloranfenicol, plazomicina e aztreonam (RABANAL et al., 2017).

3.1.4 Fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de nefrotoxicidade

O desenvolvimento da nefrotoxicidade associada ao uso das polimixinas é fortemente dependente dos fatores de risco específicos do paciente e da dose (POGUE; ORTWINE; KAYE, 2016).

Todavia, a nefrotoxicidade relacionada com a dose das polimixinas apesar de ser um assunto muito discutido na literatura, é contraditório. Enquanto alguns artigos mostram que altas doses estão associadas com maiores taxas de nefrotoxicidade (DERYKE et al., 2010; KWON et al., 2015; NAZER et al., 2015; OMRANI et al., 2015), outros mostram que mesmo doses altas não puderam ser associadas com desenvolvimento de injúria renal aguda (GIBSON et al., 2016). Ademais, outros estudos afirmam que mesmo as altas doses de polimixinas podem ser utilizadas de maneira segura (DALFINO et al., 2012; DEWAN; SHOUKAT, 2014). Há também um estudo que verificou que a nefrotoxicidade depende da dose diária total, independentemente do peso do paciente (RIGATTO et al., 2015).

Outro fator de risco muito encontrado na literatura é a idade, ou seja, há uma associação entre idade mais avançada e o desenvolvimento de nefrotoxicidade (COLLINS; HAYNES; GALLAGHER, 2013; NANDHA; SEKHRI; MANDAL, 2013; BALKAN et al., 2014; CEYLAN et al., 2015; TEMOCIN et al., 2015; TIGEN et al., 2016).

O uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos também tem sido muito relatado como fator de risco para desenvolvimento de nefrotoxicidade. Pode ser citado como exemplo o uso de vancomicina, contraste endovenoso, aminoglicosídeos, rifampicina, segunda geração de fluoroquinolonas e antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) (KIM et al., 2009; MONTERO et al., 2009; POGUE et al., 2011; KUBIN et al., 2012; DUBROVSKAYA et al., 2015; TEMOCIN et al., 2015).

Alguns estudos também conseguiram relacionar maior peso e/ou índice de massa corporal (IMC) como um fator de risco para desenvolvimento de nefrotoxicidade. Kubin et al. (2012) verificou que um alto IMC ($>25 \text{ kg/m}^2$) foi um fator de risco independente para desenvolvimento de injúria renal aguda. Gauthier et al (2012) realizou um estudo de caso-controle em adultos com sobrepeso e obesidade que receberam colistina por um período maior que 72 horas e identificou um IMC de $>31,5 \text{ kg/m}^2$, como preditor de nefrotoxicidade. Porém, estudos como o de Rigatto et al (2015), verificaram que a dose total de polimixina B está altamente relacionada ao risco de IRA, independentemente do peso do paciente.

Contudo, apesar dos estudos terem encontrado alguns fatores de risco para dano renal, deve-se levar em consideração que a resposta à terapia antimicrobiana é complexa e depende de inúmeros fatores ligados ao paciente, à doença tratada, ao micro-organismo isolado, além da possibilidade de variações nas doses administradas, devido à diferença de unidades de medida nos diferentes países. Por conseguinte, é cada vez mais necessária a realização de ensaios clínicos randomizados para ter informações mais precisas sobre este tipo de tratamento.

3.1.5 Colistina X polimixina B

Tendo em vista que são necessárias informações cada vez mais confiáveis para guiar as decisões clínicas acerca das polimixinas, em 2013 foi realizada a 1ª Conferência Internacional em Polimixinas, na Itália, onde se discutiram vários aspectos em relação a essa classe de medicamentos. Definiu-se que, quando comparadas polimixina B com CMS, a primeira parece ser a melhor escolha para o tratamento de infecções que dependem da capacidade do antimicrobiano atingir níveis plasmáticos adequados para ação farmacológica, reservando a colistina para infecções do trato urinário (NATION et al., 2015).

Embora as crenças iniciais favorecessem o uso de colistina, uma vez que se acreditava que esta se associava a taxas mais baixas de efeitos adversos renais em

comparação com polimixina B, evidências recentes não só questionaram este padrão como vêm sugerindo que o contrário pode ser verdadeiro. Ou seja, polimixina B pode estar associada a uma menor taxa de toxicidade em comparação com a colistina (POGUE; ORTWINE; KAYE, 2016). Com o objetivo de responder esta dúvida, cinco estudos publicados até o momento abordaram a comparação entre colistina e polimixina B.

Quando analisados de forma isolada, apenas Oliveira (2009), mostrou maior índice de nefrotoxicidade de polimixina B em relação a colistina (27% e 26% respectivamente), porém, quando comparadas não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à nefrotoxicidade. Já os outros quatro estudos mostraram maior nefrotoxicidade relacionada à colistina (AKAJAGBOR et al., 2013; PHE et al., 2014; TUON et al., 2014; RIGATTO et al., 2016).

Além disto, a fim de gerar uma evidência mais confiável para guiar o uso clínico deste medicamento, Vardakas (2017) realizou uma revisão sistemática com meta-análise destes cinco estudos, podendo assim confirmar a ideia de que pacientes tratados com colistina apresentam maiores chances de desenvolver nefrotoxicidade relacionada ao tratamento do que pacientes tratados com polimixina B.

Apesar da polimixina B apresentar muitas vantagens e seu uso ter aumentado nos últimos anos, sabe-se que essas vantagens são mais teóricas do que práticas. Ainda que polimixina B seja capaz de permitir maior índice terapêutico para nefrotoxicidade, são desconhecidas outras toxicidades que podem estar ligadas a concentração e que se tornarão mais evidentes apenas com uso mais frequente. Sendo assim, até que novos dados estejam disponíveis, embora seja razoável dar preferência à polimixina B, a colistina deve ser considerada uma alternativa completamente apropriada e aceitável para tratamento. Cabe ressaltar ainda que, no caso de algumas doenças, como na infecção urinária baixa, a colistina continua sendo a droga de escolha, pois consegue alcançar concentrações efetivas na urina, visto que grande parte do CMS é excretado via urinária, continuando a ser convertido em colistina. Então, é prudente avaliar cuidadosamente cada caso e escolher a melhor alternativa, com base nas evidências disponíveis (POGUE; ORTWINE; KAYE, 2017).

3.2 Prática baseada em evidências

A prática baseada em evidências (PBE) busca integrar a experiência individual do clínico, com a melhor evidência disponível na literatura (BROEIRO, 2015). A PBE

inicia com a formulação de uma questão a ser respondida, seguida da busca dos assuntos relevantes na literatura, avaliação crítica das evidências encontradas e aplicação dos resultados à tomada de decisão (BROEIRO, 2015; PATELAROU et al., 2017), reunindo a epidemiologia, a estatística e a metodologia de pesquisa em cuidados de saúde (PATELAROU et al., 2017).

Todo este processo é realizado através da condução de revisões sistemáticas (RS), a qual é composta por um conjunto de objetivos bem definidos, critérios de elegibilidade dos estudos já pré-definidos, metodologia clara e reprodutível, uma busca sistemática que consiga identificar todos os estudos que seguem os critérios de elegibilidade, avaliação da qualidade dos estudos incluídos, como por exemplo, a avaliação do risco de viés e uma apresentação sistemática com a síntese, as características e conclusões dos estudos incluídos. Muitas revisões sistemáticas podem ser seguidas de meta-análise, ou seja, métodos estatísticos são aplicados à revisão sistemática, com o objetivo de resumir os resultados de estudos independentes em uma única medida, fornecendo evidências mais precisas que as oriundas de estudos individuais, incluídos dentro da revisão sistemática previamente realizada (HIGGINS; GREEN; THE COCHRANE COLLABORATION, 2011).

Todas as estratégias citadas, visando a tomada de decisão mais adequada possível, com base nas evidências de qualidade disponíveis, integram a saúde baseada em evidências, cujo objetivo é melhorar a qualidade da prática clínica utilizando as melhores evidências disponíveis aplicadas ao cuidado clínico realizado para cada paciente (BRAGA; MELO, 2009; KARA-JUNIOR, 2014).

4. CAPÍTULO 1

**4.1 Prevalência da nefrotoxicidade em pacientes tratados com polimixinas:
uma revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais –
Revista International Journal of Antimicrobials Agents: Qualis/Capes em
Farmácia A1**

Prevalência da nefrotoxicidade em pacientes tratados com polimixinas: uma revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais

Ana F. Oliota^{a*}, Suelem T. Pentead^a, Fernanda S. Tonin^b, Fernando Fernandez-Llimos^c, Andreia C. Sanches^a

^a Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, Brasil.

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.

^c Instituto de Pesquisa para Medicamentos (iMed. Lisboa), Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Keywords:

Falência Renal

Nefrotoxicidade

Polimixinas

Prevalência

Revisão Sistemática

Toxicidade

*Autor correspondente: Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Rua Universitária nº 2069, Jardim Universitário, Cascavel, Paraná, Brasil Tel: +55 45 3220 7242

E-mail: anaoliota@outlook.com (A. F. Oliota)

Highlights

- Apesar da toxicidade, colistina e polimixina B retornaram ao uso clínico devido à ausência de antibióticos eficazes no tratamento de infecções bacterianas emergentes.
- As taxas de prevalência de nefrotoxicidade são similares para colistina e para polimixina B.
- O ano de publicação dos estudos, os critérios de classificação de nefrotoxicidade utilizados, e a definição da importância do desfecho (primário

ou secundário) foram variáveis associadas às alterações nas taxas de nefrotoxicidade entre os estudos.

Resumo

Colistina e polimixina B estão sendo retomadas na prática clínica devido à ausência de antibióticos eficazes no tratamento de infecções emergentes causadas por bactérias gram-negativas. A síntese de evidências mais atuais sobre as características desses medicamentos, principalmente a respeito da nefrotoxicidade, é necessária. O objetivo deste estudo foi conduzir uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais tipo coorte para identificar a prevalência de nefrotoxicidade em pacientes tratados com colistina ou polimixina B. A busca de estudos foi realizada nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Scopus e DOAJ, além de buscas manuais. Foram incluídos estudos de coorte avaliando dano renal (nefrotoxicidade) em pacientes adultos causado pelo uso de colistina ou polimixina B. Meta-análises da taxa de prevalência de nefrotoxicidade, bem como meta-análise cumulativa e meta-regressão foram conduzidas (software Comprehensive meta-analyses v.2.0). Após as buscas sistemáticas, 95 coortes (n= 7.911 pacientes) foram incluídos para análise, com qualidade considerada satisfatória de acordo com o instrumento New Castle Ottawa. A prevalência de nefrotoxicidade foi de 26,7% [Intervalo de Confiança de 95% (IC): 22,8 – 30,9%] para colistina e 29,8% (IC 23,8 – 36,7%) para polimixina B, (p=0,720). O ano de publicação dos estudos, os critérios utilizados para classificação do dano renal e o reporte da nefrotoxicidade (desfecho primário ou secundário) mostraram ter influência significativa nas taxas do evento adverso. Desta forma, é essencial o uso protocolos e critérios padronizados para a condução e reporte dos estudos principalmente eventos adversos como nefrotoxicidade, para que haja um maior controle e monitoramento do perfil de segurança dos tratamentos.

1. Introdução

As polimixinas são uma classe de antimicrobianos, descobertas em 1947 [1], que tiveram seu uso abandonado devido a muitos relatos de reações adversas, principalmente injúria renal aguda em pacientes críticos, como por exemplo, em pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) [2]. No entanto, o uso desses medicamentos está sendo retomado na prática clínica devido à ausência de antibióticos eficazes para o tratamento de infecções emergentes causadas por bactérias gram-negativas [3–5]. Dentre as polimixinas, somente a colistina e a polimixina B são atualmente utilizadas na prática clínica devido à sua toxicidade reduzida, quando comparadas aos demais medicamentos da classe [3,6,7].

Os efeitos tóxicos da colistina e polimixina B são dose-dependente e reversíveis com a descontinuação da terapia. Eventos adversos dermatológicos, como urticária, dermatite de contato e rash cutâneo, raramente se manifestam [6], já a neurotoxicidade relacionada ao tratamento é relatada com maior frequência. No entanto, um dos eventos adversos mais preocupantes desta classe é a nefrotoxicidade, sendo que seu aparecimento limita significativamente o tratamento e qualidade de vida do paciente [8]. Ainda não há um consenso quanto às reais taxas de prevalência deste evento em pacientes críticos, sendo observada uma grande divergência, com estudos apresentando valores que vão desde 10% até 60% [3,8,9].

Inicialmente, a nefrotoxicidade era avaliada somente por testes de biomarcadores da função renal (creatinina ou ureia). Na sua maioria, os estudos definiam o dano renal a partir de taxas alteradas de creatinina, que poderiam ser um aumento de 50%, aumento fixo em mg/dL em relação a creatinina basal, duplicação da creatinina sérica, entre outras medidas estabelecidas nos estudos [10–13]. Somente após conferência de especialistas em 2004, que foram criados os critérios mais padronizados como RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney Disease) [14], que definem a falência renal aguda e classificam o dano renal baseado no aumento de 1,5 vezes o valor de creatinina basal. Em 2007, estes critérios foram aperfeiçoados, sendo criados os critérios AKIN (Acute Kidney Injury Network) [15], que consideram a elevação da creatinina $\geq 0,3$ mg/dL ou $\geq 1,5$ vezes a creatinina basal em intervalos de 48 horas, e ainda, após outra modificação, surgiu a classificação KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), [16] em 2012, que contempla os tanto RIFLE quanto AKIN, pois considera um aumento de

creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas, ou $\geq 1,5$ vezes a creatinina basal, em um intervalo de até sete dias. A partir da criação destes critérios a mensuração de nefrotoxicidade se tornou padronizada, aumentando, em teoria, a homogeneidade e comparabilidade das medidas reportadas em estudos.

Tendo em vista a retomada do uso das polimixinas e o aperfeiçoamento de critérios de classificação de nefrotoxicidade, se faz necessário sintetizar as evidências mais atuais sobre as características desses medicamentos, incluindo as reais taxas de prevalência de nefrotoxicidade. Isso deve permitir a visualização da magnitude desse evento na população e auxiliar na prevenção dos riscos a ele associados. Para tanto, pode-se utilizar evidências de estudos de vida real ou observacionais os quais são desenhados para melhor refletir a rotina da prática clínica, não excluindo pacientes com comorbidades ou limitando-os por critérios de inclusão no estudo. Esse tipo de estudo avalia fatores como adesão ao tratamento e segurança, em longo prazo, detectando os riscos e benefícios do uso de terapias na população em geral, sendo o desenho mais apropriado para avaliação de prevalência de uma determinada condição [17,18].

Assim, o objetivo deste trabalho foi conduzir uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais tipo coorte, para identificação da prevalência de nefrotoxicidade em pacientes tratados com colistina ou polimixina B.

2. Metodologia

Este estudo é uma revisão sistemática conduzida de acordo com PRISMA statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [19] e recomendações da Cochrane Collaboration [20]. Todas as etapas foram conduzidas por dois revisores independentes, com um terceiro revisor para resolução de discrepâncias.

2.1 Busca e seleção de artigos

A busca de estudos foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e DOAJ (setembro de 2016), sem limites de tempo ou idioma (ver material suplementar para estratégia de busca completa). Buscas manuais nas referências dos estudos incluídos também foram realizadas. Os estudos foram incluídos se contemplaram o seguinte critério de elegibilidade de acordo com o modelo PICOS:

- Pacientes: indivíduos de qualquer faixa etária e condição clínica, em uso de polimixinas

- Intervenção: uso de polimixina (colistina ou polimixina B ou “polimixinas” – quando não houve distinção entre ambos medicamentos) em qualquer dose ou regime por via parenteral

- Controle: estudos sem grupo controle (braço único) ou comparados com outros tratamentos ativos (antimicrobianos)

- Outcomes: desenvolvimento de nefrotoxicidade

- Study design: estudos observacionais analíticos de coorte

Foram excluídos artigos publicados em caracteres não romanos, artigos com objetivo de analisar a associação de polimixinas com outras classes de antimicrobianos, sem abordar o uso da polimixina em monoterapia, estudos que avaliaram a função renal através de outros biomarcadores de função renal que não a creatinina e/ou ureia ou critérios reconhecidos e estudos que apresentaram resultados expressos por tratamentos e não por pacientes.

2.2 Extração de dados e avaliação da qualidade metodológica

Os principais dados extraídos dos estudos incluídos foram: nome do autor, ano de publicação, país onde foi realizado, delineamento do estudo, tamanho da amostra, tipo da polimixina administrada e número de pacientes com nefrotoxicidade. Uma vez que as nomenclaturas utilizadas nos estudos para referência à alteração da função renal são divergentes (por exemplo: “Nefrotoxicidade”, “Injúria Renal Aguda”, “Falência Renal Aguda”, “Falência Renal”), optou-se, para fins comparativos, utilizar como padrão “nefrotoxicidade”, por ser um termo mais abrangente.

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada para todos os artigos incluídos, utilizando o Instrumento New Castle Ottawa (NOS) [21], para avaliação de estudos não randomizados. Essa ferramenta avalia o estudo sob três grandes domínios: a seleção dos grupos de estudo, a comparabilidade dos grupos e resultado de interesse, atribuindo pontuações específicas aos itens selecionados. A pontuação atribuída aos estudos foi classificada de acordo com adaptação de Liu, 2015 como insatisfatória (0 - 3 pontos), satisfatória (4 pontos), boa qualidade (5 - 6 pontos) e muito boa qualidade (7 - 9 pontos) [22].

2.3 Análise Estatística

As meta-análises foram realizadas utilizando o software CMA (*Comprehensive Meta Analysis*, disponível em: <http://www.meta-analysis.com>). Como medidas de efeito, utilizou-se a taxa de eventos e o intervalo de confiança (IC) de 95%. Utilizou-se também, o inverso da variância como método estatístico e o modelo de efeitos randômicos, devido ao delineamento dos estudos incluídos. A heterogeneidade entre os estudos foi investigada pelo teste de inconsistência de Higgins (I^2), que descreve a porcentagem de variação entre estudos explicados pela heterogeneidade e não pela razão de chance. Valores de I^2 acima de 25, 50 e 75% foram definidos como heterogeneidade baixa, moderada e alta, respectivamente [20]. Realizou-se também a meta-análise cumulativa, que classifica os estudos de acordo com a data de publicação, e o resultado de cada linha considera a resposta deste estudo somada ao resultado dos trabalhos anteriores, os valores de p representam estatísticas resumidas de todos os estudos incorporados (em vez de valores p para estudos independentes), permitindo a inspeção da contribuição de cada novo estudo para a estimativa de efeito global.

2.4 Análise de Sensibilidade

A fim de identificar os motivos da heterogeneidade e a robustez de determinados estudos no resultado global, realizaram-se análises de sensibilidade. Primeiramente, foram feitas remoções hipotéticas dos estudos incluídos, individualmente, a fim de verificar uma possível influência no resultado global das meta-análises. Realizou-se também a meta-regressão, para verificar possível relação entre o ano de publicação dos artigos e os relatos de nefrotoxicidade. Por fim, foram feitas meta-análises por subgrupos, de acordo com o “tipo de tratamento” (colistina, polimixina B e polimixinas em geral), “critério para classificar a nefrotoxicidade” (creatinina e/ou ureia, RIFLE, AKIN, KDIGO ou nenhum destes) e “desfecho do estudo” (desfecho primário, quando o principal objetivo do estudo era avaliar o dano renal; e desfecho secundário, quando o estudo não tinha como objetivo principal avaliar a nefrotoxicidade, mas realizou esta análise durante o desenvolvimento do estudo).

3. Resultados

Após busca nas bases e remoção de duplicatas, foi feito screening (leitura de título e resumo) de 361 estudos, dos quais 180 foram eleitos para leitura na íntegra. Ao fim, 94 estudos foram eleitos para síntese qualitativa, sendo adicionado mais um estudo por busca manual, resultando em 95 estudos que representam 95 estudos observacionais do tipo coorte (Figura 1).

Os estudos incluídos foram publicados entre 1970 e 2016, totalizando uma população de 7911 pacientes. A maioria dos estudos foi conduzido nos Estados Unidos da América, (n=21; 22,1%), seguido por Turquia (n=18; 18,9%) e Brasil (n=11; 11,6%). A colistina foi reportada em 76 estudos e a polimixina B em 19, sendo que cinco destes estudos realizaram uma comparação direta desses tratamentos. A maioria das coortes é retrospectiva (81%) (Material Suplementar).

A qualidade metodológica dos estudos avaliados pelo instrumento New Castle Ottawa foi considerada, em geral, como satisfatória (pontuação final: muito boa em 13,7% dos estudos, boa em 14,7%, satisfatória em 54,7% e insatisfatória em 16,8%) (Material Suplementar). A maioria das coortes era composta por um grupo selecionado de pacientes (94,7%), apresentava único braço (sem um grupo comparador não-exposto) (83,2%). O desfecho de interesse foi reportado no início do estudo em 89,5% dos artigos, sendo que maioria, (81%), foi avaliada através de registros nos prontuários. O seguimento das coortes foi maior que 30 dias em todos os estudos analisados, e foi completo (acompanhou todos os indivíduos) na maioria dos casos (97,9%).

Todas as 95 coortes foram utilizadas para as análises quantitativas (meta-análises), sendo que cinco delas compararam diretamente colistina com polimixina B e, portanto, as informações de cada fármaco foram coletadas separadamente para análise, totalizando 100 avaliações. De maneira geral, a prevalência de nefrotoxicidade foi de 27,5% (IC: 24,3 – 30,9%), variando de 0 a 76,1% com heterogeneidade considerável ($I^2 = 89,903$; $p < 0,001$) (Figura 2). Através da análise de sensibilidade, pode-se constatar que nenhum estudo isoladamente foi capaz de alterar de forma significativa a heterogeneidade, tampouco a prevalência de nefrotoxicidade (Material suplementar).

A meta-análise cumulativa (Material suplementar) evidenciou que a prevalência de nefrotoxicidade aumentou significativamente ao longo dos anos. Na década 1970, as taxas reportadas para esse evento foram de em torno de 2%

($p < 0.001$), com um aumento gradual, atingindo 26% em meados de 2015, e 27% em 2016.

A meta-regressão confirmou que o ano de publicação dos artigos tem relação direta com a taxa de prevalência de nefrotoxicidade (slope 0.06471). Com a remoção de 11 estudos publicados até 2007, houve um aumento da prevalência de nefrotoxicidade para 30,3% (IC 26,9 – 33,8%, $p < 0.001$) (Figura 3).

A análise de subgrupos por tratamento demonstrou que a prevalência de nefrotoxicidade foi de 26,7% (IC de 22,8 – 30,9%, $I^2 = 89,603$), para polimixina B, 29,8% (IC 23,8 – 36,7%, $I^2 = 87,201$) para colistina e 27,7% (IC 18,3 – 39,6%, $I^2 = 74,659$), para polimixinas (estudos sem discriminação do tratamento), como demonstrado na Figura 4. Mesmo havendo uma tendência maior da prevalência de nefrotoxicidade associada à polimixina B, não houve diferença estatisticamente significativa, comparado à colistina ($p = 0,720$).

A análise dos critérios de classificação de nefrotoxicidade revelou que o teste de creatinina ou ureia foi reportada em 42 estudos, sendo a prevalência de nefrotoxicidade, nesses casos, de 14,3% (IC 10,6 – 19,0). Os critérios de RIFLE foram utilizados em 46 estudos, sendo reportada uma prevalência de 39,4% de nefrotoxicidade (IC 35,2 – 43,7); enquanto que para os critérios de AKIN ($n = 9$ estudos) a prevalência foi de 32,6% (IC 25,5 – 40,7) e para os critérios de KDIGO ($n = 2$ estudos) de 31,3% (IC 24,2 – 39,4). Um artigo não relatou como foi feita a identificação do dano renal, sendo a prevalência do evento, nesse caso, de 17,6% (IC 5,0 – 42,7) (Figura 5). Houve diferença significativa nas taxas de nefrotoxicidade ($p < 0.001$) entre todos os critérios analisados.

A análise da prevalência de nefrotoxicidade pela classificação dos desfechos do estudo demonstrou que, quando o evento adverso foi considerado como desfecho primário, a prevalência foi de 30,9% (IC 27,2 – 34,9%), enquanto que, quando o mesmo foi considerado desfecho secundário, a prevalência foi de 17,6% (IC 12,1 – 24,9), com uma diferença significativa ($p = 0,002$) entre estas medidas (Figura 6).

4. Discussão

Este estudo é o primeiro a reunir evidências de estudos observacionais tipo coorte sobre as taxas de prevalência de nefrotoxicidade associadas ao uso das polimixinas ao longo dos anos.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi considerada satisfatória e suficiente para geração de evidências sobre a prevalência de nefrotoxicidade nos pacientes tratados com polimixinas. Porém, deve-se atentar para a alta heterogeneidade entre os estudos, evidenciadas em algumas das nossas meta-análises, possivelmente causada pela falta de grupo comparador (não-exposto) e pequeno número amostral nos estudos. Ainda, considerando o desenho do estudo, sabe-se que altas heterogeneidades são muito mais comuns e aceitáveis em estudos observacionais quando comparadas a estudos randomizados. A heterogeneidade pode ser causada tanto pela variabilidade entre os pacientes estudados (características basais, condição clínica), quanto pelas variações nas intervenções que estão sendo avaliadas, bem como na mensuração dos desfechos [20,23].

A meta-análise geral de prevalência de nefrotoxicidade evidenciou uma taxa próxima a 30%, mas com alta variabilidade e aumento gradativo ao longo dos anos (chegando a quase 80%). Esses valores são congruentes aos demonstrados até hoje nos estudos [24–31], com taxas heterogêneas e variáveis de 20-60%.

Para além das diferenças nas características basais e clínicas dos pacientes, que são fatores que reconhecidamente impactam na prevalência de eventos adversos [9], nossos resultados da meta-regressão demonstraram que o ano de publicação dos estudos teve influência direta e significativa nos resultados. Estudos publicados até 2007 apresentaram menores taxas, quando comparados aos demais anos. Isso se deve, provavelmente, à falta de padronização dos limites de alteração da função renal nos estudos mais antigos. Estudos publicados até 2008 utilizaram apenas dosagens de creatinina sérica para avaliar o dano renal [10,32,33,11,12,34,35,13,36–41], sendo que no ano de 2009, o estudo de Hartzell [42] utilizou, pela primeira vez, os critérios de RIFLE para avaliação da nefrotoxicidade associada ao uso das polimixinas. A partir deste ano, observou-se nos estudos o uso de critérios reconhecidos internacionalmente, tais como RIFLE, AKIN e KDIGO. Isso alterou significativamente a sensibilidade de detecção do dano renal, quando comparado aos estudos reportando apenas a creatinina sérica, com um aumento anual de aproximadamente 6% nas taxas de nefrotoxicidade, apresentando, ainda, uma tendência sugestiva de que esta prevalência continue aumentando. Já comparando os estudos que utilizaram critérios internacionais padronizados, os resultados para as taxas de nefrotoxicidade foram mais próximos.

Isso se deve, possivelmente, pela semelhança nas alterações de creatinina que são consideradas dano renal. No entanto, entre os critérios analisados, a maior prevalência foi quando os critérios de RIFLE foram utilizados para determinar a lesão renal, o que pode estar relacionado ao maior número de estudos em que estes critérios foram utilizados (n=46) em relação à AKIN (n=9) e KDIGO (n=2).

Outro fator que pode ter influenciado significativamente as taxas de nefrotoxicidade é o reporte dos resultados nos estudos. Verificou-se que em estudos que consideraram a nefrotoxicidade como desfecho secundário, o dano renal possivelmente foi subestimado, sendo as taxas um terço menor, que aquelas de estudos em que a nefrotoxicidade era o desfecho primário. Tem-se demonstrado que desfechos secundários são usualmente associados a um rigor significativamente reduzido na definição e reporte, e subsequente nas taxas de detecção, comparadas com a avaliação de desfechos primários. Esse reporte, inadequado, afeta a qualidade do estudo, podendo levar a resultados com viés e interpretações errôneas [43,44]. O cumprimento de recomendações para condução e reporte de estudos observacionais, como STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [45], deveria ser seguido pelos autores e exigido por revisores e editores antes da publicação dos estudos.

As taxas de nefrotoxicidade, encontradas em nosso estudo, foram similares para ambos os medicamentos avaliados (colistina e polimixina B). Estes dados corroboram com a recente revisão de Kassamali [9] que conclui que os medicamento supracitados são adequados para uso clínico, apesar do cuidado necessário quanto aos danos renais. Porém, em meta-análise publicada por Vardakas, 2017 [46] os autores afirmam que pacientes tratados com colistina têm maiores chances de desenvolver nefrotoxicidade relacionada ao tratamento. Os autores avaliaram cinco estudos observacionais de comparação *head-to-head* da colistina e polimixina B, os quais também foram incluídos na nossa revisão sistemática [24,47–50]. Somente um desses estudos (Oliveira, 2009 [24]) apresenta maior índice de nefrotoxicidade para polimixina B, enquanto os demais revelam maior nefrotoxicidade associada à colistina. Entretanto, vale destacar que a nossa revisão sistemática e meta-análises apresenta resultados mais abrangentes e com número elevado de estudos (76 da colistina, 19 da polimixina B e 5 de ambas as polimixinas), resultando em nenhuma diferença estatística entre essas terapias com relação à nefrotoxicidade. Com a inclusão de maior quantidade de estudos foi

possível aumentar significativamente o poder estatístico dos resultados e reduzir possíveis vieses.

A existência de maior quantidade de estudos para colistina pode ser justificada pela maior disponibilidade deste medicamento no mercado mundial. [51] [9]. Entretanto, devido à crescente demanda de alternativas para o tratamento de infecções emergentes e aperfeiçoamento das já existentes (com otimização do efeito antimicrobiano e redução de eventos adversos), estudos vêm discutindo o uso da polimixina B [52]. Kassamali [9] discute a substituição de colistina por polimixina B, enquanto autores, como Ortwine [53], trazem perspectivas para produção de novas polimixinas que não acumulem nos rins, para minimização da nefrotoxicidade. Além disso, tem-se demonstrado que a mortalidade associada à polimixina B é similar à da colistina (sem diferenças significativas) [46].

De qualquer forma, a recente retomada da investigação na área das polimixinas deve considerar o efeito terapêutico global de cada medicamento, em termos de eficácia e segurança, sempre adaptados a cada cenário clínico e econômico de um país. Além disso, nota-se a importância de protocolos detalhados para condução e reporte de dados de nefrotoxicidade, a fim de se padronizar e estimar de um modo mais preciso a ocorrência desta reação adversa. O uso de critérios internacionais, como RIFLE, AKIN e KDIGO, para avaliação da nefrotoxicidade são essenciais para estudos nesta área.

O nosso estudo apresenta algumas limitações. Devido à falta de padronização do reporte dos estudos, principalmente para definição de nefrotoxicidade, foi necessário estabelecer critérios para coleta de dados de danos renais. Optou-se por utilizar o termo nefrotoxicidade por ser o mais abrangente. A nefrotoxicidade foi avaliada como desfecho de interesse para essa revisão sistemática por se tratar do principal evento adverso da classe, mas outros eventos podem ser estudados. Utilizamos apenas estudos observacionais, porém, estes representam um bom nível de evidência para avaliação de prevalência.

5. Conclusão

O uso de critérios internacionais reconhecidos para avaliação da nefrotoxicidade causada por polimixinas, bem como reporte adequado dos desfechos e seus resultados, devem ser itens obrigatórios para condução e publicação de estudos. Isso permite a estimativa mais precisa da ocorrência da

reação adversa e possível controle ou interrupção do tratamento quando necessário. Tanto a colistina como a polimixina B apresentam perfil similar para ocorrência do dano renal, sendo que a escolha, na prática clínica, deve levar em conta demais critérios de segurança, acesso ao medicamento e custos.

Agradecimentos: Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Financiamento: sem fontes de financiamento.

Conflito de interesses: Não há conflito de interesses.

Aprovação ética: não necessário.

FIGURAS

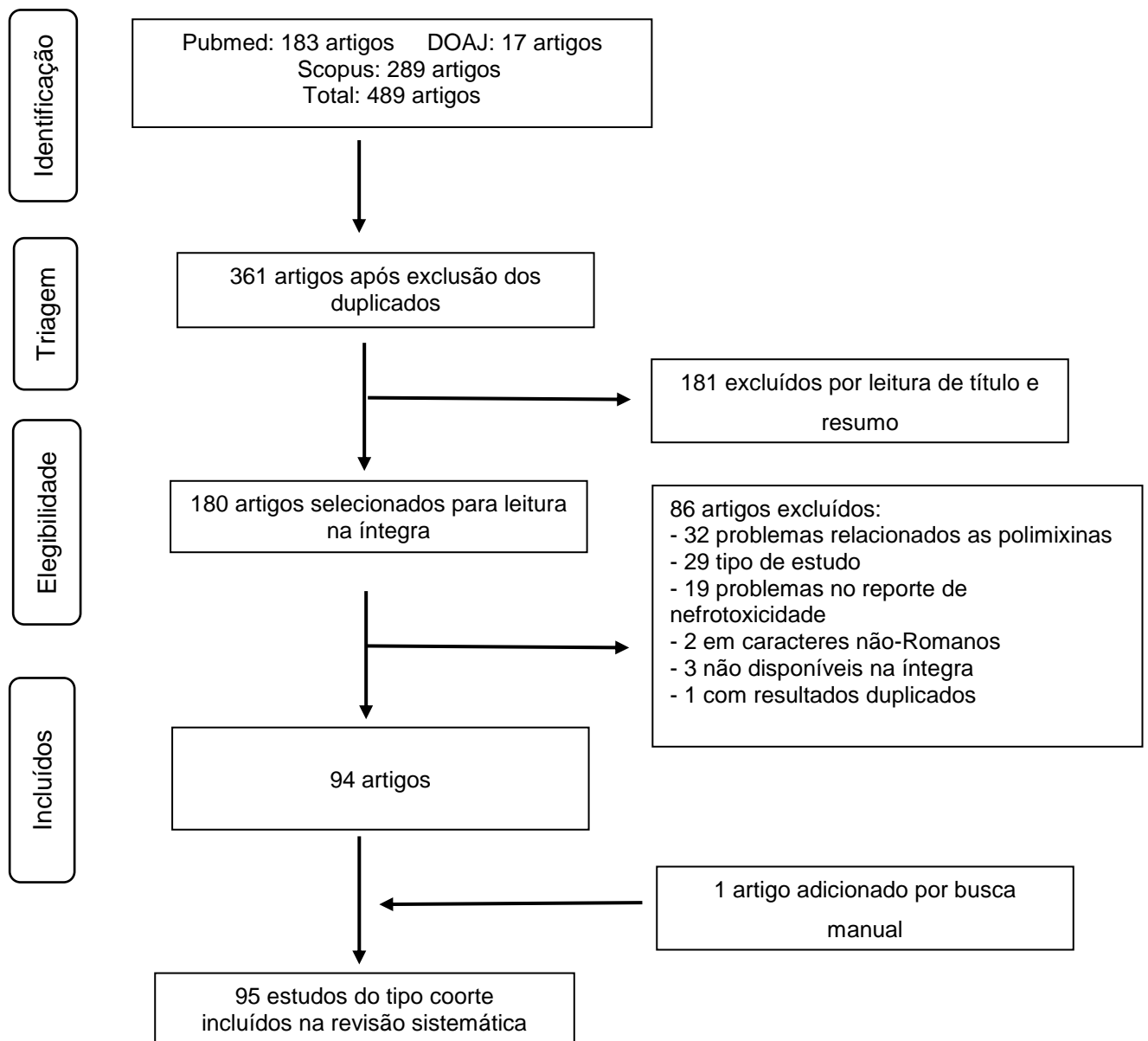


Figura 1: Diagrama do processo de seleção dos estudos

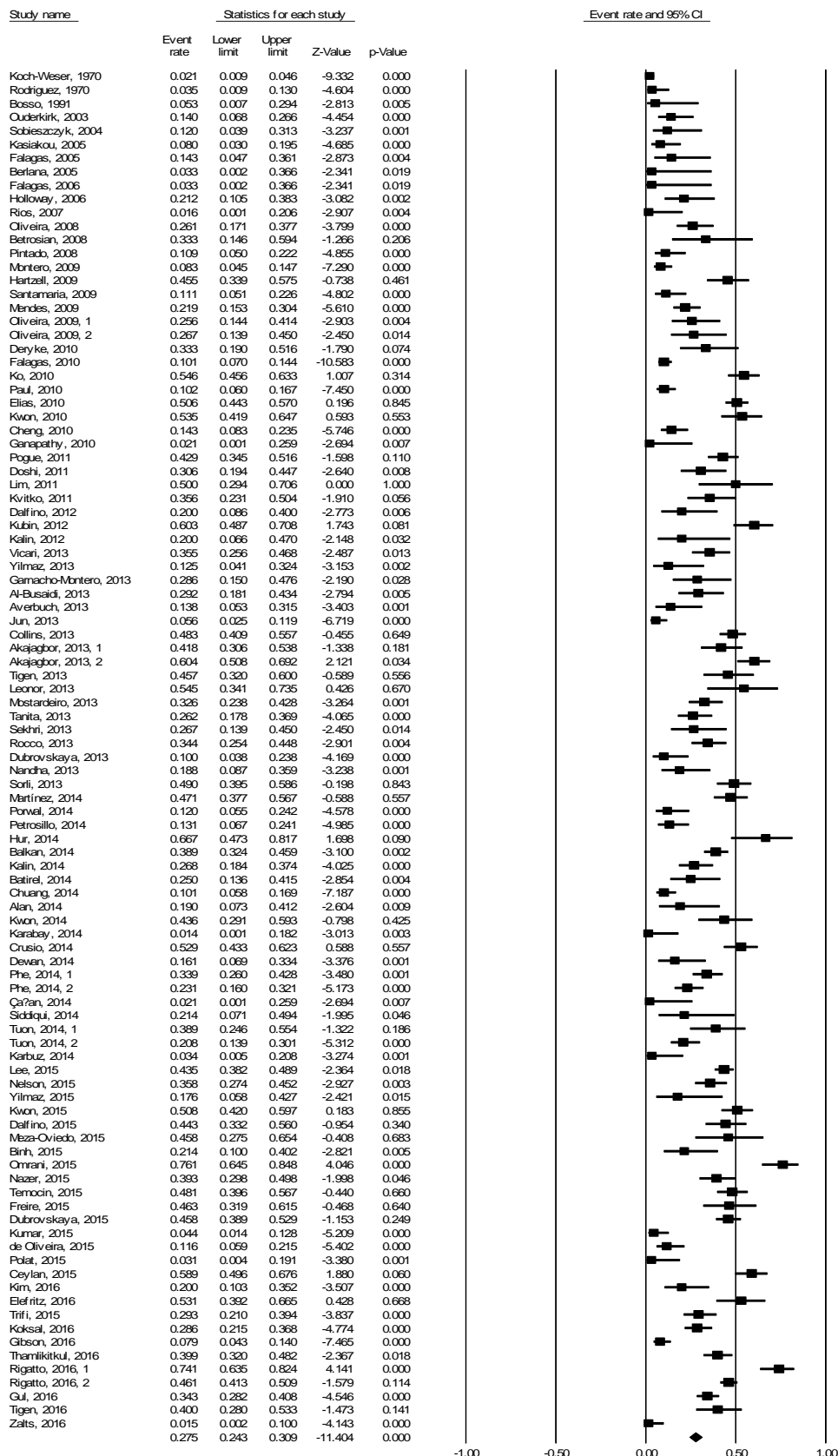


Figura 2. Prevalência geral de nefrotoxicidade em pacientes tratados com polimixinas.

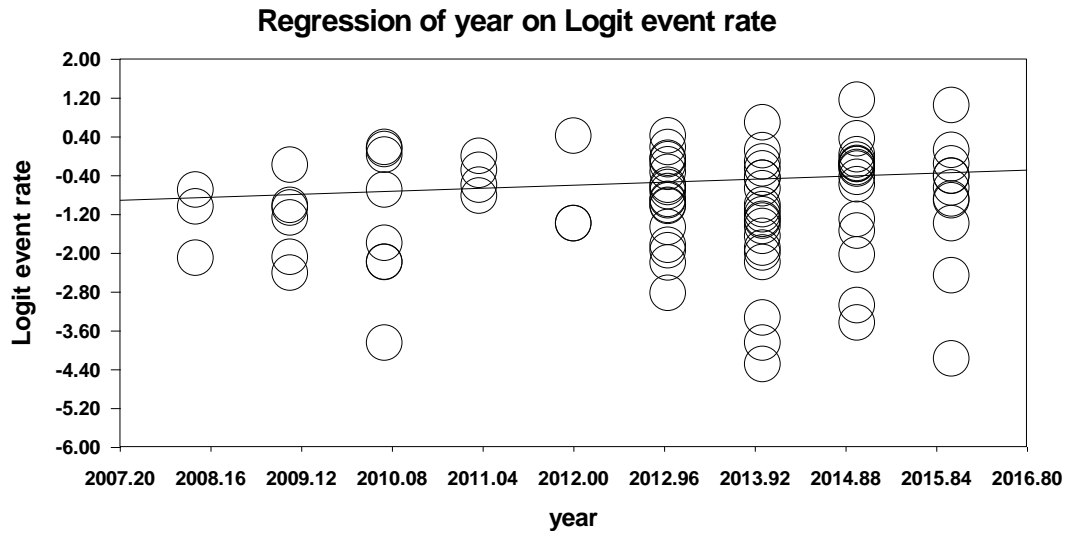


Figura 3: Meta-regressão do ano de publicação em relação à nefrotoxicidade.

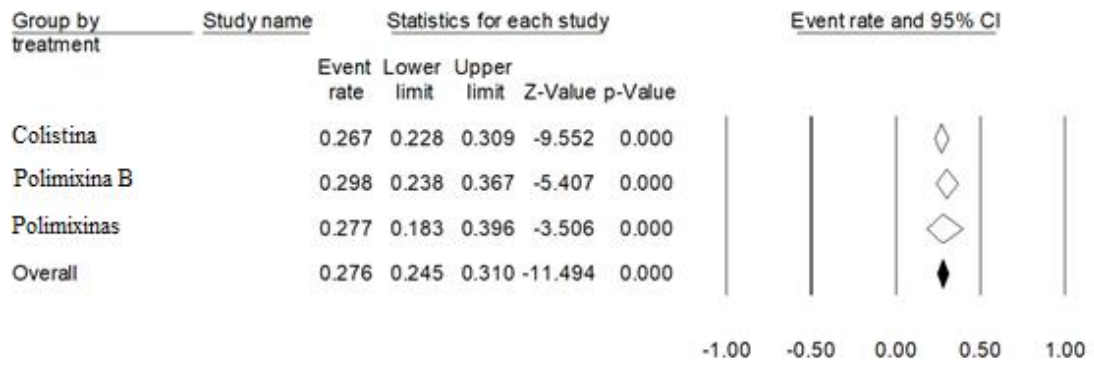


Figura 4: Meta-análise de acordo com subgrupos de tratamentos.

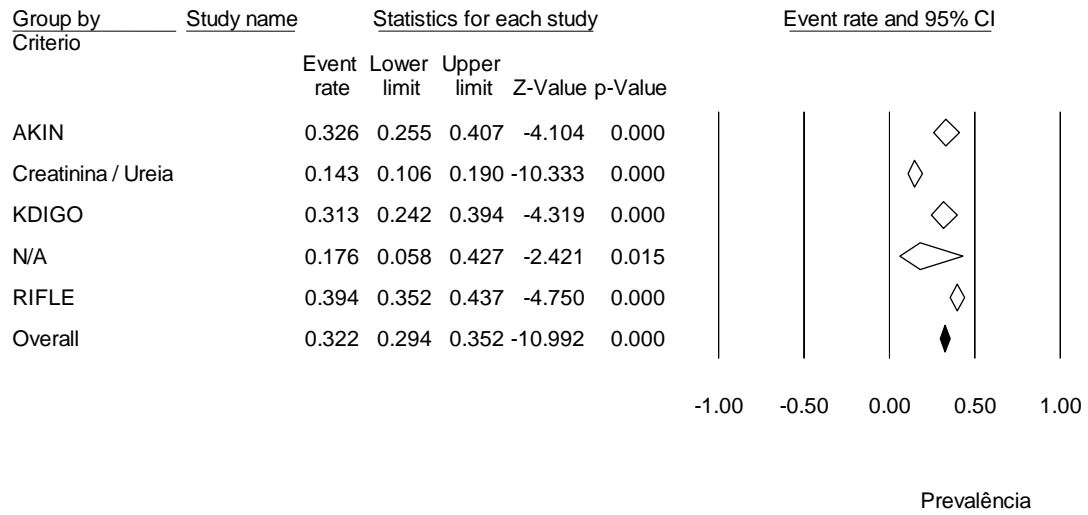


Figura 5: Meta-análise de subgrupos segundo os critérios utilizados para classificar o dano renal.

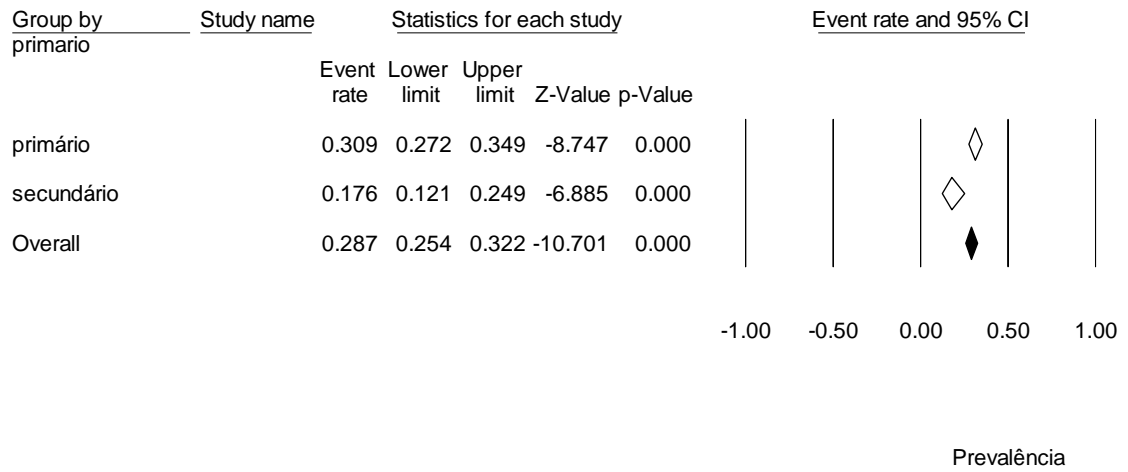


Figura 6: Meta-análise de subgrupos segundo o desfecho de nefrotoxicidade do estudo.

4.2 Apêndices Capítulo 1

MATERIAL SUPLEMENTAR

Estratégias de busca

Setembro de 2016

Base de dados: Pubmed

((polymyxins[MH] OR polymyxin*[Text Word] OR colistin[Text Word] OR "polymyxin b"[Text Word]))

AND

((Acute Kidney Injury[MH] OR Creatinine[MH] OR Nephrotoxicity[Text Word] OR (renal[Text Word] OR kidney[Text Word]) AND (failure[Text Word] OR injury[Text Word] OR risk[Text Word] OR injuries[Text Word] OR toxicity[Text Word] OR adverse effect*[Text Word])))

AND

((case-control[Text Word] OR "Case-Control Studies"[MH] OR case-comparison[Text Word] OR case-compeer[Text Word] OR casebase[Text Word] OR retrospective[Text Word] OR cohort[Text Word] OR "Cohort Studies"[MH] OR concurrent[Text Word] OR longitudinal[Text Word] OR crosssectional[Text Word] OR crosssectional[Text Word] OR transversal[Text Word] OR observational[Text Word] OR prevalence[Text Word] OR incidence[Text Word] OR "Risk"[MH]))

Base de dados: Scopus

(TITLE-ABS-KEY (nephrotoxicity OR "glomerulus filtration rate" OR "Renal Insufficiency" OR "creatinine blood level" OR "creatinine clearance" OR "acute kidney failure" OR "kidney injury")) AND (TITLE-ABS-KEY (incidence OR "retrospective study" OR "cohort analysis" OR "observational study")) AND (TITLE-ABS-KEY (colistimethate OR colistin OR polymyxin))

Base de dados: DOAJ

(polymyxin OR colistin) AND Nephrotoxicity

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na meta-análise.

Estudo	Desenho do estudo	Região Geográfica	Período de estudo	Total de pacientes avaliados para nefrotoxicidade
Martínez, 2014 [54]	Coorte prospectiva	Argentina	Fevereiro de 2011 a abril de 2012	104
Koch-Weser, 1970 [32]	Coorte prospectiva	EUA	Abril de 1967 a julho de 1968	288
Oliveira, 2008 [39]	Coorte retrospectiva	Brasil	De 1996 a 2004	69
Lee, 2015 [55]	Coorte retrospectiva	Coréia do Sul	Janeiro de 2010 a dezembro de 2013	329
Vicari, 2013 [26]	Coorte retrospectiva	EUA	De 2005 a 2010	76
Porwal, 2014 [56]	Coorte retrospectiva	Índia	Maior de 2011 a maio de 2012	50
Yilmaz, 2013 [57]	Coorte prospectiva	Turquia	Abril a julho de 2010	24
Garnacho-Montero, 2013 [58]	Coorte retrospectiva	Espanha	Janeiro de 2008 a julho de 2011	28
Petrosillo, 2014 [59]	Coorte retrospectiva multicêntrica	Itália	Janeiro de 2010 a janeiro de 2011	61
Nelson, 2015 [60]	Coorte retrospectiva	EUA	Janeiro de 2006 a dezembro de 2013	109
Yilmaz, 2015 [61]	Coorte retrospectiva	Turquia	Janeiro de 2011 a janeiro de 2013	17
Hur, 2014 [62]	Coorte retrospectiva	Turquia	Janeiro de 2012 a agosto de 2013	27
Deryke, 2010 [25]	Coorte retrospectiva	EUA	2006 a 2008	30
Al-Busaidi, 2013 [63]	Coorte retrospectiva	Sultanato de Omã	Janeiro de 2010 a dezembro de 2011	48
Averbuch, 2013 [64]	Coorte retrospectiva	Israel	Janeiro de 2008 a dezembro de 2011	29

Balkan, 2014 [65]	Coorte retrospectiva multicêntrica	Turquia	Janeiro de 2010 a outubro de 2012	198
Falagas, 2010 [66]	Coorte retrospectiva	Grécia	Outubro de 2000 a outubro de 2007	258
Jun, 2013 [67]	Coorte retrospectiva	Coréia de Sul	Maior de 2007 a dezembro de 2010	107
Kwon, 2015 [68]	Coorte retrospectiva	Coréia de Sul	Maior de 2011 a fevereiro de 2014	120
Dalfino, 2015 [69]	Coorte prospectiva	Itália	Novembro de 2012 a outubro de 2014	70
Kasiakou, 2005 [34]	Coorte retrospectiva	Grécia	1 de outubro de 2000 a 31 de janeiro de 2004	50
Sobieszczyk, 2004 [12]	Coorte retrospectiva	EUA	Janeiro de 2000 a junho de 2003	25
Kim, 2016 [70]	Coorte retrospectiva	Coréia de Sul	Janeiro de 2009 a dezembro de 2010	40
Kalin, 2014 [27]	Coorte retrospectiva	Turquia	Janeiro a dezembro de 2011	82
Batirel, 2014 [71]	Coorte retrospectiva	Turquia	Janeiro de 2009 a agosto de 2012	36
Meza-Oviedo, 2015 [72]	Coorte retrospectiva	México	Junho de 2011 a junho de 2014	24
Ko, 2010 [73]	Coorte retrospectiva	Coréia de Sul	Janeiro de 2007 a maio de 2009	119
Falagas, 2006 [36]	Coorte retrospectiva	Grécia	Outubro de 2000 a maio de 2005	14
Montero, 2009 [74]	Coorte retrospectiva	Espanha	Janeiro de 1997 a dezembro de 2006	121
Paul, 2010 [75]	Coorte prospectiva	Israel	Maior de 2006 a julho de 2009	128
Chuang, 2014 [76]	Coorte retrospectiva	Taiwan	Janeiro de 2009 a dezembro de 2010	119

Binh, 2015 [77]	Coorte retrospectiva	Vietnã	15 de agosto de 2013 a 15 de janeiro de 2014	28
Elefritz, 2016 [78]	Coorte retrospectiva	EUA	1 de abril de 2009 até 1 de agosto de 2012 (pré implementação) e 1 setembro de 2012 até 28 de fevereiro de 2014 (pós implementação)	49
Betrosian, 2008 [40]	Coorte prospectiva	Grécia	Seguidos durante 1 ano	15
Alan, 2014 [79]	Coorte retrospectiva	Turquia	Janeiro de 2012 a agosto de 2013	21
Kwon, 2014 [80]	Coorte retrospectiva	Coréia de Sul	1 de setembro de 2009 a 31 de agosto de 2010	39
Trifi, 2016 [31]	Coorte retrospectiva/prospectiva	Tunísia	Abril de 2013 a agosto de 2014	92
Karabay, 2014 [81]	Coorte retrospectiva	Turquia	Janeiro de 2009 a dezembro de 2012	36
Collins, 2013 [82]	Coorte retrospectiva	EUA	1 de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2007	174
Crusio, 2014 [83]	Coorte prospectiva	EUA	Novembro de 2009 a novembro de 2010	104
Koksal, 2016 [84]	Coorte retrospectiva	Turquia	1 de janeiro de 2009 a 1 de janeiro de 2013	133
Dewan, 2014 [85]	Coorte prospectiva	Índia	Março a setembro de 2013	31
Omrani, 2015 [86]	Coorte prospectiva	Arábia Saudita	1 de abril a 30 de setembro de 2013	67
Nazer, 2015 [87]	Coorte retrospectiva	Jordânia	Janeiro de 2010 a dezembro de 2013	89
Dalfino, 2012 [88]	Coorte prospectiva	Itália	Agosto de 2010 a junho de 2011	25

Akajagbor, 2013 [47]	Coorte retrospectiva	EUA	Janeiro de 2008 a junho de 2009 para polimixina B Janeiro de 2009 a junho de 2010 para Colistina	67
Akajagbor, 2013**	Coorte retrospectiva	EUA	Janeiro de 2008 a junho de 2009 para polimixina B Janeiro de 2009 a junho de 2010 para Colistina	106
Elias, 2010 [89]	Coorte retrospectiva	Brasil	Janeiro de 2003 a dezembro de 2009	235
Tigen, 2013 [90]	Coorte retrospectiva	Turquia	Setembro de 2010 a março de 2012	46
Phe, 2014 [48]	Coorte retrospectiva multicêntrica	EUA	2006 a 2011	121
Phe, 2014**	Coorte retrospectiva multicêntrica	EUA	2006 a 2011	104
Kubin, 2012 [91]	Coorte retrospectiva	EUA	Janeiro a dezembro de 2010	73
Temocin, 2015 [92]	Coorte retrospectiva	Turquia	Dezembro de 2010 a dezembro de 2012	129
Pogue, 2011 [93]	Coorte retrospectiva	EUA	1 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2009	126
Leonor, 2013 [94]	Coorte retrospectiva	México	1 de junho de 2011 a 30 de junho de 2012	22
Freire*, 2015 [95]	Coorte retrospectiva	Brasil	Janeiro de 2009 a julho de 2013	41
Gibson, 2016 [96]	Coorte retrospectiva	EUA	Janeiro de 2007 a abril de 2014	127
Pintado, 2008 [41]	Coorte retrospectiva	Espanha	1995 a 2006	55
Çağan, 2014 [97]	Coorte retrospectiva	Turquia	Janeiro de 2011 a janeiro de 2013	23

Thamlikitkul, 2016 [98]	Coorte retrospectiva	Tailândia	Outubro de 2014 a junho de 2015	138
Rigatto, 2016 [50]	Coorte prospectiva multicêntrica	Brasil	1 de fevereiro de 2013 a 31 de janeiro de 2014	81
Rigatto, 2016**	Coorte prospectiva multicêntrica	Brasil	1 de fevereiro de 2013 a 31 de janeiro de 2014	410
Siddiqui*, 2014 [99]	Coorte retrospectiva	Paquistão	Janeiro de 2010 a dezembro de 2011	14
Mostardeiro, 2013 [100]	Coorte retrospectiva	Brasil	Janeiro de 2001 a dezembro de 2007	92
Hartzell, 2009 [42]	Coorte retrospectiva	EUA	Janeiro de 2003 a dezembro de 2007	66
Doshi, 2011 [101]	Coorte retrospectiva	EUA	Julho de 2007 a julho de 2009	49
Santamaria, 2009 [102]	Coorte retrospectiva	Argentina	Março de 2002 a fevereiro de 2006	54
Falagas, 2005 [35]	Coorte prospectiva	Grécia	Maio de 2004 a maio de 2005	21
Lim, 2011 [103]	Coorte retrospectiva	Coréia do Sul	Junho de 200 a agosto de 2007	20
Tanita, 2013 [104]	Coorte retrospectiva	Brasil	Janeiro a dezembro de 2008	80
Sekhri, 2013 [105]	Coorte retrospectiva	Índia	Março de 2008 a março de 2010	48
Holloway, 2006 [37]	Coorte retrospectiva	EUA	Março de 2002 a maio de 2005	33
Ouderkirk, 2003 [11]	Coorte retrospectiva	EUA	Outubro de 1999 a setembro de 2000	50
Kvitko, 2011 [106]	Coorte retrospectiva	Brasil	Janeiro de 2004 a dezembro de 2009	45
Kwon, 2010 [107]	Coorte retrospectiva	Coréia do Sul	Março de 2007 a julho de 2008	71
Mendes, 2009 [108]	Coorte retrospectiva	Brasil	2000 a 2004	114
Rocco, 2013 [109]	Coorte retrospectiva	Itália	Abril de 2009 a junho de 2011	90

Tuon, 2014 [49]	Coorte retrospectiva	Brasil	Janeiro de 2009 a janeiro de 2011	36
Tuon, 2014**	Coorte retrospectiva	Brasil	Janeiro de 2009 a janeiro de 2011	96
Gul, 2016 [30]	Coorte retrospectiva multicêntrica	Turquia	Abril de 2012 a julho de 2014	216
Dubrovskaya, 2015 [110]	Coorte retrospectiva multicêntrica	EUA	Janeiro de 2007 a setembro de 2013	192
Dubrovskaya, 2013 [111]	Coorte retrospectiva	EUA	2007 a 2011	40
Tigen, 2016 [112]	Coorte retrospectiva	Turquia	Setembro de 2010 a abril de 2012	55
Cheng, 2010 [113]	Coorte retrospectiva	Taiwan	Janeiro de 2006 a setembro de 2008	84
Kumar, 2015 [114]	Coorte prospectiva	Índia	1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2011	68
Rodriguez, 1970 [33]	Coorte retrospectiva/prospectiva	EUA	1 de julho de 1966 a 31 de julho de 1968	57
Nandha, 2013 [115]	Coorte retrospectiva	Índia	Março de 2009 a outubro de 2010	32
Bosso, 1991 [10]	Coorte prospectiva	EUA	Não informado	19
Zalts, 2016 [116]	Coorte retrospectiva	Israel	1 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2009	66
de Oliveira, 2015 [117]	Coorte retrospectiva	Brasil	Outubro de 2009 a junho de 2013	69
Polat, 2015 [118]	Coorte retrospectiva	Turquia	Setembro de 2010 a janeiro de 2014	32
Sorli, 2013 [29]	Coorte prospectiva	Espanha	Janeiro de 2010 a junho de 2011	102

Karbusz, 2014 [119]	Coorte prospectiva	Turquia	Janeiro de 2011 a dezembro de 2011	29
Berlana*, 2005 [13]	Coorte retrospectiva	Espanha	Janeiro a outubro de 2001	14
Ganapathy*, 2010 [120]	Coorte retrospectiva	Reino Unido	Novembro de 2003 a novembro de 2005	23
Kalin, 2012 [28]	Coorte retrospectiva	Turquia	Janeiro a agosto de 2011	15
Ceylan, 2015 [121]	Coorte retrospectiva	Turquia	Janeiro de 2011 a dezembro de 2012	112
Rios, 2007 [38]	Coorte retrospectiva	Argentina	Dezembro de 2001 a janeiro de 2004	61
Oliveira, 2009 [24]	Coorte retrospectiva	Brasil	1996 a 2004	39
Oliveira**, 2009	Coorte retrospectiva	Brasil	1996 a 2004	30

*Estudos que retiramos dados apenas para polimixinas mas trataram pacientes com mais medicamentos.

** Estudos que compararam volistina com polimixina B e desta forma, estiveram presentes em duas análises.

Tabela 2. Avaliação da qualidade utilizando o instrumento New Castle Ottawa

Estudo	Seleção				Comparabilidade		Desfechos			Número de estrelas
	1) Representatividade da coorte exposta	2) Seleção da coorte e não exposta	3) Determinação da exposição	4) Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	a) Controles do estudo para nefrotoxicidade	b) Controles do estudo para qualquer fator adicional	1) Determinação do desfecho	2) O seguimento foi suficiente e para a ocorrência dos desfechos	3) Adequação de acompanhamento da coorte	
Martínez, 2014	C	C	D	B	não	não	D	A*	A*	2
Koch-Weser, 1970	A*	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	5
Oliveira, 2008	C	A*	A*	B	sim*	sim*	B*	A*	A*	7
Lee, 2015	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Vicari, 2013	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Porwal, 2014	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	B*	4
Yilmaz, 2013	C	C	D	A*	não	não	D	A*	A*	3

Garnacho -Montero, 2013	C	A*	A*	B	sim*	sim*	B*	A*	A*	7
Petrosillo, 2014	C	C	D	B	não	não	D	A*	A*	2
Nelson, 2015	C	C	D	B	não	não	D	A*	A*	2
Yilmaz, 2015	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Hur, 2014	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Deryke, 2010	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Al- Busaidi, 2013	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Averbuch, 2013	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Balkan, 2014	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Falagas, 2010	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Jun, 2013	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Kwon, 2015	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Dalfino, 2015	C	C	D	B	não	não	D	A*	A*	2
Kasiakou, 2005	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Sobieszc zyk, 2004	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4

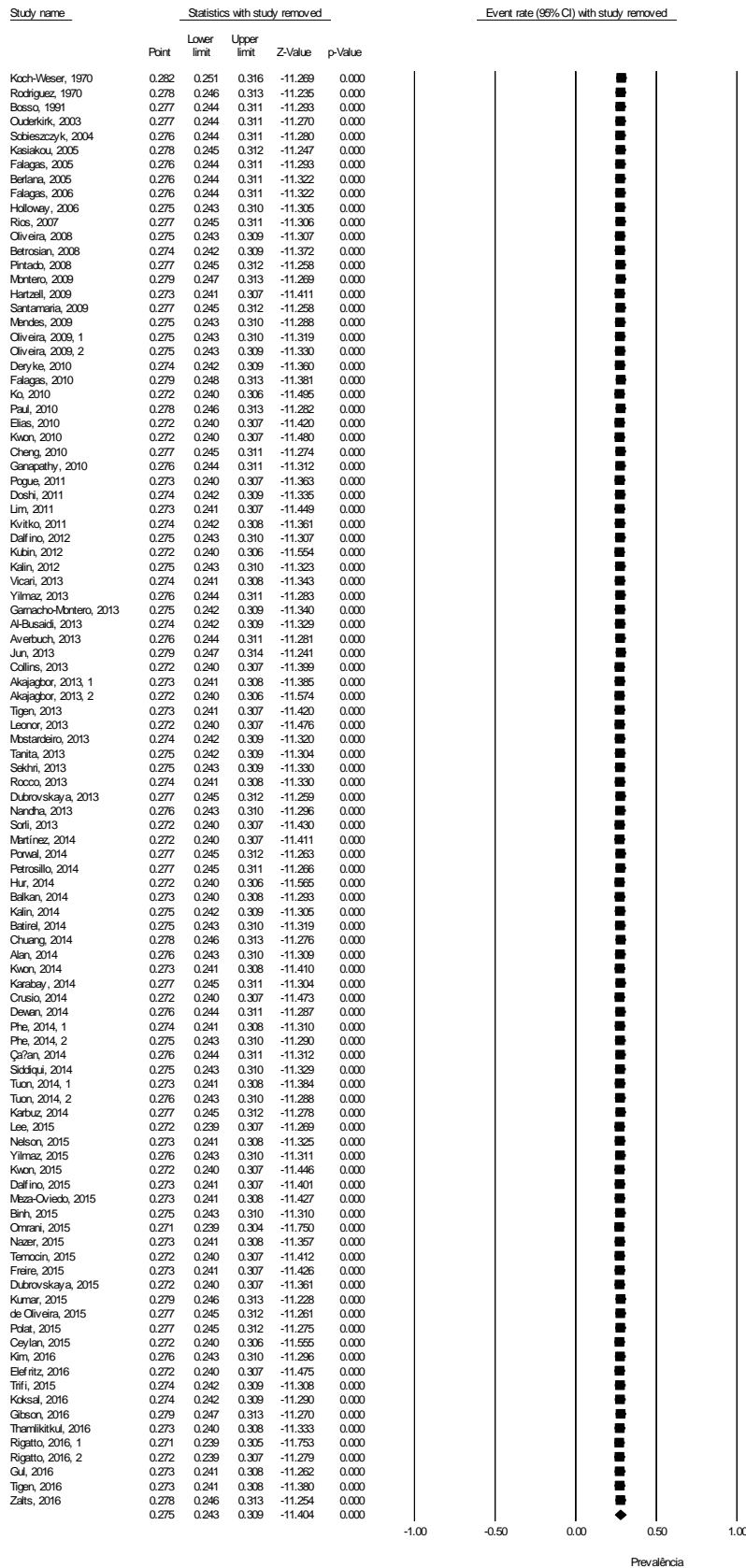
Kim, 2016	C	A*	A*	B	sim*	sim*	B*	A*	A*	7
Kalin, 2014	C	A*	A*	B	sim*	sim*	B*	A*	A*	7
Batirel, 2014	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Meza- Oviedo, 2015	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Ko, 2010	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Falagas, 2006	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Montero, 2009	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Paul, 2010	C	A*	A*	B	sim*	sim*	B*	A*	A*	7
Chuang, 2014	C	A*	A*	B	sim*	sim*	B*	A*	A*	7
Binh, 2015	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Elefritz, 2016	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Betrosian, 2008	C	A*	D	B	sim*	sim*	D	A*	A*	5
Alan, 2014	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Kwon, 2014	C	A*	A*	B	sim*	sim*	B*	A*	A*	7
Trifi, 2016	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4

Karabay, 2014	C	A*	A*	B	sim*	sim*	B*	A*	A*	7
Collins, 2013	A*	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	5
Crusio, 2014	C	C	D	B	não	não	D	A*	A*	2
Koksal, 2016	C	C	A*	A*	não	não	B*	A*	A*	5
Dewan, 2014	C	C	D	B	não	não	D	A*	A*	2
Omrani, 2015	B*	C	D	B	não	não	D	A*	A*	3
Nazer, 2015	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Dalfino, 2012	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Akajagbor , 2013	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Elias, 2010	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Tigen, 2013	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Phe, 2014	C	C	A*	A*	não	não	B*	A*	A*	5
Kubin, 2012	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Temocin, 2015	C	C	A*	A*	não	não	B*	A*	A*	5
Pogue, 2011	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	B*	4

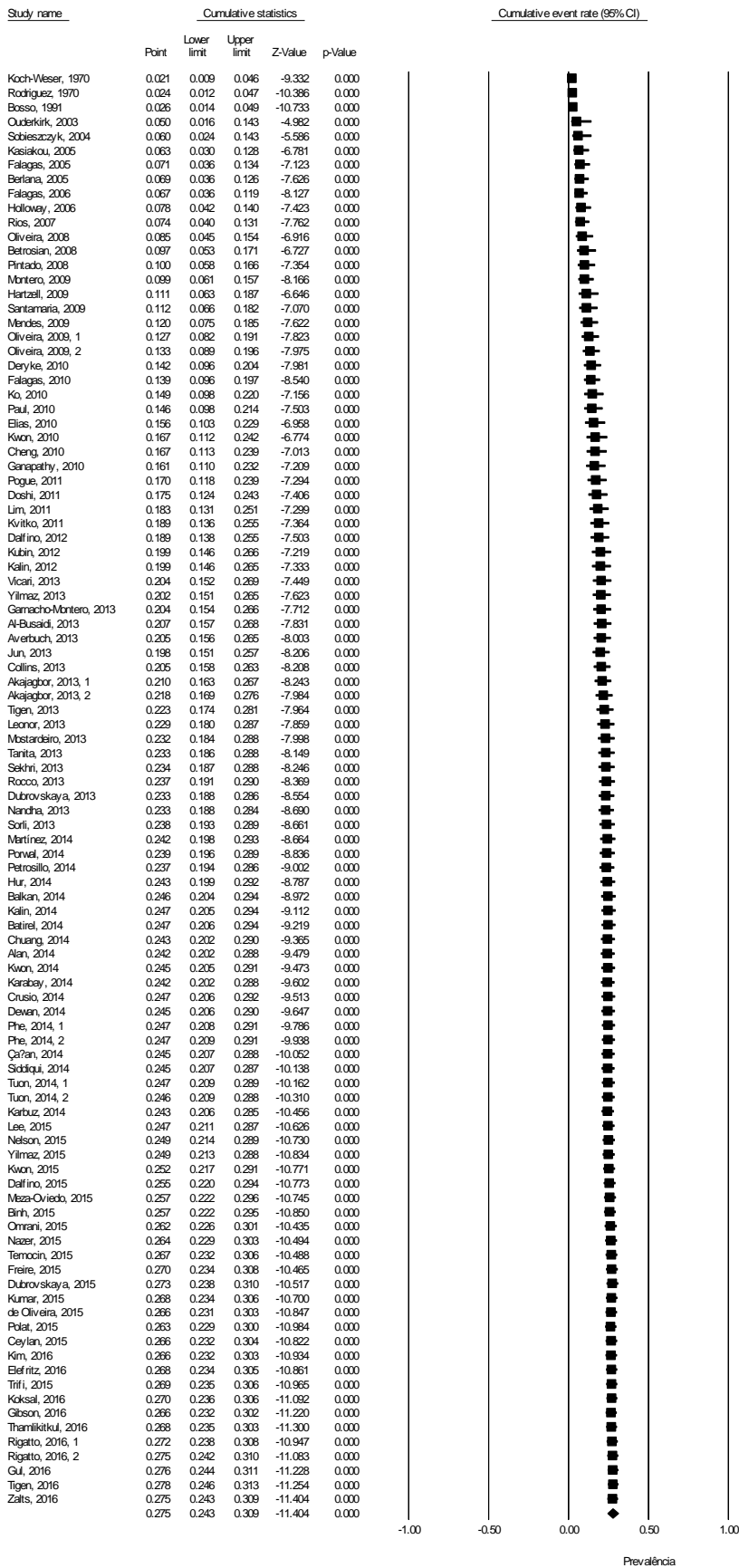
Leonor, 2013	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Freire, 2015	C	C	D	B	não	não	D	A*	A*	2
Gibson, 2016	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Pintado, 2008	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Çağan, 2014	C	C	D	B	não	não	D	A*	A*	2
Thamlikitul, 2016	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Rigatto, 2016	C	C	D	B	não	não	D	A*	A*	2
Siddiqui, 2014	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Mostardeiro, 2013	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Hartzell, 2009	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Doshi, 2011	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Santamaria, 2009	C	C	D	B	não	não	D	A*	A*	2
Falagas, 2005	B*	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	5
Lim, 2011	C	A*	A*	B	sim*	sim*	B*	A*	A*	7
Tanita, 2013	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4

Sekhri, 2013	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Holloway, 2006	C	A*	A*	B	sim*	sim*	B*	A*	A*	7
Ouderkirk, 2003	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Kvitko, 2011	C	A*	A*	B	sim*	sim*	B*	A*	A*	7
Kwon, 2010	C	C	A*	A*	não	não	B*	A*	A*	5
Mendes, 2009	A*	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	5
Rocco, 2013	C	A*	A*	A*	sim*	sim*	B*	A*	A*	8
Tuon, 2014	C	C	A*	B	sim*	sim*	B*	A*	A*	6
Gul, 2016	C	C	D	A*	não	não	D	A*	A*	3
Dubrovskaya, 2015	C	C	A*	A*	não	não	B*	A*	A*	5
Dubrovskaya, 2013	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Tigen, 2016	C	C	D	B	não	não	D	A*	A*	2
Cheng, 2010	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Kumar, 2015	C	C	D	B	não	não	D	A*	A*	2
Rodriguez, 1970	C	C	A*	A*	não	não	B*	A*	A*	5

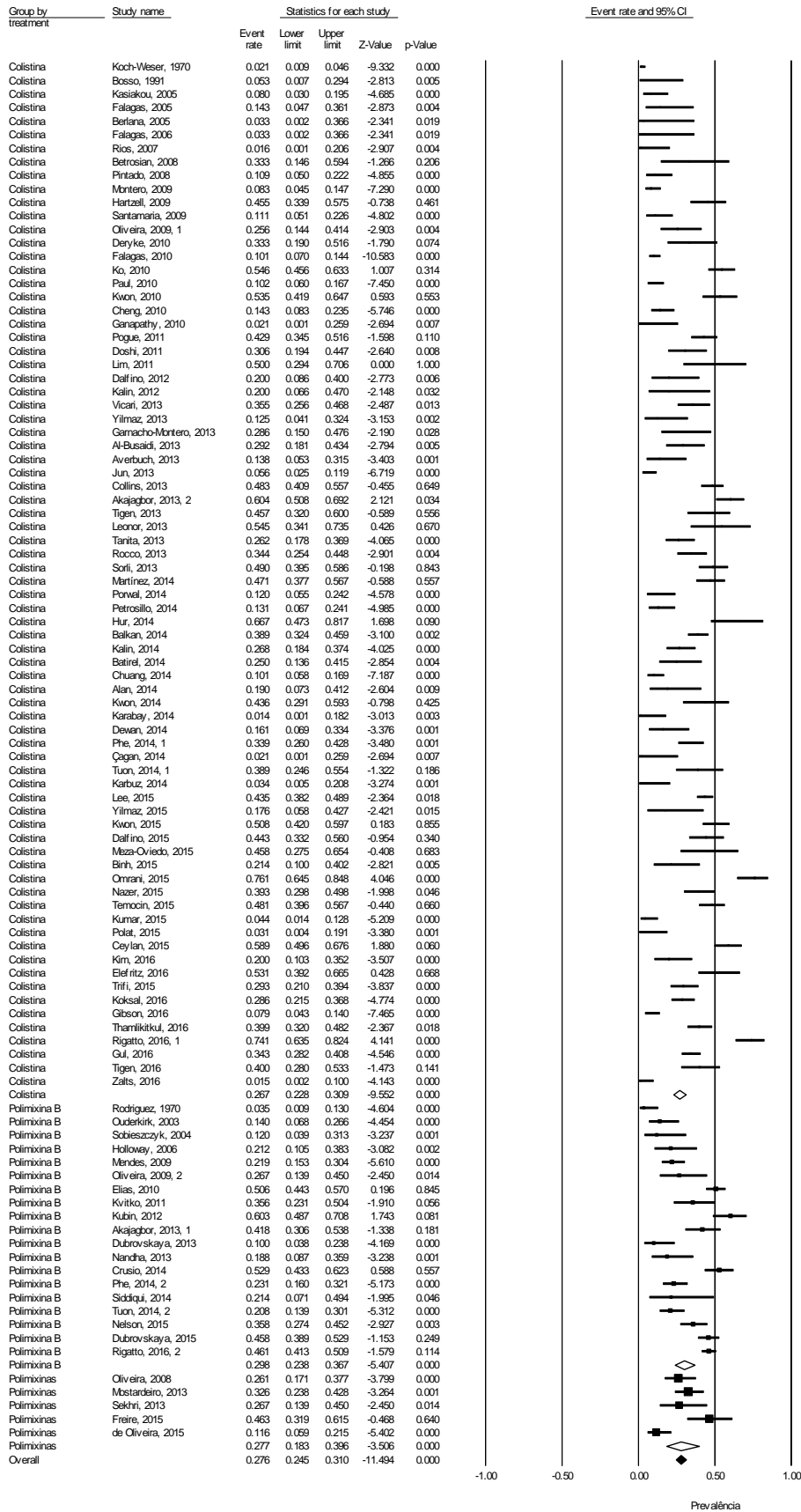
Nandha, 2013	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Bosso, 1991	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Zalts, 2016	C	A*	A*	B	sim*	sim*	B*	A*	A*	7
de Oliveira, 2015	C	C	A*	B	não	não	D	A*	A*	3
Polat, 2015	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Sorli, 2013	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Karbusz, 2014	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Berlana, 2005	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Ganapath y, 2010	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Kalin, 2012	C	A*	D	B	sim*	sim*	D	A*	A*	5
Ceylan, 2015	C	C	A*	A*	não	não	B*	A*	A*	5
Rios, 2007	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4
Oliveira, 2009	C	C	A*	B	não	não	B*	A*	A*	4



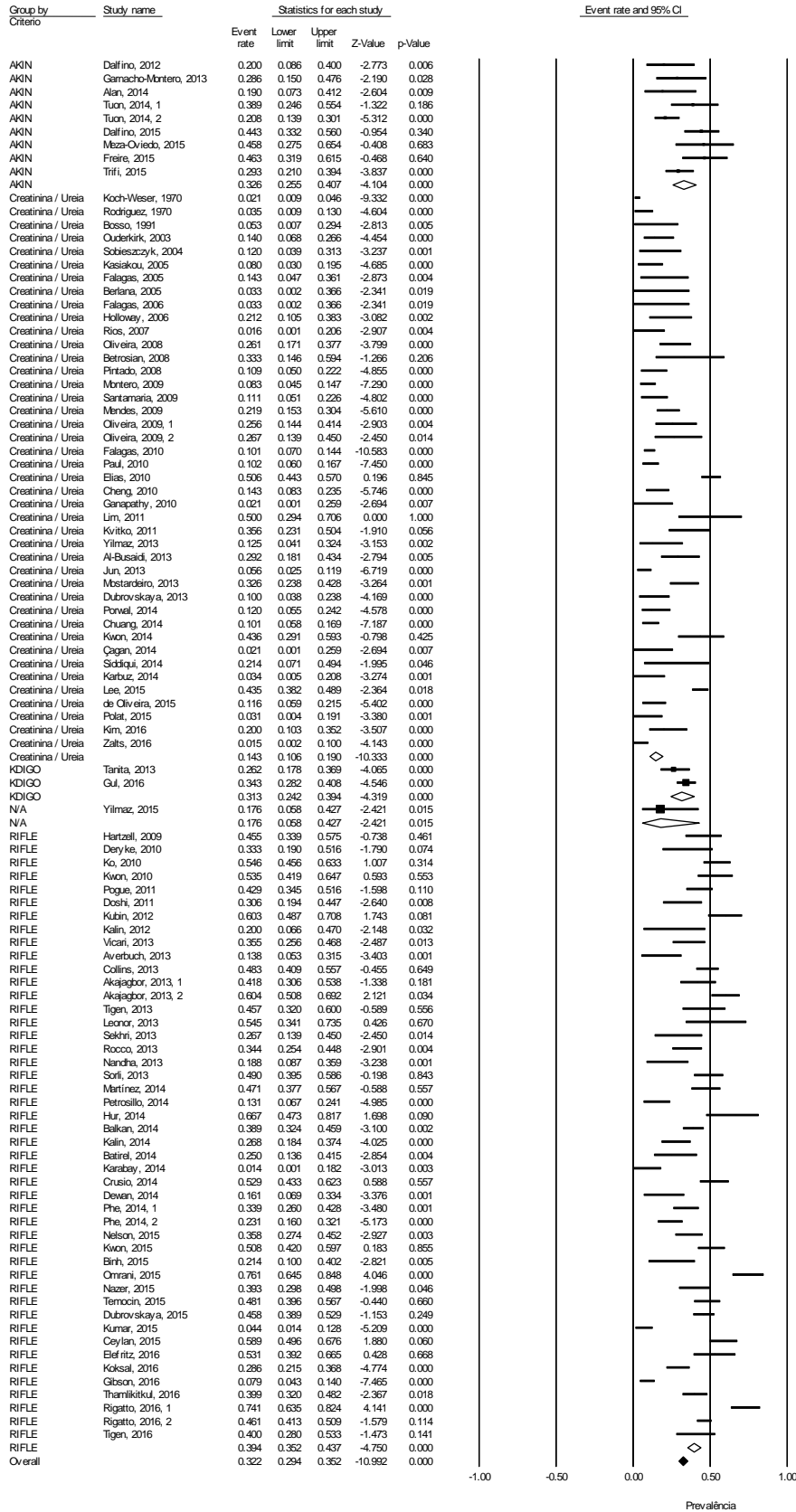
Análise de sensibilidade, onde foi removido um estudo por vez a fim de verificar possível influência de um estudo no resultado global.



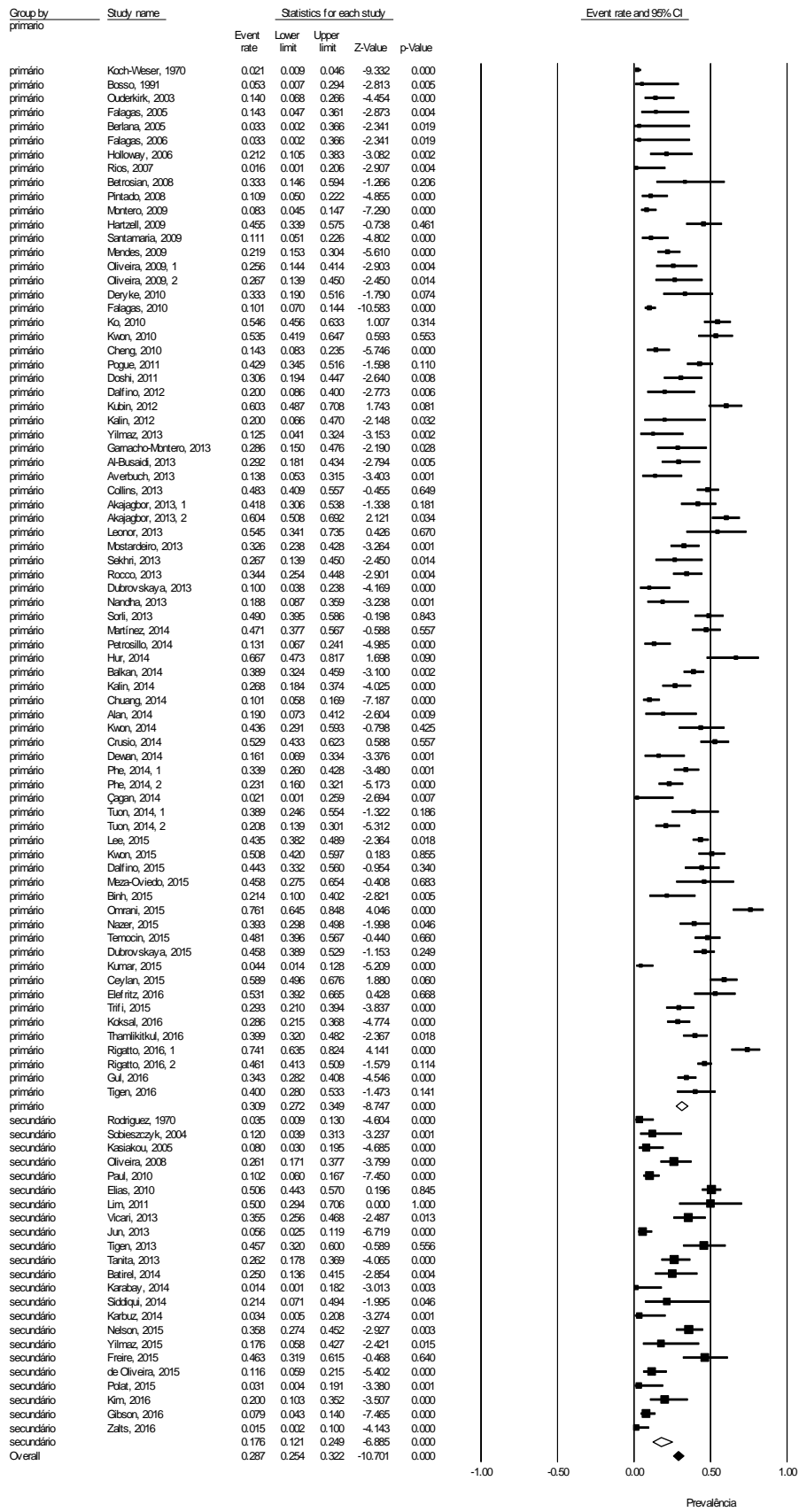
Meta-análise cumulativa da prevalência de nefrotoxicidade.



Meta-análise de acordo com subgrupos de tratamentos (Figura 4 completa).



Meta-análise de subgrupos segundo os critérios utilizados para classificar o dano renal (Figura 5 completa).



Meta-análise de subgrupos segundo o objetivo do estudo (Figura 6 completa).

Artigos Excluídos na Leitura na Íntegra

Autor, ano de publicação	Título	Motivo da exclusão
Chaari <i>et al.</i> , 2013	Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: Epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors	Problemas relacionados as polimixinas
Moffet, Goldestei, 2011	Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children	Tipo de estudo
Gelman ML, Frazier CH, Chandler HP, 1979	Acute renal failure after total hip replacement	Problemas relacionados as polimixinas
Defronzo <i>et al.</i> , 1975	Acute renal failure in multiple myeloma*	Tipo de estudo
Kofteridis <i>et al.</i> , 2011	Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study	Tipo de estudo
Tuon <i>et al.</i> , 2013	Are there risk factors for acute renal failure in adult patients using deoxycholate amphotericin B?	Problemas relacionados as polimixinas
Grupper <i>et al.</i> , 2007	Attributable mortality of nosocomial Acinetobacter bacteremia	Problemas relacionados as polimixinas
Balkan <i>et al.</i> , 2014	Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Treatment and survival	Problemas relacionados as polimixinas
Apisarntharak, Mundy, 2012	Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa pneumonia with intermediate minimum inhibitory concentrations to doripenem: Combination therapy with high-dose, 4-h infusion of doripenem plus fosfomicin versus intravenous colistin plus fosfomicin	Tipo de estudo
Sbrana <i>et al.</i> , 2013	Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae in intensive care unit	Problemas relacionados as polimixinas
Eggerstedt M, Gamelli RL, Mosier MJ, 2015	The care of necrotizing soft-tissue infections: Patterns of definitive intervention at a large referral center	Problemas relacionados as polimixinas
Vardakas <i>et al.</i> , 2015	Characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections in the intensive care unit	Problemas no relato da nefrotoxicidade

Rigatto <i>et al.</i> , 2016	Clinical features and mortality of patients on renal replacement therapy receiving polymyxin B	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Reed, <i>et al.</i> , 2001	The clinical pharmacology of intravenous (IV) colistin (C) in patients (PTS) with cystic fibrosis (CF)	Não disponível na íntegra
Bassetti <i>et al.</i> , 2008	Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> infections	Tipo de estudo
Lipový <i>et al.</i> , 2010	Colistin in the treatment of severely burned patients infected by multiresistant strains of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Não disponível na íntegra
Markou, <i>et al.</i> , 2012	Colistin pharmacokinetics in intensive care unit patients on continuous venovenous haemodiafiltration: an observational study	Tipo de estudo
Turkoglu <i>et al.</i> , 2012	Colistin therapy in critically ill patients with chronic renal failure and its effect on development of renal dysfunction	Tipo de estudo
Khawcharoenporn, Pruetpongpun, Tiamsak, 2014	Colistin-based treatment for extensively drug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> pneumonia	Problemas relacionados as polimixinas
Carreno <i>et al.</i> , 2013	Comparative Incidence of Nephrotoxicity by Age Group among Adult Patients Receiving Vancomycin	Problemas relacionados as polimixinas
Wade <i>et al.</i> , 2013	Comparison of adverse events and hospital length of stay associated with various amphotericin B formulations: Sequential conventional amphotericin B/lipid versus lipid-only therapy for the treatment of invasive fungal infections in hospitalized patients	Problemas relacionados as polimixinas
de Sanctis <i>et al.</i> , 2014	Complex prosthetic joint infections due to carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> : A unique challenge in the era of untreatable infections	Tipo de estudo
Ramírez <i>et al.</i> , 2013	Drug-induced life-threatening potassium disturbances detected by a pharmacovigilance program from laboratory signals	Problemas relacionados as polimixinas
Tumbarello <i>et al.</i> , 2013	Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria	Tipo de estudo
Durakovic <i>et al.</i> , 2011	Efficacy and safety of colistin in the treatment of infections caused by multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in patients with hematologic malignancy: a matched pair analysis	Tipo de estudo

Mariano <i>et al.</i> , 2015	Efficient removal of colistin A and B in critically ill patients undergoing CVVHDF and sorbent technologies	Tipo de estudo
Tompkins <i>et al.</i> , 2011	End-stage renal disease predicts complications in pacemaker and ICD implants	Problemas relacionados as polimixinas
Kabbara WK, Nawas GT, Ramadan WH 2015	Evaluation of the appropriateness of imipenem/cilastatin prescription and dosing in a tertiary care hospital	Problemas relacionados as polimixinas
Tanaka M, Orii T, Kobayashi H, Hirono S 2001	Examination of factors affecting efficacy and adverse effect, for the retrospective study of vancomycin hydrochloride (VCM)	Caracteres não-Romanos
Cheng <i>et al.</i> , 2015	Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study	Problemas relacionados as polimixinas
Gonzalez-Padilla <i>et al.</i> , 2015	Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Problemas relacionados as polimixinas
Gauthier <i>et al.</i> , 2012	Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intravenous colistin in overweight and obese patients	Tipo de estudo
Guarner <i>et al.</i> , 1993	Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Bergamasco <i>et al.</i> , 2012	Infection with <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase (KPC)-producing <i>K. pneumoniae</i> in solid organ transplantation	Tipo de estudo
Tumbarello <i>et al.</i> , 2015	Infections caused by KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> : differences in therapy and mortality in a multicentre study	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Cicora <i>et al.</i> , 2013	Infections with blaKPC-2-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in renal transplant patients: a retrospective study	Tipo de estudo
Ghannam <i>et al.</i> , 2009	Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance	Problemas relacionados as polimixinas
Choi <i>et al.</i> , 2014	Inhaled colistin for treatment of pneumonia due to colistin-only-susceptible <i>Acinetobacter baumannii</i>	Tipo de estudo

Goverman <i>et al.</i> , 2007	Intravenous colistin for the treatment of multi-drug resistant, gram-negative infection in the pediatric burn population	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Demirdal, Sari, Nemli, 2016	Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia caused by <i>Acinetobacter baumannii</i> ?	Tipo de estudo
Florescu <i>et al.</i> , 2012	Long-term effect of chronic intravenous and inhaled nephrotoxic antibiotic treatment on the renal function of patients with cystic fibrosis	Problemas relacionados as polimixinas
Ibrahim <i>et al.</i> , 2015	Low-dose Gentamicin for Uncomplicated <i>Enterococcus faecalis</i> Bacteremia May be Nephrotoxic in Children	Problemas relacionados as polimixinas
Etherington <i>et al.</i> , 2007	Measurement of urinary N-acetyl-b-D-glucosaminidase in adult patients with cystic fibrosis: before, during and after treatment with intravenous antibiotics	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Myrianthefs <i>et al.</i> , 2010	Monitoring plasma voriconazole levels following intravenous administration in critically ill patients: An observational study	Problemas relacionados as polimixinas
Orsi <i>et al.</i> , 2013	Patient risk factors for outer membrane permeability and KPC-producing carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolation: results of a double case-control study	Problemas relacionados as polimixinas
Rigatto <i>et al.</i> , 2015	Polymyxin B in combination with antimicrobials lacking in vitro activity versus polymyxin B in monotherapy in critically ill patients with <i>Acinetobacter baumannii</i> or <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Bilbao <i>et al.</i> , 2003	Predictive factors for early mortality following liver transplantation	Problemas relacionados as polimixinas
Katsaragakis <i>et al.</i> , 2010	Predictors of mortality of <i>Acinetobacter baumannii</i> infections: A 2-year prospective study in a Greek surgical intensive care unit	Problemas relacionados as polimixinas
Oudemans-van Straaten <i>et al.</i> , 2011	Presence of tobramycin in blood and urine during selective decontamination of the digestive tract in critically ill patients, a prospective cohort study	Problemas relacionados as polimixinas
Mastoraki <i>et al.</i> , 2008	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> susceptible only to colistin in intensive care unit patients	Tipo de estudo
Wilcock <i>et al.</i> , 2015	Renal diseases in adults with cystic fibrosis: a 40 year single centre experience	Problemas relacionados as polimixinas

Prestidge <i>et al.</i> , 2011	Renal function in pediatric cystic fibrosis patients in the first decade of life	Problemas relacionados as polimixinas
Andrieux <i>et al.</i> , 2010	Renal impairment in children with cystic fibrosis	Problemas relacionados as polimixinas
Al-Aloul <i>et al.</i> , 2005	Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use	Problemas relacionados as polimixinas
Khaira <i>et al.</i> , 2009	Retrospective analysis of clinical profile prognostic factors and outcomes of 19 patients of emphysematous pyelonephritis	Tipo de estudo
Kaya <i>et al.</i> , 2014	Retrospective Evaluation of Colistin Associated Nephrotoxicity at Oncology Hospital Intensive Care Unit	Caracteres não-Romanos
Nasnas R, Saliba G, Hallak P 2009	[The revival of colistin: an old antibiotic for the 21st century]	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Kapoor <i>et al.</i> , 2014	Risk Factors and Predictors of Mortality in Critically ill Children with Extensively-Drug Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> Infection in a Pediatric Intensive Care Unit	Problemas relacionados as polimixinas
Rigatto <i>et al.</i> , 2015	Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study	Resultados duplicados
Downes <i>et al.</i> , 2015	Risk factors for acute kidney injury during aminoglycoside therapy in patients with cystic fibrosis	Problemas relacionados as polimixinas
Rosenhagen <i>et al.</i> , 2009	A risk profile for invasive aspergillosis in liver transplant recipients	Problemas relacionados as polimixinas
Kallel <i>et al.</i> , 2007	Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study	Tipo de estudo
Bilgili <i>et al.</i> , 2016	Septic shock is an independent risk factor for colistin-induced severe acute kidney injury: A retrospective cohort study	Problemas relacionados as polimixinas
Bertenshaw <i>et al.</i> , 2007	Survey of acute renal failure in patients with cystic fibrosis in the UK	Tipo de estudo
Shavit <i>et al.</i> , 2013	Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early detection of acute kidney injury in geriatric patients with urinary tract infection treated by colistin	Tipo de estudo

Allende-Bandrés <i>et al.</i> , 2003	Use of colistin in infection by multiresistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	Não disponível na íntegra
Hows JM, Palmer S, Gordon-Smith EC 1982	Use of cyclosporin a in allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia	Problemas relacionados as polimixinas
Rubinstein E, <i>et al.</i> , 1994	The use of flouoroquinolones in neutropenic patients-analysis of adverse effects	Tipo de estudo
Tascini <i>et al.</i> , 2006	Clinical and microbiological efficacy of colistin therapy alone or in combination as treatment for multidrug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> diabetic foot infections with or without osteomyelitis	Tipo de estudo
Díaz <i>et al.</i> , 2016	Clinical Characteristics of Carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> Infections in Ill and Colonized Children in Colombia	Tipo de estudo
Branski <i>et al.</i> , 2009	Emerging infections in burns	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Falagas <i>et al.</i> , 2005	Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Cho <i>et al.</i> , 2012	Use of parenteral colistin for the treatment of multiresistant Gram-negative organisms in major burn patients in South Korea	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Sabuda <i>et al.</i> , 2008	Utilization of colistin for treatment of multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tipo de estudo
Kallel <i>et al.</i> , 2006	Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Karaiskos <i>et al.</i> , 2015	Colistin Population Pharmacokinetics after Application of a Loading Dose of 9 MU Colistin Methanesulfonate in Critically Ill Patients	Tipo de estudo
Satlin <i>et al.</i> , 2011	Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> from urine	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Zaidi <i>et al.</i> , 2014	Efficacy and safety of low-dose colistin in the treatment for infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Ozsurekci <i>et al.</i> , 2016	Is colistin effective in the treatment of infections caused by multidrug-resistant (MDR) or extremely drug-resistant (XDR) gram-negative microorganisms in children?	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Paksu <i>et al.</i> , 2012	Old agent, new experience: colistin use in the paediatric Intensive Care Unit--a multicentre study	Problemas no relato da nefrotoxicidade

Kim <i>et al.</i> , 2009	Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Huang J, Tang YQ, Sun JY, 2010	Intravenous colistin sulfate: a rarely used form of polymyxin E for the treatment of severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections	Tipo de estudo
Naesens <i>et al.</i> , 2011	A retrospective observational study on the efficacy of colistin by inhalation as compared to parenteral administration for the treatment of nosocomial pneumonia associated with multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tipo de estudo
Garnacho-Montero <i>et al.</i> , 2003	Treatment of multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP	Tipo de estudo
Gounden <i>et al.</i> , 2009	Safety and effectiveness of colistin compared with tobramycin for multi-drug resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> infections	Problemas no relato da nefrotoxicidade
Bahlis <i>et al.</i> , 2015	Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B at a Tertiary Care Medical Center	Problemas no relato da nefrotoxicidade

5. CONCLUSÕES GERAIS

Este estudo gerou evidências sobre a nefrotoxicidade relacionada ao tratamento com as polimixinas, um dos maiores limitantes do uso destes medicamentos. Através das meta-análises realizadas, foi possível verificar que não houve diferença estatisticamente significativa entre colistina e polimixina b, ou seja, ambas as polimixinas são consideradas nefrotóxicas. Tais resultados podem auxiliar na tomada de decisão pelo clínico, pois a escolha deve ser baseada nos demais critérios de segurança, acesso ao medicamento e custos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maior limitação encontrada durante o desenvolvimento deste trabalho foi a falta de padronização dos relatos de nefrotoxicidade. Nem todos os estudos incluídos utilizaram critérios padronizados para definir a alteração da função renal como sendo nefrotoxicidade, o que dificultou a comparação entre os estudos.

A fim de resolver este problema é muito importante melhorar a qualidade dos relatos dos casos de nefrotoxicidade durante o tratamento com polimixinas. Para isso, é necessária a padronização das metodologias que devem ser utilizadas durante os estudos, da mensuração dos desfechos, dos itens que devem ser relatados e de como devem ser relatados.

Além disso, cabe ressaltar que seria muito importante o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados, pois estudos controlados fornecem evidências mais condizentes com o real e permitem solucionar as dúvidas, gerar evidências seguras e úteis para tomada de decisão clínica e assim promover o uso seguro destes medicamentos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1 Revisão Bibliográfica

AKAJAGBOR, D. S.; WILSON, S. L.; SHERE-WOLFE, 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, p. 1300–1303, 2013.

BALKAN, I. I.; DOGAN, M.; DURDU, B.; BATIREL, A.; HAKYEMEZ, I. N.; CETIN, B.; KARABAY, O.; GONEN, I.; OZKAN, A. S.; UZUN, S.; DEMIRKOL, M. E.; AKBAS, S.; KACMAZ, A. B.; ARAS, S.; MERT, A.; TABAK, F. Colistin nephrotoxicity increases with age. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 46, n. 10, p. 678–685, 2014.

BELLOMO, R.; RONCO, C.; KELLUM, J. A.; MEHTA, R. L.; PALEVSKY, P.; ACUTE DIALYSIS QUALITY INITIATIVE WORKGROUP. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Critical care**, v. 8, n. 4, p. R204-12, 2004.

BRAGA, R.; MELO, M. Como fazer uma Revisão Baseada na Evidência. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v. 25, p. 660–6, 2009.

BROEIRO, P. Prática baseada em evidência e seus limites. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 31, n. 4, p. 238–240, 2015.

CEYLAN, B.; TANIŞ, M.; AKKOYUNLU, M. E.; ÇINAR, A.; KURT, A. R.; AKKOYUNLU, Y.; OZKAN, D.; OZCELIK, H. K.; ASLAN, T.; FINCINCI, M.; VATANSEVER, Ş.; İDIN, K.; GULER, E.; UYSAL, H. Variables determining the development of colistin-associated renal impairment. **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 128, n. S8, p. 614–619, 28 dez. 2015.

COLLINS, J. M.; HAYNES, K.; GALLAGHER, J. C. Emergent renal dysfunction with colistin pharmacotherapy. **Pharmacotherapy**, v. 33, n. 8, p. 812–6, 2013.

DALFINO, L.; PUNTILLO, F.; MOSCA, A.; MONNO, R.; SPADA, M. L.; COPPOLECCHIA, S.; MIRAGLIOTTA, G.; BRUNO, F.; BRIENZA, N. High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 12, p. 1720–1726, 2012.

DERYKE, C. A.; CRAWFORD, A. J.; UDDIN, N.; WALLACE, M. R. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 10, p. 4503–4505, 2010.

DEWAN, A.; SHOUKAT, M. Evaluation of risk of nephrotoxicity with high dose, extended-interval colistin administration. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 18, n. 7, p. 427, 2014.

DUBROVSKAYA, Y.; PRASAD, N.; LEE, Y.; ESAIAN, D.; FIGUEROA, D. A.; TAM, V. H. Risk factors for nephrotoxicity onset associated with polymyxin B therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 6, p. 1903–1907, 2015.

FALAGAS, M. E.; KASIAKOU, S. K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. 9, p. 1333–41, 2005.

FALAGAS, M. E.; KASIAKOU, S. K. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. **Critical Care**, v. 10, n. 1, p. 1–13, 2006.

GAUTHIER, T. P.; WOLOWICH, W. R.; REDDY, A.; CANO, E.; ABBO, L.; SMITH, L. B. Incidence and Predictors of Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin in Overweight and Obese Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 5, p. 2392–2396, 2012.

GIBSON, G. A.; BAUER, S. R.; NEUNER, E. A.; BASS, S. N.; LAM, S. W. Influence of colistin dose on global cure in patients with bacteremia due to carbapenem-resistant gram-negative bacilli. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 1, p. 431–436, 2016.

GREENWOOD VILLAGE. **Micromedex® Healthcare Series [Internet Database]**. Disponível em: <<https://goo.gl/1iVnSC>>. Acesso em: 24 jul. 2017.

HIGGINS, J.; GREEN, S. (editors); THE COCHRANE COLLABORATION. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]**. Disponível em: <<http://handbook.cochrane.org>>. Acesso em: 10 fev. 2018.

KADAR, B.; KOCSIS, B.; NAGY, K.; SZABO, D. The renaissance of polymyxins. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 30, p. 3759–73, 2013.

KARA-JUNIOR, N. Medicine based on evidences. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 73, n. 1, p. 05–06, 2014.

KASSAMALI, Z.; DANZIGER, L. To B or Not to B, That Is the Question: Is It Time to Replace Colistin With Polymyxin B? **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 35, n. 1, p. 17–21, 2015.

KHWAJA, A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. **Nephron**, v. 120, n. 4, p. c179–c184, 7 ago. 2012.

KIM, J.; LEE, K.-H. H.; YOO, S.; PAI, H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 34, n. 5, p. 434–438, 2009.

KUBIN, C. J.; ELLMAN, T. M.; PHADKE, V.; HAYNES, L. J.; CALFEE, D. P.; YIN, M. T. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. **Journal of Infection**, v. 65, n. 1, p. 80–87, jul. 2012.

KWA, A. L.; TAM, V. H.; FALAGAS, M. E. Polymyxins: a review of the current status including recent developments. **Annals of the Academy of Medicine, Singapore**, v. 37, n. 10, p. 870–83, 2008.

KWON, K. H.; OH, J. Y.; YOON, Y.-S.; JEONG, Y.-J.; KIM, K. S.; SHIN, S. J.;

CHUNG, J. W.; HUH, H. J.; CHAE, S. L.; PARK, S. Y. Colistin treatment in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia patients: Incidence of nephrotoxicity and outcomes. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 45, n. 6, p. 605–609, jun. 2015.

LANDMAN, D.; GEORGESCU, C.; MARTIN, D. A.; QUALE, J. Polymyxins revisited. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 21, n. 3, p. 449–465, jul. 2008.

MEHTA, R. L.; KELLUM, J. A.; SHAH, S. V.; MOLITORIS, B. A.; RONCO, C.; WARNOCK, D. G.; LEVIN, A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical Care**, v. 11, n. 2, p. R31, 2007.

MENDES, C. A. C.; BURDMANN, E. A. Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 6, p. 752–759, 2009.

MONTERO, M.; HORCAJADA, J. P.; SORLÍ, L.; ALVAREZ-LERMA, F.; GRAU, S.; RIU, M.; SALA, M.; KNOBEL, H. Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. **Infection**, v. 37, n. 5, p. 461–465, 2009.

NANDHA, R.; SEKHRI, K.; MANDAL, A. 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, p. 283, 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, p. 225–234, 2015.

NATION, R. L.; VELKOV, T.; LI, J. Colistin and Polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 1, p. 88–94, 2014.

NAZER, L. H.; RIHANI, S.; HAWARI, F. I.; LE, J. High-dose colistin for microbiologically documented serious respiratory infections associated with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill cancer patients: a retrospective cohort study. **Infectious Diseases**, v. 47, n. 11, p. 755–760, 2015.

OLIVEIRA, M. S.; PRADO, G. V. B.; COSTA, S. F.; GRINBAUM, R. S.; LEVIN, A. S. Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 65, n. 4, p. 431–434, 2009.

OMRANI, A. S.; ALFAHAD, W. A.; SHOUKRI, M. M.; BAADANI, A. M.; ALDALBAHI, S.; ALMITWAZI, A. A.; ALBARRAK, A. M. High dose intravenous colistin methanesulfonate therapy is associated with high rates of nephrotoxicity; a prospective cohort study from Saudi Arabia. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 14, n. 1, p. 3, 2015.

PATELAROU, A.; KYRIAKOULIS, K. G.; STAMOU, A. A.; LALLOTIS, A.; SIFAKI-

PISTOLLA, D.; MATALLIOTAKIS, M.; PROKOPAKIS, E.; PATELAROU, E. Approaches to teach evidence-based practice among health professionals: an overview of the existing evidence. **Advances in Medical Education and Practice**, v. 8, p. 455–464, jul. 2017.

PETROSILLO, N.; IOANNIDOU, E.; FALAGAS, M. E. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 14, n. 9, p. 816–827, 2008.

PHE, K.; LEE, Y.; MCDANELD, P. M.; PRASAD, N.; YIN, T.; FIGUEROA, D. A.; MUSICK, W. L.; COTTREAU, J. M.; HU, M.; TAM, V. H. In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin b therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 5, p. 2740–2746, 2014.

POGUE, J. M.; LEE, J.; MARCHAIM, D.; YEE, V.; ZHAO, J. J.; CHOPRA, T.; LEPHART, P.; KAYE, K. S. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. 9, p. 879–884, 2011.

POGUE, J. M.; ORTWINE, J. K.; KAYE, K. S. Are there any ways around the exposure-limiting nephrotoxicity of the polymyxins? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 48, n. 6, p. 622–626, 2016.

POGUE, J. M.; ORTWINE, J. K.; KAYE, K. S. Clinical considerations for optimal use of the polymyxins: A focus on agent selection and dosing. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 23, n. 4, p. 229–233, 2017.

POIREL, L.; JAYOL, A.; NORDMANN, P. Polymyxins: Antibacterial activity, susceptibility testing and resistance mechanisms encoded by plasmid or chromosomes. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 30, n. 2, p. 557–596, 2017.

POULIKAKOS, P.; TANSARLI, G. S.; FALAGAS, M. E. Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 10, p. 1675–1685, 2014.

RABANAL, F.; CAJAL, Y.; GALANI, I.; GIAMARELLOU, H.; VINUESA, T.; VIÑAS, M.; ANDERSON, C. J.; NAGAI, J.; TAKANO, M.; VAARA, T.; RAMU, S.; PHETSANG, W.; BLASKOVICH, M. A. T.; COOPER, M. A.; LUO, W.; MCGRATH, F.; PIETRAS, M.; PRICE, S.; SATHE, A. G.; SASAKI, J. C.; SNOW, D.; WALSKY, R. L.; KERN, G. Recent advances and perspectives in the design and development of polymyxins. **Natural Product Reports**, v. 13, n. 7, p. 59–71, 2017.

RIGATTO, M. H.; BEHLE, T. F.; FALCI, D. R.; FREITAS, T.; LOPES, N. T.; NUNES, M.; COSTA, L. W.; ZAVASCKI, A. P. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 70, n. 5, p. 1552–7, 2015.

RIGATTO, M. H.; OLIVEIRA, M. S.; PERDIGÃO-NETO, L. V.; LEVIN, A. S.;

CARRILHO, C. M.; TANITA, M. T.; TUON, F. F.; CARDOSO, D. E.; LOPES, N. T.; FALCI, D. R.; ZAVASCKI, A. P. Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 4, p. 2443–9, 2016.

STORM, D. R.; ROSENTHAL, K. S.; SWANSON, P. E. Polymyxin and related peptide antibiotics. **Annual Review of Biochemistry**, v. 46, p. 723–63, 1977.

TAM, V. H.; SCHILLING, A. N.; VO, G.; KABBARA, S.; KWA, A. L.; WIEDERHOLD, N. P.; LEWIS, R. E. Pharmacodynamics of Polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 9, 2005.

TEMOCIN, F.; ERDINC, S.; TULEK, N.; DEMIRELLI, M.; BULUT, C.; ERTEM, G. Incidence and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, v. 68, n. 4, p. 318–320, 2015.

THEURETZBACHER, U.; VAN BAMBEKE, F.; CANTÓN, R.; GISKE, C. G.; MOUTON, J. W.; NATION, R. L.; PAUL, M.; TURNIDGE, J. D.; KAHLMETER, G. Reviving old antibiotics. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 8, p. 2177–2181, 2015.

TIGEN, E.; KOLTKA, En.; DOGRU, A.; GURA, M.; VAHABAOGLU, H. The risk factors of colistin methanesulfonate associated nephrotoxicity. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 20, n. 6, p. 353, 2016.

TRAN, T. B.; VELKOV, T.; NATION, R. L.; FORREST, A.; TSUJI, B. T.; BERGEN, P. J.; LI, J. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 48, n. 6, p. 592–597, 2016.

TUON, F. F.; RIGATTO, M. H.; LOPES, C. K.; KAMEI, L. K. L. K.; ROCHA, J. L.; ZAVASCKI, A. P. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 43, n. 4, p. 349–352, 2014.

VAARA, M. Polymyxins and their novel derivatives. **Current Opinion in Microbiology**, v. 13, n. 5, p. 574–581, 2010.

VARDAKAS, K. Z.; FALAGAS, M. E. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 49, n. 2, p. 233–238, 2017.

VELKOV, T.; DAI, C.; CICCOTOSTO, G. D.; CAPPAL, R.; HOYER, D.; LI, J. Polymyxins for CNS infections: Pharmacology and neurotoxicity. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 181, n. xxxx, p. 85–90, 2017.

ZUSMAN, O.; AVNI, T.; LEIBOVICI, L.; ADLER, A.; FRIBERG, L.; STERGIOPOULOU, T.; CARMELI, Y.; PAUL, M. Systematic Review and Meta-Analysis of In Vitro Synergy of Polymyxins and Carbapenems. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 10, p. 5104–5111, 2013.

7.2Capítulo 1

- [1] Storm DR, Rosenthal KS, Swanson PE. Polymyxin and related peptide antibiotics. *Annu Rev Biochem* 1977;46:723–63.
- [2] Awdishu L. Drug-induced kidney disease in the ICU: mechanisms, susceptibility, diagnosis and management strategies. *Curr Opin Crit Care* 2017;23:484–90.
- [3] Rabanal F, Cajal Y, Galani I, Giamarellou H, Vinuesa T, Viñas M, et al. Recent advances and perspectives in the design and development of polymyxins. *Nat Prod Rep* 2017;13:59–71.
- [4] Pogue JM, Ortwine JK, Kaye KS. Are there any ways around the exposure-limiting nephrotoxicity of the polymyxins? *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:622–6.
- [5] Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1333–41.
- [6] Kadar B, Kocsis B, Nagy K, Szabo D. The renaissance of polymyxins. *Curr Med Chem* 2013;20:3759–73.
- [7] Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006;10:1–13.
- [8] Tran TB, Velkov T, Nation RL, Forrest A, Tsuji BT, Bergen PJ, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:592–7.
- [9] Kassamali Z, Danziger L. To B or Not to B, That Is the Question: Is It Time to Replace Colistin With Polymyxin B? *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:17–21.
- [10] Bosso, J.A., Harrison GM. Toxicity of colistin in cystic fibrosis patients. *Ann Pharmacother* 1991;25:1168–70.
- [11] Ouderkirk JP, Nord J a, 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.
- [12] 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. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:566–9.
- [13] Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jódar R. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. *Am J Heal Pharm* 2005;62:39–47.
- [14] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
- [15] Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in

- acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
- [16] Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron* 2012;120:c179–84.
- [17] DiPietro NA. Methods in epidemiology: Observational study designs. *Pharmacotherapy* 2010;30:973–84.
- [18] Verde PE, Ohmann C. Combining randomized and non-randomized evidence in clinical research: a review of methods and applications. *Res Synth Methods* 2015;6:45–62.
- [19] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement (Reprinted from *Annals of Internal Medicine*). *Phys Ther* 2009;89:873–80.
- [20] Higgins J, Green S (editors), The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011] 2011:<http://handbook.cochrane.org>. <http://handbook.cochrane.org> (accessed February 10, 2018).
- [21] Wells GA, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses 2016.
- [22] Liu D, Zhang J, Liu H-X, Zhu Y-G, Qu J-M. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:603–9.
- [23] Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539–58.
- [24] Oliveira MS, Prado GVB, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:431–4.
- [25] DeRyke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4503–5.
- [26] Vicari G, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW. Association between colistin dose and microbiologic outcomes in patients with multidrug-resistant gram-negative bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013;56:398–404.
- [27] Kalin G, Alp E, Akin A, Coskun R, Doganay M. Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infection* 2014;42:37–42.
- [28] Kalin G, Alp E, Coskun R, Demiraslan H, Gündogan K, Doganay M. Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Do we really need this treatment? *J Infect Chemother* 2012;18:872–7.
- [29] Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis* 2013;13:380.

- [30] Gul S, Kuscu F, Aydemir H, Ozturk DB, Deveci O, Duygu F, et al. Risk factors for colistin-associated acute kidney injury: A multicenter study from Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2016;69:109–12.
- [31] Trifi A, Abdellatif S, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Oueslati M, et al. Efficacy and toxicity of high-dose colistin in multidrug-resistant gram-negative bacilli infections: A comparative study of a matched series. *Chemotherapy* 2015;61:190–6.
- [32] Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton A. Adverse Effects of Sodium Colistimethate - Manifestations and Specific Reaction Rates During 317 Courses of Therapy. *Ann Intern Med* 1970;72:857–68.
- [33] Rodriguez V, Green S, Bodey GP. Serum electrolyte abnormalities associated with the administration of polymyxin B in febrile leukemic patients. *Clin Pharmacol Ther* 1970;11:106–11.
- [34] Kasiakou SK, Michalopoulos A, Elpidoforos S, Samonis G, Sermaidis GJ, Falagas ME, et al. Combination Therapy with Intravenous Colistin for Management of Infections Due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Patients without Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3136–46.
- [35] Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: A prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:504–7.
- [36] Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1227–30.
- [37] Holloway KP, Roupheal 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.
- [38] Rios FG, Luna CM, Maskin B, Valiente AS, Lloria M, Gando S, et al. Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms. *Eur Respir J* 2007;30:307–13.
- [39] Oliveira MS, Prado GVB, Costa SF, Grinbaum 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.
- [40] Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2008;56:432–6.
- [41] 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.
- [42] Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity

- Associated with Intravenous Colistin (Colistimethate Sodium) Treatment at a Tertiary Care Medical Center. *Clin Infect Dis* 2009;48:1724–8.
- [43] Matthews JH, Bhanderi S, Chapman SJ, Nepogodiev D, Pinkney T, Bhangu A. Underreporting of Secondary Endpoints in Randomized Trials. *Ann Surg* 2016;264:982–6.
- [44] Mantziari S, Demartines N. Poor outcome reporting in medical research; building practice on spoilt grounds. *Ann Transl Med* 2017;5:S15–S15.
- [45] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *PLoS Med* 2007;4:e296.
- [46] Vardakas KZ, Falagas ME. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:233–8.
- [47] Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, Charurat ME, Gilliam BL. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin b in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2013;57:1300–3.
- [48] Phe K, Lee Y, McDanel PM, Prasad N, Yin T, Figueroa DA, et al. In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin b therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2740–6.
- [49] Tuon FF, Rigatto MH, Lopes CK, Kamei LK, Rocha JL, Zavascki AP. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:349–52.
- [50] Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigão-Neto L V., Levin AS, Carrilho CM, Tanita MT, et al. Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:2443–9.
- [51] Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: The Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis* 2015;15:225–34.
- [52] Zavascki AP, Nation RL. Nephrotoxicity of Polymyxins: Is There Any Difference between Colistimethate and Polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e02319-16.
- [53] Ortwine JK, Sutton JD, Kaye KS, Pogue JM. Strategies for the safe use of colistin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1237–47.
- [54] Martínez J, Loíacono F, Alemano G, Ríos F, Aguilar L, Cestari J. Insuficiencia renal aguda asociada al tratamiento con colistín en unidad de cuidados intensivos. *Nefrol Diálisis Y Transpl* 2014;34:108–11.
- [55] Lee Y-J, Wi YM, Kwon YJ, Kim SR, Chang S-H, Cho S. Association between colistin dose and development of nephrotoxicity. *Crit Care Med* 2015;43:1187–93.

- [56] Porwal R, Rajesh N, Ramasubramanian V, Gopalakrishnan R. Carbapenem resistant Gram-negative bacteremia in an Indian intensive care unit: A review of the clinical profile and treatment outcome of 50 patients. *Indian J Crit Care Med* 2014;18:820.
- [57] Yilmaz GR, Baştuğ AT, But A, Yildiz S, Yetkin MA, Kanyilmaz D, et al. Clinical and microbiological efficacy and toxicity of colistin in patients infected with multidrug-resistant gram-negative pathogens. *J Infect Chemother* 2013;19:57–62.
- [58] Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Gutiérrez-Pizarraya A, Espejo-Gutiérrez de Tena E, Artero-González ML, Corcia-Palomo Y, et al. Clinical efficacy and safety of the combination of colistin plus vancomycin for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy* 2013;59:225–31.
- [59] Petrosillo N, Giannella M, Antonelli M, Antonini M, Barsic B, Belanci L, et al. Clinical experience of colistin-glycopeptide combination in critically ill patients infected with gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:851–8.
- [60] Nelson BC, Eiras DP, Gomez-Simmonds A, Loo AS, Satlin MJ, Jenkins SG, et al. Clinical outcomes associated with polymyxin B dose in patients with bloodstream infections due to carbapenem-resistant Gram-negative rods. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:7000–6.
- [61] Yilmaz GR, Guven T, Guner R, Tufan ZK, Izdes S, Tasyaran MA, et al. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries* 2015;9:476–85.
- [62] Hür E, Çetintürk A, Eminoğlu V, Sungur M, Tavşan Ö, Pişkinpaşa SV, et al. Colistin and acute renal failure: A centre's experience. *Turkish Nephrol Dial Transplant J* 2014;23:196–201.
- [63] Al-Busaidi S, Mohammed A, Kalarikal Murugan V, Thankappan S. Colistin effectiveness and nephrotoxicity: Experience from a tertiary care burns unit in Oman. *Eur J Plast Surg* 2013;36:443–8.
- [64] Averbuch D, Horwitz E, Strahilevitz J, Stepensky P, Goldschmidt N, Gatt ME, et al. Colistin is relatively safe in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation patients. *Infection* 2013;41:991–7.
- [65] Balkan II, Dogan M, Durdu B, Batirel A, Hakyemez IN, Cetin B, et al. Colistin nephrotoxicity increases with age. *Scand J Infect Dis* 2014;46:678–85.
- [66] Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:194–9.
- [67] Jun YH, Jeun SJ, Kang SH, Choi HJ. Colistin therapy for multidrug-resistant Gram-negative infection: Clinical outcome and risk factors. *Infection* 2013;41:1195–8.
- [68] Kwon KH, Oh JY, Yoon Y-S, Jeong Y-J, Kim KS, Shin SJ, et al. Colistin treatment in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia patients: Incidence of nephrotoxicity and outcomes. *Int J Antimicrob Agents*

- 2015;45:605–9.
- [69] Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJM, Mosca A, Monno R, Coppolecchia S, et al. Colistin-associated Acute Kidney Injury in Severely Ill Patients: A Step Toward a Better Renal Care? A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2015;61:1771–7.
- [70] Kim WY, Moon JY, Huh JW, Choi SH, Lim CM, Koh Y, et al. Comparable efficacy of tigecycline versus colistin therapy for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients. *PLoS One* 2016;11:1–11.
- [71] Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1311–22.
- [72] Meza-Oviedo D, Meza-Oviedo Y, Rosales-Del Real O, Porrás-Méndez CMV, Morones-Esquivel I, Salgado-Muñoz TG, et al. Correlación entre dosis acumulada de colistimetato intravenoso y nefrotoxicidad en pacientes hospitalizados. *Med Interna Mex* 2015;31:241–7.
- [73] Ko HJ, Jeon MH, Choo EJ, Lee EJ, Kim TH, Jun JB, et al. Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin. *Nephron - Clin Pract* 2010;117:0–4.
- [74] Montero M, Horcajada JP, Sorlí L, Alvarez-Lerma F, Grau S, Riu M, et al. Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection* 2009;37:461–5.
- [75] Paul M, Bishara J, Levcovich A, Chowders M, Goldberg E, Singer P, et al. Effectiveness and safety of colistin: Prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1019–27.
- [76] Chuang Y-C, Cheng C-Y, Sheng W-H, Sun H-Y, Wang J-T, Chen Y-C, et al. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. *BMC Infect Dis* 2014;14:102.
- [77] Binh NG, Hayakawa K, Co DX, Tuan ND, Anh NH, Thuy NTH, et al. The efficacy and nephrotoxicity associated with colistin use in an intensive care unit in Vietnam: Use of colistin in a population of lower body weight. *Int J Infect Dis* 2015;35:18–23.
- [78] Elefritz JL, Bauer KA, Jones C, Mangino JE, Porter K, Murphy C V. Efficacy and Safety of a Colistin Loading Dose, High-Dose Maintenance Regimen in Critically Ill Patients With Multidrug-Resistant Gram-Negative Pneumonia. *J Intensive Care Med* 2016:1–7.
- [79] Alan S, Yildiz D, Erdeve O, Cakir U, Kahvecioglu D, Okulu E, et al. Efficacy and Safety of Intravenous Colistin in Preterm Infants with Nosocomial Sepsis Caused by *Acinetobacter baumannii*. *Am J Perinatol* 2014;31:1079–86.
- [80] Kwon SH, Ahn HL, Han OY, La HO. Efficacy and Safety Profile Comparison of Colistin and Tigecycline on the Extensively Drug Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Biol Pharm Bull* 2014;37:340–6.

- [81] Karabay O, Batirel A, Balkan II, Agalar C, Akalin S, Alici O, et al. Efficacy of Colistin and Non-Colistin monotherapies in multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia/sepsis. *Acta Medica Mediterr* 2014;30:1137–43.
- [82] Collins JM, Haynes K, Gallagher JC. Emergent renal dysfunction with colistin pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2013;33:812–6.
- [83] Crusio R, Rao S, Changawala N, Paul V, Tiu C, van Ginkel J, et al. Epidemiology and outcome of infections with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria treated with polymyxin B-based combination therapy. *Scand J Infect Dis* 2014;46:1–8.
- [84] Koksall I, Kaya S, Gencalioglu E, Yilmaz G. Evaluation of risk factors for intravenous colistin use-related nephrotoxicity. *Oman Med J* 2016;31:318–21.
- [85] Dewan A, Shoukat M. Evaluation of risk of nephrotoxicity with high dose, extended-interval colistin administration. *Indian J Crit Care Med* 2014;18:427.
- [86] Omrani AS, Alfahad WA, Shoukri MM, Baadani AM, Aldalbahi S, Almitwazi AA, et al. High dose intravenous colistin methanesulfonate therapy is associated with high rates of nephrotoxicity; a prospective cohort study from Saudi Arabia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015;14:3.
- [87] Nazer LH, Rihani S, Hawari FI, Le J. High-dose colistin for microbiologically documented serious respiratory infections associated with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill cancer patients: a retrospective cohort study. *Infect Dis (Auckl)* 2015;47:755–60.
- [88] Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, et al. High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study. *Clin Infect Dis* 2012;54:1720–6.
- [89] Elias LS, Konzen D, Krebs JM, Zavascki AP. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2231–7.
- [90] Tigen ET, Koltka EN, Dogru A, Orhon ZN, Gura M, Vahaboglu H. Impact of the initiation time of colistin treatment for *Acinetobacter* infections. *J Infect Chemother* 2013;19:703–8.
- [91] Kubin CJ, Ellman TM, Phadke V, Haynes LJ, Calfee DP, Yin MT. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *J Infect* 2012;65:80–7.
- [92] Temocin F, Erdinc S, Tulek N, Demirelli M, Bulut C, Ertem G. Incidence and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *Jpn J Infect Dis* 2015;68:318–20.
- [93] Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011;53:879–84.
- [94] Leonor A, Rogelio E, Luis C, Emilio R. Incidencia de nefrotoxicidad en pacientes infectados, tratados con colistimetato. *Enfermedades Infecc Y Microbiol* 2013;33:109–12.

- [95] Freire MP, Pierrotti LC, Filho HHC, Ibrahim KY, Magri ASGK, Bonazzi PR, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;34:277–86.
- [96] Gibson GA, Bauer SR, Neuner EA, Bass SN, Lam SW. Influence of colistin dose on global cure in patients with bacteremia due to carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:431–6.
- [97] Cagan E, Soysal A, Bakir M. Intravenous Colistin Use in Children: Single-Center Experience. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi/Journal Pediatr Infect* 2014;8:153–8.
- [98] Thamlikitkul V, Popum S. Monitoring of effectiveness and safety of colistin for therapy in resistant gram-negative bacterial infections in hospitalized patients at Siriraj hospital. *J Med Assoc Thail* 2016;99:301–7.
- [99] Siddiqui N-R, Qamar FN, Jurair H, Haque A. Multi-drug resistant gram negative infections and use of intravenous polymyxin B in critically ill children of developing country: retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2014;14:626.
- [100] Mostardeiro MM, Pereira CAP, Marra AR, Pestana JOM, Camargo LFA. Nephrotoxicity and efficacy assessment of polymyxin use in 92 transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1442–6.
- [101] Doshi NM, Mount KL, Murphy C V. Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy* 2011;31:1257–64.
- [102] Santamaría C, Mykietiuk A, Temporiti E, Stryjewski ME, Herrera F, Bonvehi P. Nephrotoxicity associated with the use of intravenous colistin. *Scand J Infect Dis* 2009;41:767–9.
- [103] Lim SK, Lee SO, Choi SH, Choi JP, Kim SH, Jeong JY, et al. The outcomes of using colistin for treating multidrug resistant *Acinetobacter* species bloodstream infections. *J Korean Med Sci* 2011;26:325–31.
- [104] Tanita MT, Carrilho CMDDM, Garcia JP, Festti J, Cardoso LTQ, Grion CMC. Parenteral colistin for the treatment of severe infections: a single center experience. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013;25:297–305.
- [105] Sekhri K, Nandha R, Mandal A, Bhasin D, Singh H. Parenteral polymyxins: assessing efficacy and safety in critically ill patients with renal dysfunction. *Indian J Pharmacol* 2013;45:608–11.
- [106] Kvitko CH, Rigatto MH, Moro AL, Zavascki AP. Polymyxin B versus other antimicrobials for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:175–9.
- [107] Kwon JA, Lee JE, Huh W, Peck KR, Kim YG, Kim DJ, et al. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:473–7.
- [108] Mendes CAC, Cordeiro JA, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B use. *Ann Pharmacother* 2009;43:1948–55.
- [109] Rocco M, Montini L, Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, De Pascale G, et al.

- Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2013;17:R174.
- [110] Dubrovskaya Y, Prasad N, Lee Y, Esaian D, Figueroa DA, Tam VH. Risk factors for nephrotoxicity onset associated with polymyxin B therapy. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1903–7.
- [111] Dubrovskaya Y, Chen TY, Scipione MR, Esaian D, Phillips MS, Papadopoulos J, et al. Risk factors for treatment failure of polymyxin B monotherapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5394–7.
- [112] Tigen E, Koltka En, Dogru A, Gura M, Vahabaoglu H. The risk factors of colistin methanesulfonate associated nephrotoxicity. *Indian J Crit Care Med* 2016;20:353.
- [113] Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:297–300.
- [114] Kumar PP, Giri SR, Shaikh FAR, Panigrahy N, Chirla D. Safety and efficacy of intravenous colistin in children. *Indian Pediatr* 2015;52:129–30.
- [115] Nandha R, Sekhri K, Mandal A. To study the clinical efficacy and nephrotoxicity along with the risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B. *Indian J Crit Care Med* 2013;17:283.
- [116] Zalts R, Neuberger A, Hussein K, Raz-Pasteur A, Geffen Y, Mashiach T, et al. Treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Retrospective comparison between intravenous Colistin and intravenous Ampicillin-Sulbactam. *Am J Ther* 2016;23:e78–85.
- [117] de Oliveira MS, de Assis DB, Freire MP, Boas do Prado G V., Machado AS, Abdala E, et al. Treatment of KPC-producing Enterobacteriaceae: Suboptimal efficacy of polymyxins. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:179.e1-179.e7.
- [118] Polat M, Kara SS, Tapisız A, Tezer H, Kalkan G, Dolgun A. Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia Using Intravenous Colistin Alone or in Combination with Inhaled Colistin in Critically Ill Children. *Pediatr Drugs* 2015;17:323–30.
- [119] Karbuz A, Özdemir H, Yaman A, Kocabaş BA, Ödek Ç, Güriz H, et al. The Use of Colistin in Critically Ill Children in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:e19–24.
- [120] Ganapathy H, Pal SK, Teare L, Dziewulski P. Use of colistin in treating multi-resistant Gram-negative organisms in a specialised burns unit. *Burns* 2010;36:522–7.
- [121] Ceylan B, Taniş M, Akkoyunlu ME, Çınar A, Kurt AR, Akkoyunlu Y, et al. Variables determining the development of colistin-associated renal impairment. *Wien Klin Wochenschr* 2015;128:614–9.