

Nefrotoxicidade associada ao uso da Polimixina B: Revisão sistemática

Nephrotoxicity associated with the use of Polymixin B: a systematic review

DOI:10.34119/bjhrv4n3-170

Recebimento dos originais: 05/04/2021

Aceitação para publicação: 31/05/2021

Savana Garcia de Lima

Acadêmica de Farmácia

Instituição: Centro Universitário FAMETRO – CEUNI, Faculdade de Farmácia

Endereço: Av. Constantino Nery, 3204 – Chapada, Manaus – AM, 69050-000

E-mail: savanaligasa@gmail.com

Natália Pinto Lima

Acadêmica de Farmácia

Instituição: Centro Universitário FAMETRO – CEUNI, Faculdade de Farmácia

Endereço: Av. Constantino Nery, 3204 – Chapada, Manaus – AM, 69050-000

E-mail: natalialima@gmail.com

Marcelo Augusto Mota Brito

Professor Doutor do Centro Universitário FAMETRO

Instituição: Centro Universitário FAMETRO – CEUNI, Faculdade de Farmácia

Endereço: Av. Constantino Nery, 3204 – Chapada, Manaus – AM, 69050-000

E-mail: Marcelo.brito@fametro.edu.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: A polimixina B é um antimicrobiano que entrou em desuso por apresentar alta taxa de nefrotoxicidade, mas devido ao grande crescimento de bactérias multirresistentes e a indisponibilidade de novos antibióticos, resgatou-se o seu uso. **OBJETIVO:** Realizar análise de aspectos de segurança do uso da polimixina B e evidenciar risco de nefrotoxicidade. **MÉTODO:** Estudo de revisão sistemática, de artigos publicados entre 01/01/2010 a 30/03/2021. Serão incluídos artigos do Scielo, PubMed e Lilacs. Os critérios aplicados são os do PRISMA para redigir o relatório da revisão. Os critérios de exclusão foram artigos: duplicados; de revisão; sem especificidade com o tema; fora do período de busca e outra língua que não o inglês. **RESULTADO E DISCUSSÃO:** Os 23 artigos selecionados levantaram dados importantes a respeito da nefrotoxicidade da polimixina B. Em uma amostra de 2.336 pacientes que foram tratados com polimixina B, 953 (40,8%) pacientes, desenvolveram qualquer estágio de dano renal agudo e vários fatores importantes podem influenciar no desenvolvimento da nefrotoxicidade. **CONCLUSÕES:** A revisão sistemática enfatiza que a nefrotoxicidade é um efeito adverso presente na terapia com a polimixina B e que compreender as relações das variáveis para o desenvolvimento da lesão renal associada a terapia com a polimixina B é de vital importância para minimizar a nefrotoxicidade e otimizar o tratamento clínico.

Palavras-Chave: Nefrotoxicidade, Polimixina B, Insuficiência Renal Aguda. Efeitos Adversos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Polymyxin B is an antimicrobial that has fallen out of use due to its high rate of nephrotoxicity, but due to the large growth of multidrug resistant bacteria and the unavailability of new antibiotics, its use has been rescued. **OBJECTIVE:** To perform an analysis of safety aspects of the use of polymyxin B and to show a risk of nephrotoxicity. **METHOD:** A Systematic review study of articles published between 01/01/2010 and 30/03/2021. Articles from Scielo, Pubmed and Lilacs will be included. PRISMA criteria were applied to write the review report. The exclusion criteria were: duplicates; review; without specificity with the theme; outside the Search period and another language other than English. **RESULTS AND DISCUSSION:** The 23 selected articles raised important data regarding the nephrotoxicity of polymyxin B. In a sample of 2,336 patients who were treated with polymyxin B, 953 (40.8%) patients developed any stage of acute kidney damage and several important factors can influence in the development of nephrotoxicity. **CONCLUSION:** The systematic review emphasizes that nephrotoxicity is an adverse effect present in therapy with polymyxin B and that understanding the relationships of variables for the development of kidney injury associated with PMB therapy is of vital importance to minimize nephrotoxicity and optimize clinical treatment.

keywords: Nephrotoxicity, Polymyxin B, Acute Renal Failure, Adverse Effects.

1 INTRODUÇÃO

As polimixinas são antimicrobianos polipeptídeos catiônicos, formados por um grupo de cinco compostos químicos, designados de polimixina A, B, C, D e E (colistina), mas desse grupo, apenas as polimixinas B e E são utilizadas na prática clínica, devido a toxicidade ser muito alta nas demais (TAVARES, 2014).

O principal mecanismo de ação dessa classe de antibióticos é romper a integridade da membrana celular bacteriana, através da interação dos polipeptídeos catiônicos com moléculas de lipopolissacarídeos (PLS) e fosfolipídeos da superfície externa bacteriana, removendo moléculas de cálcio e magnésio, que estabilizam a parede celular, promovendo o aumento da permeabilidade das membranas e liberação dos componentes celulares, causando assim a ruptura da parede celular e membrana citoplasmática da bactéria (TAVARES, 2014).

As polimixinas foram usadas para tratar infecções causadas por bactérias Gram-negativas, mas caiu em desuso em 1980 devido a sua nefrotoxicidade, sendo utilizadas somente à administração oral e tópica (FALAGAS et al, 2006; ZAVASCKI et al, 2007).

Atualmente, o uso excessivo e inapropriado de antibióticos em pacientes, propiciou um aumento significativo na prevalência de patógenos com resistência a

múltiplos fármacos. As taxas de infecções por bactérias gram-negativas resistentes à maioria dos antimicrobianos utilizados na terapêutica dos pacientes tem aumentado constantemente, restringindo cada vez mais opções terapêuticas. Devido a bactérias multirresistente e a indisponibilidade de novos antibióticos, resgatou-se o uso da polimixina B (POGUE et, 2016; ROBERTS et al, 2015; VARDAKAS et al, 2016).

O espectro de ação da PMB (polimixina B), são as bactérias Gram-negativas, sua grande indicação é dirigida para as infecções por *Pseudomonas aeruginosas* e *Acinetobacter baumannii* multirresistentes (TAVARES, 2014)

Segundo informações descritas em bula (BULA, 2005), a dose recomendada para administração intravenosa da polimixina B em adultos é de 1,5 a 2,5 mg de sulfato de polimixina B por kg por dia, o que equivale a 15.000 a 25.000 UI / kg / dia, divididas em 2 doses administradas a cada 12 horas. A dose máxima para infusão intravenosa não deve exceder 2,5 mg (25.000 UI / kg / dia).

A nefrotoxicidade e a neurotoxicidade são os principais efeitos adversos desse antibiótico. O maior limitante do uso da polimixina B, é a associação dessa substância com a IRA (insuficiência renal aguda) nefrotóxica, que é caracterizado pela elevação dos níveis de uréia e creatininas séricas e redução do clearance de creatinina, além de alterações inespecíficas à sedimentoscopia urinária (PERAZELLA, 2009).

A incidência de toxicidade renal é de 20 à 25% em paciente com dose recomendada. A nefrotoxicidade é dose dependente, sendo normalmente reversível. Normalmente a função renal retorna ao nível basal em três a nove semanas (PRICE & GRAHAM, 1970). O mecanismo de lesão renal, acredita-se estar relacionado com o conteúdo de ácido daminobutírico (Dab) e ácido graxo da molécula, onde o efeito é semelhante ao mecanismo do antibiótico na membrana externa bacteriana. Supõe-se que o mecanismo da nefrotoxicidade estaria relacionado ao aumento de permeabilidade da membrana, facilitando o fluxo de cátions, ânions e água, causando edema e lise celular. Essa ação pode estar relacionada com a concentração e tempo da exposição ao antibiótico (MENDES & BURDMANN, 2009).

Dessa forma esta revisão sistemática tem como objetivo levantar evidências científicas que tratam sobre a nefrotoxicidade causada pelo tratamento com a polimixina B, motivo pelo qual ela entrou em desuso e por necessidade de terapia contra as bactérias multirresistentes a sua utilização foi resgatada.

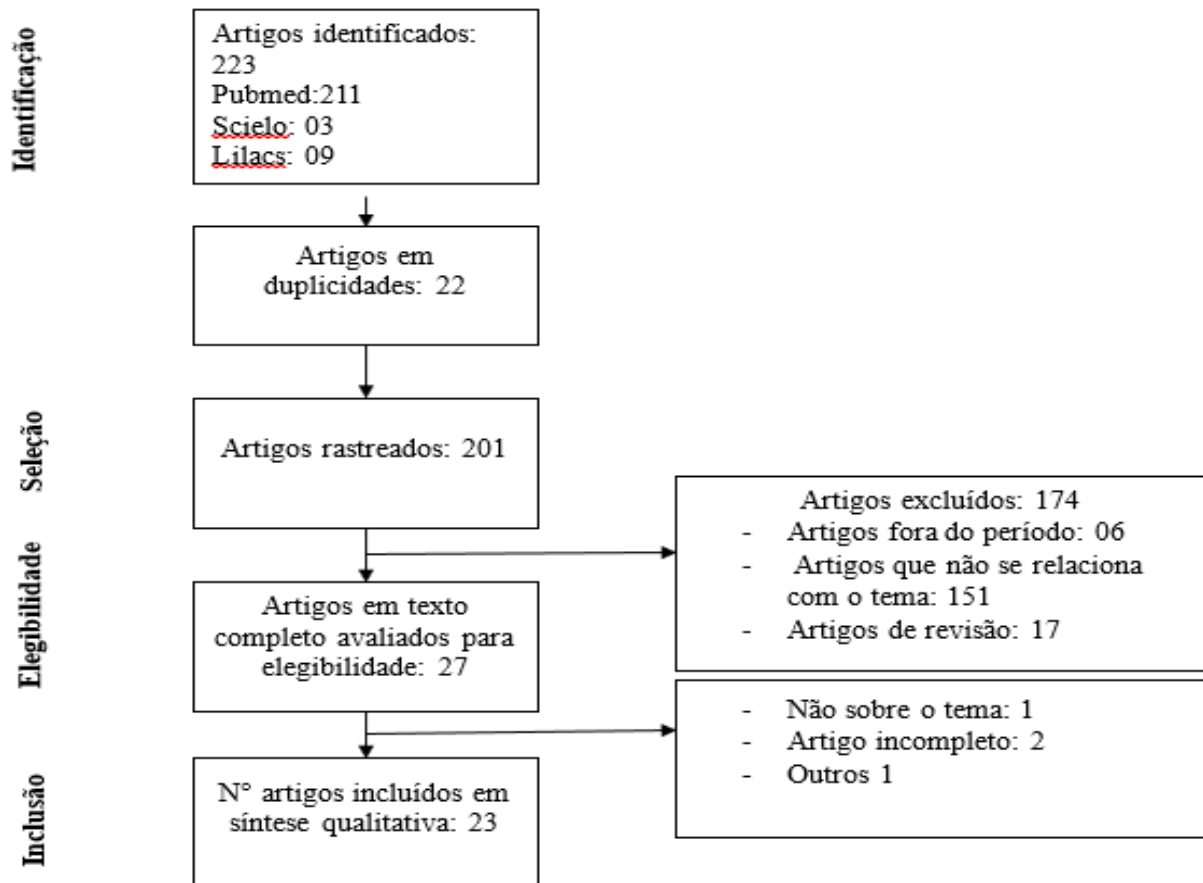
2 METODOLOGIA

Realizou-se um estudo de revisão sistemática. O relatório sobre os estudos foi organizado de acordo com os critérios preferred reporting itens for systematic reviews and meta-analyses (Prisma). Analisaram-se trabalhos entre 1 de janeiro de 2010 a 30 de março de 2021, de forma a abranger investigações antigas e atuais. Foram realizadas buscas pelas palavras-chave “Polymyxin B” com “Acute Kidney Injury”, ou com “Nephrotoxicity”, “Adverse Effects”, separados pelo operador booleano “and”. Utilizou-se para efetuar a pesquisa as seguintes bases de dados: Scielo; Pubmed e Lilacs Esta ferramenta disponibiliza o acesso a vários artigos científicos, promovendo a pesquisa simultânea em várias fontes.

Os artigos selecionados seguiram critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos artigos que tinham especificidade com o tema, na língua inglesa, originais, de estudos observacionais e experimentais e os artigos excluídos foram os que estavam fora do período de pesquisa, repetidos, de revisão ou opinião, não relacionado com o tema e de outras línguas que não o inglês.

Considerando-se os estudos selecionados, foi realizada uma análise comparativa de conteúdo, registrando as conclusões de cada estudo, potenciais limitações e possíveis estudos a serem feitos no futuro.

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos.



3 ANÁLISE DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 223 estudos, visitando bibliotecas virtuais, (Pubmed, Scielo e Lilacs). Destes, 22 estudos estavam duplicados e foram identificados por uma inspeção visual, feita por dois revisores. Em seguida, os 201 estudos incluídos, foram retidos para outra triagem, onde analisou-se o título e resumo de cada um, destes 147 trabalhos foram excluídos.

Ficando 27 estudos selecionados para se analisar a elegibilidade dos textos por inteiro, após a análise foram excluídos 4 artigos, por motivos diversos, ficando 23 trabalhos incluídos para a revisão sistemática. Os critérios PRISMA foram utilizados para organizar o fluxograma e ilustra como os estudos foram sucessivamente excluídos. (Figura 1).

Os principais aspectos sobre o que os estudos incluídos abordam relativos aos objetivos, métodos e conclusões, constam na tabela 1. Um dos principais critérios utilizados nos estudos, de avaliação da incidência de LRA (lesão renal aguda) é o RIFLE (risco, injúria, falência, perda, estágio final). (Tabela 2).

Esta revisão sistemática envolveu uma amostra de 3.401 pacientes onde foram tratados respectivamente, 3.026 (PMB), 286 (colistina), 59 (PMB/vancomicina), 19 (PMB/aminoglicosídeos e 11 (PMB + antimicrobianos), com 99,9% dos pacientes adultos, com idade ≥ 18 anos. A incidência de nefrotoxicidade, foi avaliada pelos critérios RIFLE em 75% dos estudos (Tabela 2), onde a amostra por estudo variou de 32 (NANDHA et al, 2013) a 410 (RIGATTO et al, 2015, Rigatto et al, 2016) pacientes, do qual 2.336 pacientes que foram tratados com polimixina B, 953 (40,8%) pacientes, desenvolveram qualquer estágio de dano renal agudo durante a terapia.

Observando o esquema da classificação de RIFLE, 421, 266, 255, 2 e 7 pacientes foram identificados como risco, injúria ou lesão, falência ou insuficiência renal, perda da função renal e doença renal em estágio terminal. A via de administração e tempo de exposição a polimixina B foram incluídas nos estudos (tabela 2), dos quais 7 estudos tiveram participantes com exposição a PMB de ≥ 72 horas (AGGARWALL & DEWAN 2018; AKAJAGBOR et al, 2013; DUBROVSKAYA et al, 2015; KUBIN et al, 2012; PEYKO et al, 2020; NANDHAM et al, 2013; SOARES et al, 2017), 7 com ≥ 48 horas (ZENG et al, 2020; RIGATTO et al, 2015; RIGATTO et al, 2016; OKODUWA et al, 2018; JOHN et al, 2018; CRASS et al, 2017; BAHLLIS et al, 2015), 1 estudo com no mínimo 1 dose (MANIARA et al, 2020) e 2 estudos sem o resultado (GOMES et al, 2018 e ABOUD et al, 2017). Outro critério para avaliar a nefrotoxicidade foi de acordo os critérios KDIGO (ALVARADO et al, 2019; MATTOS et al, 2019), onde um estudo (MATTOS et al, 2019) a nefrotoxicidade foi relatada em 100/247 (40,5%) pacientes adultos, que receberam ≥ 48 h de PMB, e o outro estudo (ALVARADO et al, 2019) teve uma incidência de IRA de 35% (24/69), com uma exposição a polimixina B em média de 12 dias (variação = 8-18), com ≥ 72 h de PMB. Os critérios de AKIN, como principal resultado de IRA em qualquer grau, foi realizado por 2 trabalhos (OSÓRIO et al, 2017; TUON et al, 2013), onde a taxa de nefrotoxicidade no primeiro estudo foi de 66/139 (44%) pacientes, associada ao uso da polimixina B (OSÓRIO et al, 2017), e no segundo estudo (TUON et al, 2013) a incidência de IRA foi de 20,8% (20/96) pacientes tratados com polimixina B, no qual os pacientes eram adultos tinham sido expostos ≥ 48 horas a PMB. Toda a análise comparativa é apresentada na Tabela 2. O início para nefrotoxicidade ocorre significativamente nos primeiros 10 dias de exposição a PMB e o tempo de exposição ao medicamento varia de 3 à 45 dias (ZENG et al, 2021; RIGATTO et al, 2016).

Os estudos utilizaram a dose calculada em mg (ou Unidades Internacionais) / kg / dia, sendo a dose recomendada em grande maioria de 15.000 a 25.000 UI / kg / dia, conforme recomendado no rótulo do medicamento, variando a dosagem a critério do médico prescritor. RIGATTO et al, 2015, avaliou o risco para IRA, com ênfase na dose e o ajuste da dose de acordo com a CrCL (clearance de creatinina) não foram recomendadas. A incidência de IRA de acordo com a média da dose diária (2 doses divididas em uma infusão de 1 a 4h), foi de 32,0% (33/103), que receberam dose < 150 mg/dia; 54,0% (109/202), com dose de ≥ 150 mg a 199mg/dia e 44,8% (47/105), a dose ≥ 200 mg/dia. Nesse estudo a dose de PMB ≥ 150 mg / dia, foi associada a um maior risco de desenvolver qualquer grau de IRA e insuficiência renal, independentemente do peso do paciente, que junto com a idade avançada também mostraram que são fatores de risco independentes. O risco não aumentou significativamente com doses ≥ 200 mg / dia e isso também foi demonstrado no estudo de JOHN et al, 2017, todos os pacientes receberam uma dose diária total ≥ 250 mg, onde durante o tratamento com PMB, 54 (46,9%) pacientes desenvolveram qualquer grau de LRA, e a mediana da dose diária total com e sem peso corporal total não alterou significativamente os resultados finais e o tempo para o desenvolvimento da insuficiência renal foi em média de 4 dias (variação =3,5 a 6 dias), possivelmente esse desenvolvimento tão rápido de IRA tenha ocorrido pela alta dose. Podemos observar que a alta dose ≥ 250 mg / dia (JOHN et al, 2017), teve uma porcentagem de IRA próximo do valor das doses entre ≥ 150 a 199 mg/dia (RIGATTO et al, 2015), mesmo sendo uma dose alta. Então os pacientes tratados com doses muito altas de PMB IV, apresentaram uma taxa de IRA relativamente baixa se comparadas às encontradas em outros estudos com doses usuais, como o de KUBIN et al. 2012, (dose 2,5 e 3 mg / kg / dia – nefrotoxicidade {40,5%}), e no estudo de MATTOS et al. 2019 (dose média diária 200 mg – nefrotoxicidade {40,5%}).

Observamos que a média de nefrotoxicidade nesses estudos não têm alteração tão significativa fazendo uma comparação entre o resultado dos estudos.

A dose ≥ 150 mg / kg / dia, aumentou o risco de desenvolvimento de IRA, de acordo com RIGATTO et al. 2015, em contraste com o estudo de BAHLIS et al. 2015, onde a LRA ocorreu em (50,3%) dos pacientes tratados com PMB, mas a dose não foi um fator de risco independentemente para o desenvolvimento de nefropatia, tendo como possível explicação o fato do estudo incluir apenas a polimixina B e esse mesmo resultado podemos observar no estudo de NANDHA et al. 2013, onde a LRA foi de (18,7%) e nenhuma associação significativa foi observada entre a dose de PMB, duração do

tratamento, creatinina basal e dias de hospitalização com nefrotoxicidade. A baixa incidência de nefrotoxicidade nesse estudo pode ser explicada pelo uso restrito somente da PMB. Os efeitos na clínica podem ser reduzidos evitando-se administrar concomitantemente drogas nefrotóxicas (FALAGAS et al, 2006). Vários fatores podem influenciar no desenvolvimento de LRA, independente do uso da PMB, fazendo com que haja uma confusão na determinação real da nefrotoxicidade causada pela PMB, como: a dose diária por peso corporal real, uso concomitante de vancomicina e meio de contraste (DUBROVSKAYA et al. 2015); vancomicina, diuréticos e aminoglicosídeos (KUBIN et al. 2012); idade (NANDHA et al. 2013); vancomicina, amicacina, meio de contraste endovenoso e anfotericina B (OSÓRIO et al, 2016); droga vasoativa, drogas nefrotóxicas e a depuração basal de creatinina (JOHN et al, 2018); tempo de tratamento e o uso cumulativo de polimixina (MOSTARDEIRO et al, 2013).

O estudo realizado por OKODUWA et al. 2018, é importante para a prática clínica, pois têm como objetivo identificar estratégias para minimizar a nefrotoxicidade associada a terapia com PMB, seu estudo foi comparar as taxas de nefrotoxicidade associadas à dosagem de uma e duas vezes ao dia. Tinham dois grupos, onde no grupo de dosagem de uma vez ao dia 36% (51/141) dos pacientes tinham CrCL > 80 ml / min no início da terapia e 64% (90/141) do grupo de dosagem de duas vezes ao dia, tinham CrCL na faixa de 30 a 80 ml / min e nesse grupo os pacientes receberam mais agentes nefrotóxicos concomitantes ($p = 0,005$), tiveram também uma duração mais longa de terapia ($p = 0,021$). A mortalidade foi de 14% no grupo de dose de 01x ao dia e 18% no grupo de dose duas vezes ao dia, em 30 dias. A taxa geral de nefrotoxicidade segundo os critérios de RIFLE, foi maior com PMB de uma vez ao dia do que a dose de duas vezes ao dia (47% versus 17%; $p = 0,0005$). O tempo para o início de nefrotoxicidade foi praticamente o mesmo entre os grupos de uma e duas vezes ao dia (7 dias {variação, 5-10 dias} versus 6 dias {variação = 4-9 dias}, $p = 0,095$). Entre os pacientes que desenvolveram LRA, 58% (37/64) tiveram os valores de SCr (creatinina sérica) subsequentes para avaliação, voltando a linha de base ou a um intervalo normal em 76% (22/29) dos pacientes. Nesse estudo a taxa de nefrotoxicidade foi menor na dosagem de duas vezes ao dia. Várias limitações estão presente nesse estudo, como o desenho retrospectivo e a variabilidade na dosagem de PMB entre os hospitais. Diferentes estratégias têm sido utilizadas pelos médicos, incluindo dosagens intermitentes e contínuas, como no estudo de ALVARADO et al. 2019, que avaliaram a incidência de LRA em pacientes tratados com PMB intermitente (infusão de 2 horas a cada 12 horas) e

infusão contínua (mais de 24 horas). A dosagem ficou a critério do médico, mas variou entre 15.000 a 25.000 UI / kg / dia. Ajustes na dosagem devido a insuficiência renal também foram feitos. A duração média do tratamento foi de 12 dias (variação = 8-18), e a taxa geral de IRA foi de 35% (24/69), sendo a incidência de IRA no grupo de infusão intermitente 41% (11/27) e contínua 31% (13/42); $p= 0,04$. O início médio da nefrotoxicidade nessa coorte foi de 8 dias (variação = 5-12). Pacientes que desenvolveram IRA tiveram uma SCr basal mais baixa, uma média de dose diária mais alta e uma maior dose cumulativa de PMB e uma taxa elevada de mortalidade hospitalar por todas as causas. Neste estudo não houve nenhuma diferença significativa na taxa de nefrotoxicidade entre os dois métodos de administração, mas a infusão contínua pode aumentar o risco cumulativo de IRA em pacientes com $IMC > 25 \text{ kg / m}^2$.

Tabela 1. Resumo das informações dos principais estudos selecionados sobre o artigo Nefrotoxicidade associada ao uso da Polimixina B: Revisão sistemática.

Citação	Objectivo (s)	Métodos	Conclusão
Mattos et al, 2019	Avaliar a eficácia e segurança da terapia com PMB.	Estudo prospectivo de 03/2015 a 03/2018, com ≥ 18 anos, terapia ≥ 72 horas.	Seu uso requer monitoramento da função renal ao longo do tratamento, para prevenir um dano renal grave.
Osorio et al, 2013	Determinar a incidência e os fatores de risco associados a nefrotoxicidade em pacientes que fazem terapia com o uso de PMB.	Estudo observacional, analítico, com análise de caso controle; 01/01/11 a 30/06/15 com pacientes adultos e terapia > 48 horas.	Os fatores de risco independentes para nefrotoxicidade foram a dose diária de PMB, dias de internação, presença de infecção hospitalar e drogas vasopressoras. A taxa de nefrotoxicidade é considerável, mas provavelmente é
Rigatto et al, 2015	Avaliar os fatores de risco para IRA em pacientes tratados com PMB, com foco na dose, e determinar o impacto da LRA na mortalidade.	Estudo de coorte prospectivo de 01/02/13 a 31/12/14, pacientes ≥ 18 anos, terapia ≥ 48 horas.	A nefrotoxicidade depende da dose diária total, independentemente do peso do paciente. Maior risco de IRA observado em doses diárias entre 150 e 199 mg. O desenvolvimento de qualquer grau de IRA, aumenta o risco de mortalidade geral.
Nandha et al, 2013	Avaliar a eficácia clínica e nefrotoxicidade juntamente com os fatores de risco para LRA associada à PMB.	Estudo de coorte retrospectivo de 03/2010 a 10/2011, terapia ≥ 3 dias consecutivos, CrCL < 4mg/dl, qualquer idade, sem drogas nefrotóxicas.	A PMB pode ser usada de forma segura e eficaz, desde que não seja usada outras drogas nefrotóxicas.
Bahlis et al, 2015	Avaliar a taxa de nefropatia e fatores de risco, associada ao uso da polimixina B.	Estudo de coorte retrospectivo de 12/2010 a 03/2011, pacientes adultos, terapia ≥ 48 horas.	O uso concomitante de Vancomicina e hipotensão foram fatores de risco independentes de nefropatia. A taxa para prescrição de diálise foi alta (13,7%).

As doses de polimixina B são reduzidas em cenário de insuficiência renal, (MATTOS et al, 2019; KUBIN et al, 2012; PEYKO et al, 2018), normalmente isso acontece por que os médicos ficam hesitantes em dar doses mais altas devido à preocupação com a nefrotoxicidade e a redução da dose em caso de problemas renais é indicado na bula do medicamento, mas no estudo realizado por PEYKO et al. 2018, onde avalia se houve diferença na IRA para pacientes em que as doses de PMB não foram ajustada por via renal em relação as doses que foram ajustadas com base na função renal, a incidência de IRA no sétimo dia de terapia ocorreu em 18,1% (4/22) sem ajuste de dose e 20,0% (4/20) com ajuste de dose, como demonstrado na tabela 2, a dose diária total foi de 120,45 mg para o grupo sem ajuste e 91,00 mg para o grupo com ajuste, em nenhum momento teve dose de ataque, esses resultados são importantes, pois enfatizam que o ajuste da dose de PMB devido a deficiência em problemas renais não altera a incidência de IRA. Outro estudo feito por MANIARA et al. 2018, tinha como objetivo identificar o tempo para insuficiência renal aguda em doses também ajustadas ou não de acordo com a função renal e nesse trabalho a incidência de nefrotoxicidade foi alta no grupo onde as doses foram ajustadas renalmente em comparação com as doses não ajustados renais (21,7% versus 6,5%) e o tempo para IRA definida por RIFLE foi de aproximadamente 61 horas nos dois grupos, após a administração de PMB, ou seja, embora o tempo para IRA seja o mesmo, a incidência de IRA foi significativamente maior no grupo de dose ajustada renalmente, e esse grupo também teve maior incidência de mortalidade (17,4%), que de acordo o estudo possivelmente devido ao maior tempo de permanência no hospital (2 dias) a mais em relação ao outro grupo e isso pode ser atribuído a doses subterapêuticas de ajuste renal. Podemos observar nesses dois trabalhos, que a dose ajustada devido a problemas renais, não influencia na incidência de IRA. De acordo com alguns estudos farmacocinéticos, a depuração da PMB é predominantemente não renal. (SANDRI et al. 2013; ZAVASCK et al. 2008).

Tivemos sete estudos comparando a nefrotoxicidade da polimixina B com outros antibióticos. O estudo de AGGARWAL & DEWAN, 2018 comparou a nefrotoxicidade da colistina com a PMB. A incidência de nefrotoxicidade foi maior no grupo de colistina (39,3%) em comparação com o grupo de PMB (11,8%) (p = 0,001). Se compararmos a incidência de insuficiência renal de acordo com os critérios de RIFLE, foi de (52,4% no grupo de colistina e (19,6%) no grupo de PMB. AKAJAGBOR et al, 2013, em seu trabalho de coorte retrospectivo, fez também a avaliação da incidência de nefrotoxicidade com colistina em comparação com PMB. A nefrotoxicidade foi

desenvolvida em (60,4%) e (41,8%), dos pacientes que receberam colistina e PBM ($p = 0,02$). Outro estudo avaliou os fatores de risco para IRA em uma coorte de pacientes tratados com PMB e CMS (colistimetato de sódio), feito por TUON et al, 2013. A incidência geral de IRA foi de 25,8% (34/132) e especificamente de 20,8% (20/96) em pacientes tratados com PMB e 38,9% (14/36), tratados com CMS. O tempo médio para o desenvolvimento de IRA em pacientes tratados com PMB, foi de 6,5 dias (IQR=5,5-11,5 dias; intervalo de 2 a 21 dias) e CMS, foi de 8 dias (variação =6-12 dias; intervalo de 5 a 14 dias) ($p=0,35$). No estudo de CRASS et al. 2017, que compara a IRA de pacientes em terapia com PMB com FC (fibrose cística) e sem FC, onde 34,5% (10/29) pacientes com FC e 42,9% (21/49) pacientes sem FC tiveram IRA (tabela 2). A incidência de insuficiência renal aguda não foi significativamente menor nos pacientes que tinham FC, esse estudo também fez a comparação da IRA com a terapia com colistina, onde a taxa de LRA com FC foi de (29,8%) e sem FC (50,3%). A toxicidade foi menor com a colistina o paciente tendo FC, mais estudos precisam ser feitos para indicar a causa desse possível efeito nefroprotetor. Já SOARES et al. 2017, investigou a toxicidade renal da PMB e da vancomicina/PMB. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, sendo o grupo I (PMB/vancomicina) e o grupo II apenas PMB. A vancomicina administrada junto com a PMB, de acordo com esse estudo aumenta significativamente o percentual de incidência renal, demonstrando que a combinação dessa terapia têm que ser feita com muita cautela, uma vez que a vancomicina aumenta o risco de IRA. (MENDES et al. 2009; RIGATTO et al, 2015).

MEILING et al. 2020, estudou os dados clínicos de cinco pacientes com insuficiência renal que fizeram terapia com PMB para determinar a dosagem ideal em pacientes chineses com disfunção renal. Os resultados demonstraram que, durante a terapia com PMB, os cinco pacientes tiveram tendências semelhantes na depuração de creatinina e nos 5 pacientes a infecção foi controlada, quatro tinham função renal normal na avaliação de acompanhamento e um paciente permaneceu com doença renal crônica. Esses resultados sugeriram que a dose de 50 mg a cada 12 horas foi eficaz no tratamento de pacientes com insuficiência renal (faixa de peso, 50-75 kg).

Tabela 2 . Características dos estudos que abordam a incidência de LRA induzida pela polimixina B de acordo com os critérios RIFLE. PMB, polimixina B; IV, intravenosa; IRA, insuficiência renal aguda; NR, nenhum resultado; RIFLE, risco, injúria ou lesão, falência ou insuficiência renal, perda da função renal e doença renal em estágio terminal; IQR, intervalo interquartil; SDAR, sem dose ajustada renal; CDAR, com dose ajustada renal; SAD, sem ajuste de dose; CAD, com ajuste de dose.

Autor	País	Medicamento	Tempo de Exposição	Amostra	Nefrotoxicidade Baseada nos critérios RIFLE					
					IRA	R	I	F	L	E
Aggaward and Dewan, 2018	Índia	PMB (> 72 h IV)	7 (IQR, 7-9)	51	10	4	4	2	0	0
		Colistina (> 72 H IV)	7(IQR, 5-7)	61	32	8	13	11	0	0
Akajagbor et al, 2013	EUA	PMB (≥ 72 h IV)	12.5 (IQR, 11,9)	67	28	9	13	5	0	0
		Colistina (≥ 72 h IV)	11.7 (IQR, 11,4)	106	64	17	20	19	0	7
Abboud et al, 2017	Brasil	PMB/OUTROS NR	44	11						
		PMB/AMINOGLICOSÍDEOS NR	25	19	26	20	0	0	0	6
Bahlis et al, 2015	Brasil	PMB (> 48 h IV)	NR	143	72	9	38	23	2	0
Crass et al, 2017	EUA	Com FC: PMB (≥ 48 h IV)	8 (IQR, 5-21)	29	10	7	3	0	0	0
		Sem FC: PMB (≥ 48 h IV)	5 (IQR, 4-10)	49	21	14	6	1	0	0
Dubrovskaya et al, 2015	EUA	PMB (≥ 72 h IV)	11.7 ± 7.7	192	88	37	23	28	0	0
Gomes et al, 2018	Brasil	NR	NR	234	98	45	24	29	0	0
John et al, 2017	Brasil	PMB (≥ 48h IV)	8 (IQR, 5-12)	115	54	15	14	25	0	0
Okoduwa et al, 2018	EUA	PMB 01x/dia (≥ 48 h IV)	9 (IQR, 6-13)	100	47	18	17	12	0	0
		PMB 02x/dia (≥ 48 h IV)		100	17	6	5	6	0	0
Kubin et al, 2012	EUA	PMB (≥ 72 h IV)	12 (IQR, 7-17)	73	44	20	12	12	0	0
Peyko et al, 2018	EUA	PMB SAD (≥ 72 h IV)	10,4 ± 6,51	22	4	NR	NR	NR	NR	NR
		PMB CAD (≥ 72 h IV)	7,9 ± 3,32	20	4	NR	NR	NR	NR	NR
Rigatto et al, 2015	Brasil	PMB (≥ 48 h IV)	(IQR, 2-45)	410	189	92	45	52	0	0
Rigatto et al, 2016	Brasil	PMB (≥ 48 h IV)	10 (IQR, 7-14)	410	189	92	45	52	0	0
		Colistina (≥ 48 h IV)	13 (IQR, 10-15)	81	60	20	9	31	0	0
Maniara et al, 2018	EUA	PMB SDAR (≥ 1 dose IV)		31	2	2	0	0	0	0
		PMB CDAR (≥ 1 dose IV)		23	5	1	4	0	0	0
Nandha et al, 2013	Índia	PMB (≥72 h IV)	(7,4± 4,94)	32	6	5	1	0	0	0

Soares et al, 2016	Brasil	PMB (≥ 72 h IV)	14 ± 7	56	16	6	5	5	0	0
		PMB/VANCOMICIN A (≥ 72 h IV)	15 ± 6	59	37	20	6	6	11	0
Zeng et al, 2021		PMB 3° dia de tratamento (≥ 48 h IV)	3	100	24	18	4	2	0	0
		PMB 7° dia de tratamento (≥ 48 h IV)	7	79	25	21	3	1	0	0

As taxas de nefrotoxicidade e a eficácia clínica na terapia com PMB também foi estudada em pacientes transplantados de órgãos sólidos por MOSTARDEIRO et al. 2013. Com uma amostra de 90 pacientes tratados com PMB, sendo usada por uma média de 16,6 dias (variação = 3-46), as doses médias foram de 922.282 e 1.000.000 UI / dia. Trinta pacientes (32,6%), desenvolveram nefrotoxicidade e o tempo médio para o desenvolvimento da disfunção renal foi de 1 dias (variação = 3-24). As taxas de nefrotoxicidade foram de 25%, 30% e 51% nos dias 9, 16 e 29. Este estudo reforça a hipótese de que o tempo de tratamento e o uso cumulativo de polimixina estão relacionados à disfunção renal nos transplantes de órgãos sólidos.

Um paciente quando vai iniciar a terapia com polimixina B, já está em um estado clínico debilitado e alguns fatores de risco podem levar o paciente a desenvolver uma LRA, juntamente com a administração de PMB. Os estudos indicam alguns riscos independentes para IRA, onde se torna importante o conhecimento desses fatores para se ter uma terapia com PMB com segurança e eficácia. Fatores como: IMC > 25 kg / m² (KUBIN et al, 2013); administração da PMB por infusão contínua pode resultar em um maior risco em pacientes com IMC > 25 kg / m² (AIVARADO et al, 2019); excesso de peso e com sobrecarga de volume, podem de fato ser um risco aumentado para a progressão de insuficiência renal e essa característica faz com que recomendações de dose sejam baseadas no peso corporal total. Outro fator que têm que ser levado em consideração são as subjacentes comorbidades prováveis nos pacientes que desenvolveram infecções, nos estudos revisados essas comorbidades foram fatores de risco independentemente para a insuficiência renal, como a hipertensão arterial sistêmica, doença cardiovascular, diabetes mellitus, níveis de creatinina, idade, admissão na unidade de Terapia Intensiva, uso concomitante da PMB com outras drogas consideradas nefrotóxicas, como a vancomicina e aminoglicosídeos. Devido ao quantitativo de interferências ao se analisar a verdadeira incidência de nefrotoxicidade causada pela terapia com a PMB, os resultados devem ser mais baixos do que os explanados.

4 CONCLUSÃO

Com a prevalência crescente de bactérias Gram-negativas cada vez mais resistentes a múltiplos fármacos, a polimixina B será cada vez mais usada na terapia antimicrobiana. Essa revisão sistemática enfatizou que a nefrotoxicidade em pacientes tratados com polimixina B é um efeito adverso constante e que acomete uma grande porcentagem dos pacientes, compreender a relação temporal e as variáveis para o desenvolvimento da lesão renal aguda associada a terapia com a PMB é vital para otimizar os resultados clínicos e minimizar a nefrotoxicidade.

Devido a algumas limitações em cada estudo, se faz necessário outros estudos acerca da nefrotoxicidade da PMB, com menos interferência possível de variáveis, para a confirmação e conhecimento da administração da PMB, maximizando assim o efeito clínico e minimizando a nefrotoxicidade.

REFERÊNCIAS

1. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clin Infect Dis.* 2013;57(4):524-531. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/57/4/524/349286>> Acesso em: 07/09/2020.
2. Mendes CA, Cordeiro JA, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B use. *Ann Pharmacother.* 2009;43:1948–1955. 10.1345/aph.1M277 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]. Disponível em: <https://scihub.se/https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1M277?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed> Acesso em: 07/09/2020.
3. Tavares, Walter Antibióticos e quimioterápicos para o clínico/Walter Tavares. – 3. ed. rev. e atual. -- São Paulo: Editora Atheneu, 2014. Bibliografia. 1. Antibióticos 2. Clínica médica 3. Quimioterápicos anti-infecciosos I. Título. Disponível em: <<https://www.passeidireto.com/arquivo/88083718/antibioticos-e-quimioterapicos-para-o-clinico-3-edicao-walter-tavares>> Acesso em : 07/09/2020.
4. LI, J.; RAYNER, C.R; NATION, R.L.; OWEN, R.J.; SPELMAN, D.; TAM, K.E.; LIOLIOS, L. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2006; 50: 2946-50. Disponível em: <<https://aac.asm.org/content/50/9/2946.long>> Acesso em: 14/09/2020.
5. Falagas ME, Kasiakou SK: Toxicity of Polymyxins: a Systematic Review of the Evidence from Old and Recent Studies. *Critical Care.* 2006; 10(1):R27 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550802/>> Acesso em: 21/09/2020.
6. ZAVASCKI, A.P.; GOLDANI, L.Z.; NATION, R.L. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *Journal Antimicrobials Chemother.* 2007; 60: 1206 – 15. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article/60/6/1206/820740>> Acesso em: 21/09/2020.
7. 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,* 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27876274/>> Acesso em: 21/09/2020.
8. 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. Disponível em: <<https://scihub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857916302369?via%3Dihub>> Acesso em: 28/09/2020.
9. Polymyxin B for injection. [Bula]. Estados Unidos: X-Gen Pharmaceuticals Inc. May 2005. > Acesso em: 05/10/2020.

10. ZAVASCKI, A.P.; GOLDANI, L.Z.; CAO, G.; SUPERTI, S.V.; LUTZ, L.; BARTH, A.L.; RAMOS, F.; BONIATTI, M.M.; NATIO, R.L.; LI, J. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47: 1298-304. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/47/10/1298/448985>> Acesso em:12/10/2020.
11. Mendes CAC, Burdman EA. Polymyxins – A Review focusing on their nephrotoxicity. *Rer Assoc Med Bras*. 2009; 55 (6):752-759. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302009000600023&lng=en&nrm=iso&tlng=en> Acesso em:12/10/2020.
12. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(7):1275-83 Disponível em: <<https://cjasn.asnjournals.org/content/4/7/1275.long>> Acesso em:19/10/2020.
13. PRICE, D.J.; GRAHAM, D.I. Effects of large doses of colistin sulphomethate sodium on renal function. *British Medical Journal*. 1970; 4: 525-7 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1820005/pdf/brmedj02164-0033.pdf>> Acesso em:19/10/2020.
14. Polymyxin-B and vancomycin-associated acute kidney injury in critically ill patients. Soares DS, Reis ADF, Silva Junior GBD, Leite TT, Parente Filho SLA, Rocha CVO, Daher EF. *Pathog Glob Health*. 2017 May;111(3):137-142. doi: 10.1080/20477724.2017.1309338. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28353411. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445639/>> Acesso em:02/11/2020.
15. Incidence of Acute Kidney Injury in Intermittent Versus Continuous Infusion of Polymyxin B in Hospitalized Patients. Alvarado Reyes Y, Cruz R, Gonzalez J, Perez Y, Wolowich WR. *Ann Pharmacother*. 2019 Sep;53(9):886-893. doi: 10.1177/1060028019841898. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30971094. Disponível em: <https://scihub.se/https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028019841898?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed> Acesso em:09/11/2020.
16. Impact of polymyxin-B-associated acute kidney injury in 1-year mortality and renal function recovery. Gomes EC, Falci DR, Bergo P, Zavascki AP, Rigatto MH. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Jul;52(1):86-89. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.02.016. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29501603. Disponível em: <<https://scihub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857918300542?via%3Dihub>> Acesso em:09/11/2020.
17. A Comparison of Adjusted Versus Unadjusted Doses of Polymyxin B Based on Renal Function and Incidence of Acute Kidney Injury. Peyko V, Cohen H.J. *Pharm Pract*. 2020 Jun;33(3):255-261. doi: 10.1177/0897190018798881. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30189762. Disponível em: <https://scihub.se/https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190018798881?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed> Acesso em:09/11/2020.

18. [Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B experience from 139 cases at a tertiary university hospital in Colombia]. Osorio J, Barreto J, Samboni CF, Cándelo LA, Álvarez LC, Benavidez S, Téllez RP, Santofimio D, Ramos JA, Gómez CA. *Rev Chilena Infectol.* 2017 Feb;34(1):7-13. doi: 10.4067/S0716-10182017000100001. PMID: 28394975. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000100001&lng=en&nrm=iso&tlng=en> Acesso em:16/11/2020.
19. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. Kubin CJ, Ellman TM, Phadke V, Haynes LJ, Calfee DP, Yin MT. *J Infect.* 2012 Jul;65(1):80-7. doi: 10.1016/j.jinf.2012.01.015. Epub 2012 Feb 2. PMID: 22326553. Disponível em: <[https://sci-hub.se/https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(12\)00030-8/fulltext](https://sci-hub.se/https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(12)00030-8/fulltext)> Acesso em:16/11/2020.
20. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. Rigatto MH, Behle TF, Falci DR, Freitas T, Lopes NT, Nunes M, Costa LW, Zavascki AP. *J Antimicrob Chemother.* 2015 May;70(5):1552-7. doi: 10.1093/jac/dku561. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25604744. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article/70/5/1552/690919>> Acesso em:16/11/2020.
21. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. Tuon FF, Rigatto MH, Lopes CK, Kamei LK, Rocha JL, Zavascki AP. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 Apr;43(4):349-52. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.12.002. Epub 2013 Dec 15. PMID: 24439066. Disponível em: <<https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857913003919?via%3Dihub>> Acesso em:23/11/2020.
22. To study the clinical efficacy and nephrotoxicity along with the risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B. Nandha R, Sekhri K, Mandal AK. *Indian J Crit Care Med.* 2013 Sep;17(5):283-7. doi: 10.4103/0972-5229.120319. PMID: 24339639. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841490/>> Acesso em:23/11/2020.
23. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B at a Tertiary Care Medical Center. Bahlis LF, Diogo LP, Lemons D, Klaus D. *J Bras Nefrol.* 2015 Oct-Dec;37(4):446-50. doi: 10.5935/0101-2800.20150071. PMID: 26648493. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002015000400446&lng=en&nrm=iso&tlng=en> Acesso em:23/11/2020.
24. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, Charurat ME, Gilliam BL. *Clin Infect Dis.* 2013 Nov;57(9):1300-3. doi: 10.1093/cid/cit453. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23840000. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/57/9/1300/487131>> Acesso em:30/11/2020.

25. Evere Infusion-Related Adverse Events and Renal Failure in Patients Receiving HighDose Intravenous Polymyxin B. John JF, Falci DR, Rigatto MH, Oliveira RD, Kremer TG, Zavascki AP. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Dec 21;62(1):e01617-17. doi: 10.1128/AAC.01617-17. Print 2018 Jan. PMID: 29038262. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5740322/> > Acesso em: 30/11/2020.
26. Comparison of nephrotoxicity of Colistin with Polymyxin B administered in currently recommended doses: a prospective study. Aggarwal R, Dewan A. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2018 Mar 23;17(1):15. doi: 10.1186/s12941-018-0262-0. PMID: 29571295. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5865377/> > Acesso em: 30/11/2020.
27. Nephrotoxicity in Patients with or without Cystic Fibrosis Treated with Polymyxin B Compared to Colistin. Crass RL, Rutter WC, Burgess DR, Martin CA, Burgess DS. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Mar 24;61(4):e02329-16. doi: 10.1128/AAC.02329-16. Print 2017 Apr. PMID: 28167560. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5365730/> > Acesso em: 18/02/2021.
28. Risk of Nephrotoxicity Associated With Nonrenally Adjusted Intravenous Polymyxin B Compared to Traditional Dosing. Maniara BP, Healy LE, Doan TL. *J Pharm Pract.* 2020 Jun;33(3):287-292. doi: 10.1177/0897190018799261. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30253682. Disponível em: < https://scihub.se/https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190018799261?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed > Acesso em: 18/02/2021.
29. Effect of polymyxin B-containing regimens on renal function for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae mediastinitis. Abboud CS, Rao GG, Souza EE, Zavascki AP, Kiffer C. *Braz J Infect Dis.* 2018 JanFeb;22(1):51-54. doi: 10.1016/j.bjid.2017.10.006. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29182906. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867017307092?via%3Dihub> > Acesso em: 18/02/2021.
30. Nephrotoxicity Associated with Intravenous Polymyxin B Once- versus Twice-Daily Dosing Regimen. Okoduwa A, Ahmed N, Guo Y, Scipione MR, Papadopoulos J, Eiras DP, Dubrovskaya Y. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Jul 27;62(8):e00025-18. doi: 10.1128/AAC.00025-18. Print 2018 Aug. PMID: 2984403. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6105789/> > Acesso em: 25/02/2021.
31. Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV, Levin AS, Carrilho CM, Tanita MT, Tuon FF, Cardoso DE, Lopes NT, Falci DR, Zavascki AP. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Mar 25;60(4):2443-9. doi: 10.1128/AAC.02634-15. Print 2016 Apr. PMID: 26856846. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808237/> > Acesso em: 25/02/2021.
32. Polymyxin B clinical outcomes: A prospective study of patients undergoing intravenous treatment. Mattos KPH, Gouvêa IR, Quintanilha JCF, Cursino MA,

Vasconcelos PENS, Moriel P.J Clin Pharm Ther. 2019 Jun;44(3):415-419. doi: 10.1111/jcpt.12801. Epub 2019 Jan 21.PMID: 30666679. Disponível em:< <https://sci-hub.se/https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpt.12801> > Acesso em:25/02/2021.

33. Effectiveness and Nephrotoxicity of Intravenous Polymyxin B in Chinese Patients With MDR and XDR Nosocomial Pneumonia. Zeng H, Zeng Z, Kong X, Zhang H, Chen P, Luo H, Chen Y.Front Pharmacol. 2021 Feb 5;11:579069. doi: 10.3389/fphar.2020.579069. eCollection 2020.PMID: 33613276. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7892461/> > Acesso em:04/03/2021.

34. Risk factors for nephrotoxicity onset associated with polymyxin B therapy. Dubrovskaya Y, Prasad N, Lee Y, Esaian D, Figueroa DA, Tam VH.J Antimicrob Chemother. 2015;70(6):1903-7. doi: 10.1093/jac/dkv014. Epub 2015 Feb 3.PMID: 25652747. Disponível em:< <https://academic.oup.com/jac/article/70/6/1903/728513> > Acesso em:04/03/2021.

35. Use of polymyxin B in patients with renal impairment: A retrospective examination of 5 cases. Yu M, Zou Q, Wang H, Zheng S, Xu J, Deng X, Liu C, Zhao S, He X, Wu Q.Exp Ther Med. 2020 Nov;20(5):89. doi: 10.3892/etm.2020.9217. Epub 2020 Sep 11.PMID: 32973938. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7506961/> > Acesso em:04/03/2021.

36. Nephrotoxicity and efficacy assessment of polymyxin use in 92 transplant patients. Mostardeiro MM, Pereira CA, Marra AR, Pestana JO, Camargo LF.Antimicrob Agents Chemother. 2013 Mar;57(3):1442-6. doi: 10.1128/AAC.01329-12. Epub 2013 Jan 7.PMID: 23295926. Disponível em:< <https://aac.asm.org/content/57/3/1442.long> > Acesso em:11/03/2021.