

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
INSTITUTO DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

Regina Mezzomo

A NEFROTOXICIDADE DA POLIMIXINA B

Passo Fundo

2022

Regina Mezzomo

A NEFROTOXICIDADE DA POLIMIXINA B

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia do Instituto da Saúde da Universidade de Passo Fundo, como requisito parcial da obtenção do título de Farmacêutico, sob orientação da Profa. Dra. Luciana Grazziotin Rossato Grandó.

Passo Fundo

2022

A NEFROTOXICIDADE DA POLIMIXINA B

Regina Mezzomo

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 12 de dezembro de 2022

BANCA EXAMINADORA

Professora Dra. Luciana Grazziotin Rossato Grandó
(Orientadora)

Professora Ma. Jessica Nardi

Professora Dra. Siomara Regina Hahn

Passo Fundo

2022

RESUMO

A polimixina B faz parte de uma antiga classe de antimicrobianos utilizados para combater infecções originadas de bactérias gram-negativas multirresistentes. Apesar de ser uma ótima opção de tratamento, possui perfil citotóxico que acomete as células renais, sendo a nefrotoxicidade um dos eventos adversos mais limitantes em função da dose e do agravamento do quadro clínico de pacientes afetados, desencadeando lesão renal aguda na grande maioria dos casos. Nesse contexto, foi realizada uma revisão integrativa, com o objetivo de avaliar a literatura científica sobre a nefrotoxicidade da polimixina B e as consequências ocasionadas aos indivíduos que são acometidos pelo dano renal após o uso do antibiótico. Os artigos científicos foram selecionados na base de dados PUBMED, utilizando “Polymyxin B AND nephrotoxicity”, como descritores e com abrangência temporal de 5 anos. A partir da revisão, constatou-se que a lesão renal aguda induzida pela nefrotoxicidade da polimixina B gera impacto significativo nos pacientes adultos ou pediátricos, como maior tempo de hospitalização, consequências a longo prazo e maior risco de mortalidade. A suspensão do antimicrobiano demonstrou ser a opção mais eficaz para manejar dano renal, mas, de fato, a melhor forma de preservar a integridade da função renal é evitar eventos tóxicos por meio de acompanhamento, assistência rigorosa aos indivíduos e não utilização da polimixina B concomitante a outros agentes nefrotóxicos durante esse período. Em pacientes pediátricos, a incidência de nefrotoxicidade é alta e por isso o tratamento com polimixina B deve ser uma opção em últimos casos com monitoramento intenso.

Palavras-chaves: Polimixina B. Lesão renal. Manejo. Nefrotoxicidade.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	METODOLOGIA.....	9
3	NEFROTOXICIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS.....	9
4	POLIMIXINA B EM PACIENTES PEDIÁTRICOS.....	12
5	MANEJO CLÍNICO DO TRATAMENTO E NEFROTOXICIDADE	14
6	CONCLUSÃO.....	16
	REFERÊNCIAS.....	18
	ANEXO 1 – NORMAS DA REVISTA	22

Trabalho redigido na forma de artigo científico, segundo as normas estabelecidas pela revista *Journal of Medical and Biological Sciences* (Anexo 1).

1 INTRODUÇÃO

A polimixina B faz parte de uma antiga classe de antibióticos composta por cinco substâncias semelhantes denominadas de polimixinas A, B, C, D e E (colistina) ¹. Essas substâncias foram desenvolvidas em 1947 e inseridas na medicina para uso clínico em 1950, porém, com a alta incidência de efeitos adversos, sobretudo por sua nefrotoxicidade, caíram em desuso nos anos de 1970 ². Assim, somente as polimixinas B e E são aplicadas clinicamente, devido à toxicidade exacerbada das demais ³.

O uso clínico das polimixinas é voltado ao tratamento de infecções originárias de bactérias gram-negativas extensivamente resistentes, sendo essencialmente administradas pela via intravenosa em quadros graves. Existem outras vias de administração, como intratecal, tópica ou aerossolizada, porém a de maior alcance e mais aplicada é a endovenosa ^{4,5}. O aumento de cepas multirresistentes e o número reduzido de novos antimicrobianos provocou o ressurgimento do interesse neste fármaco. Sendo assim, a polimixina passou por reavaliações e, conseqüentemente, retornou a ser uma opção de tratamento para infecções graves, mesmo com a limitação de dados em relação à segurança e à eficácia da classe. Atualmente, a polimixina B é considerada como um medicamento de último recurso terapêutico ^{2,6,7}. Seu uso é mais restrito que a colistina e, devido a isso, ela está disponível para aplicação clínica somente em alguns países, como Brasil, Singapura, Estados Unidos da América, Malásia e algumas regiões da Índia ⁴.

Por ser um peptídeo antimicrobiano (AMPs), o alvo da polimixina é direcionado a nível de membrana. Mais especificamente, por ser um peptídeo pentabásico, possui afinidade por lipopolissacarídeos que estão presentes em grande quantidade na membrana externa de bactérias gram-negativas ^{8,9}. Sabe-se que esse antimicrobiano possui a habilidade de irromper a membrana da célula através de uma interação eletrostática, ocasionando a permeabilização do microrganismo; entretanto, a forma como acontece a interação e o rompimento da membrana citoplasmática permanece incerta. Nessa perspectiva, foram propostas várias hipóteses sobre a atividade do fármaco contra as bactérias. É considerado que a via de lise de membrana é o mecanismo primário e um dos mais importantes em relação à atividade das polimixinas ^{10,11}.

Esse medicamento é administrado em sua forma ativa, como sulfato de polimixina. Em relação a dose, devemos considerar 10.000 unidades internacionais em um miligrama. Sua meia-vida corresponde de 9 a 11,5 horas e a concentração sérica

máxima média, em um estado de equilíbrio, deve variar de 2 a 14 mcg/mL. A recomendação em relação ao regime de dosagem é de 2,5 a 3 mg/kg/dia dividido em duas doses ^{5,12}.

Sabe-se que as polimixinas possuem perfil citotóxico devido a sua interação com a células tubulares dos rins, sendo a nefrotoxicidade o evento adverso mais abrangente e frequente nesta classe de antimicrobianos. A toxicidade da polimixina é expressa pelo acúmulo do medicamento nos túbulos proximais dos rins, o que gera o rompimento e necrose das células renais, resultando em diminuição da função e dano ao órgão ^{14,15}. O grande problema relacionado a esse evento é que o mesmo se trata de um fator dose dependente, ou seja, a terapia escolhida pode ter influência sobre o desenvolvimento de toxicidade pelo fármaco e, conseqüentemente, piora do quadro clínico de pacientes ¹³. Nesse contexto, a lesão renal aguda se faz presente na maioria dos casos e frequentemente é reversível ¹².

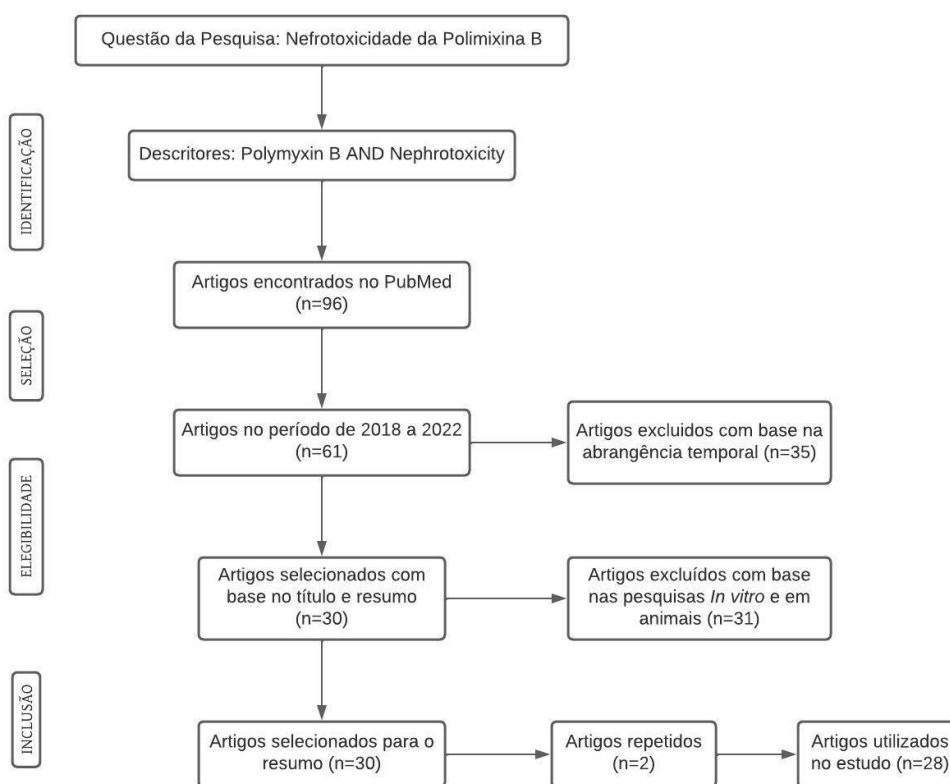
A lesão renal aguda se trata de uma complicação clínica observada principalmente em pacientes críticos e hospitalizados, sendo definida por alterações tubulares e vasculares que se manifestam através de liberação de proteínas e que podem ser medidas no plasma e urina. Essa condição fundamenta-se na perda brusca da função renal, critérios de risco, dano, falha, perda, e lesão renal aguda ^{16,17}. Nesse contexto sabe-se que essa lesão aguda pode evoluir para a doença renal crônica, que é definida pelo dano renal e taxa de filtração glomerular menor que 60 mL/ min/1,73 m², por um tempo superior a três meses. Essas alterações são identificadas e baseadas a partir de diretrizes clínicas, como Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), Acute Kidney Injury Network (AKIN) e Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage (RIFLE) ^{18,19}.

Nessa perspectiva, considerando o perfil toxicológico deste fármaco, o objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre a nefrotoxicidade da polimixina B.

2 METODOLOGIA

Os artigos científicos foram selecionados por meio de um levantamento na base de dados PUBMED, utilizando “Polymyxin B AND nephrotoxicity” como descritores. A abrangência temporal foi de 5 ano, com período que se estende aos anos de 2018 a 2022, e a seleção foi realizada a partir de artigos disponíveis gratuitamente e que possuíssem concordância com o tema (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma da Seleção de Artigos Científico



Fonte: o autor, 2022

3 NEFROTOXICIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS

Os pacientes submetidos ao tratamento com polimixina B geralmente possuem quadro clínico grave, acompanhado de comorbidades que intensificam as chances de desencadear uma lesão renal aguda pela atividade nefrotóxica do fármaco ¹⁵. A

melhoria na utilização de antimicrobianos em pacientes críticos é complexa e se torna desafiadora, uma vez que o perfil clínico desses indivíduos pode ter influência sobre os parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos ²⁰. Para pacientes gravemente doentes, o dano renal desencadeado pela nefrotoxicidade gera maior preocupação em relação ao prognóstico devido ao comprometimento sistêmico pela influência e importância que os rins possuem sobre o corpo ¹⁴. O quadro 1 sumariza artigos que procuram identificar meios de otimizar e diminuir a incidência da nefrotoxicidade nos pacientes graves.

Quadro 1: Nefrotoxicidade da polimixina B

Referência	Metodologia	Conclusão
21	Estudo de coorte realizado em hospital universitário terciário para analisar todos os registros de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar ou pneumonia ocasionada por bactérias gram-negativas extensivamente ou multirresistentes, que receberam polimixina B intravenosa por mais de 48 horas para verificar a eficácia e nefrotoxicidade nesses indivíduos.	A administração de polimixina B para tratamento de pneumonia oriunda de patógenos gram-negativos extensivamente ou multirresistentes se mostrou eficaz. A nefrotoxicidade precoce demonstrou ser um fator de risco para desenvolvimento da toxicidade tardia.
18	Estudo incluiu 235 pacientes adultos transplantados renais que receberam polimixina B intravenosa por mais de 72 horas com o intuito de avaliar a eficácia do tratamento, mortalidade hospitalar e nefrotoxicidade.	O tratamento com doses baixas de polimixina B pode atingir boa eficácia e diminuir as chances de desenvolvimento de nefrotoxicidade pelo uso do medicamento. Deve-se levar em consideração a gravidade da infecção apresentada pelo paciente e evitar o uso concomitante com outros fármacos nefrotóxicos.
16	Foram analisados 62 pacientes com pneumonia nosocomial que estiveram em vigência de polimixina B por mais de 48 horas em uma unidade de terapia intensiva, com o intuito de identificar a importância do monitoramento de drogas terapêuticas. Análises foram feitas para avaliar a existência de variáveis interligadas a eficácia e nefrotoxicidade.	O monitoramento terapêutico demonstrou grande relevância e se torna uma intervenção importante para obtenção de resultados eficazes quanto ao tratamento. Além disso, o uso concomitante com diuréticos de alça e a insuficiência renal foram relacionados com fator de risco para nefrotoxicidade.

14	<p>Pacientes críticos com confirmação ou suspeita de infecções por bactérias gram-negativas multirresistentes que receberam injeção intravenosa de sulfato de polimixina B. O intuito foi monitorar as concentrações plasmáticas de polimixina B1 total e livre para descobrir se pode influenciar no desenvolvimento de nefrotoxicidade.</p>	<p>O estudo identificou que a concentração máxima da porção de polimixina B1 pode aumentar a probabilidade de lesão renal aguda induzida pelo medicamento. Para manejo em pacientes críticos o acompanhamento precoce de drogas terapêuticas de polimixina deve ser considerado. Para a previsão de possível lesão renal aguda é sugestivo a comparação entre concentração mínima de porção B e máxima de B e B1.</p>
19	<p>Estudo observacional em 26 pacientes adultos com índice de massa corporal ≥ 30 e que receberam polimixina B intravenosa por mais de três dias para descrever a farmacocinética nesses indivíduos. O medicamento foi administrado empiricamente em todos os pacientes com dose de ataque, sendo que o tratamento e seus critérios foram determinados por suas equipes médicas. As amostras de sangue foram coletadas no dia 04 de tratamento, centrifugadas e armazenadas a -80° até a análise de concentração de porções de polimixina B1 e B2 e farmacocinética populacional.</p>	<p>Os regimes de peso corporal ideal, ajustado e de água corporal total não demonstraram efeitos sobre os parâmetros farmacocinéticos. Para pessoas obesas, regimes baseados em peso corporal ajustado e com dose menor que 250 mg seria a melhor opção para melhor eficácia terapêutica e redução de nefrotoxicidade.</p>
20	<p>Dados clínicos foram reunidos de seis pacientes portadores de insuficiência renal que receberam polimixina B em Unidade de Tratamento Intensivo, com o intuito de oferecer a dose ideal para esses indivíduos em específico.</p>	<p>Dentre os pacientes analisados, cinco responderam bem ao tratamento obtendo controle da infecção, demonstrando que uma dose diária de 100 mg de polimixina B foi eficaz. Apesar disso, essa dose é baixa quando comparada a recomendada podendo ser um fator de risco aos pacientes. Quatro pacientes apresentaram deterioração renal em diferentes intensidades durante o uso da polimixina B,</p>

		fator que pode estar relacionado a dose administrada. Esse dano se mostrou reversível após suspensão do antimicrobiano. Os dados adquiridos sugerem que a toxicidade do fármaco deve ser o foco de estudos futuros.
21	A função renal de pacientes com infecções graves tratados com polimixina B intravenosa foi analisada e acompanhada durante e após término do tratamento, com o intuito de avaliar os fatores de risco para desenvolvimento de nefrotoxicidade pelo medicamento. A incidência de nefrotoxicidade foi avaliada de acordo com os critérios de RIFLE e as análises estatísticas foram realizadas no software IBM SPSS 24.0.	A partir do estudo realizado, conclui-se que choque séptico, coadministração de polimixina B com diuréticos de alça e vancomicina, além da idade avançada, são fatores de risco para desenvolvimento de lesão renal aguda induzida pelo antibiótico.

4 POLIMIXINA B EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

As polimixinas possuem contribuição importante para o manejo de infecções graves ocasionadas por bactérias gram-negativas multirresistentes, porém quando estas estão relacionadas a pacientes pediátricos, a conduta em relação ao tratamento com esses antibióticos se torna mais complexa. A escassez de estudos relacionados a administração, complicações e eventos adversos desencadeados pelo medicamento justificam a dificuldade em implantar a terapêutica em crianças, além de que a falta de informações pode acabar gerando fracasso da terapia e, por consequência, piora do quadro clínico dos pacientes ²⁴. Vale lembrar que a bula do medicamento não possui dados conclusivos sobre métodos de utilização e indicação direcionado a pacientes juvenis, provocando insegurança e receio no momento da administração ²².

O estudo realizado em crianças chinesas buscou avaliar a eficácia e a nefrotoxicidade da polimixina B intravenosa durante o tratamento de infecções originárias de bactérias resistentes a carbapenêmicos, cujos microrganismos estão sendo frequentemente identificados no cotidiano hospitalar. Os pacientes selecionados possuíam, em média, 10 anos de idade e deveriam ter cultura positiva para bacilos gram-

negativos resistentes, alta suspeita de colonização pela bactéria e/ou apresentar neutropenia febril. A maior parte dos participantes demonstrou melhora do quadro clínico e microbiológico com a aplicação da polimixina B concomitante a outros antimicrobianos. A partir de uma comparação com outras pesquisas, contudo, foi identificado que doses mais altas do antibiótico administradas em crianças aumentaram a pré-disposição do paciente em desenvolver lesão renal aguda devido a sua nefrotoxicidade²²; todavia, a incidência de nefrotoxicidade e lesão renal aguda é menor em crianças quando comparada a adultos²².

Com relação ao ajuste de dose em pacientes com lesão renal aguda, apesar de ser recomendado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), diretrizes atuais sugerem que não é regra o ajuste, uma vez que a polimixina B é metabolizada principalmente por vias não renais. A dose de ataque não expressou maior risco de lesão renal aguda, mas, também, não teve a eficácia clínica requerida, sendo necessários estudos maiores que evidenciem com clareza tal dado. Um dos fatores de risco para o desenvolvimento da lesão observada nessa análise é a utilização concomitante de glicocorticoides ao antimicrobiano em questão, tendo como prioridade o acompanhamento da função renal de indivíduos com esse tipo de tratamento²².

Outro estudo, realizado em uma clínica localizada na Colômbia, teve seu foco voltado a indivíduos menores de 18 anos com suspeita ou cultura positiva para bactéria resistente a carbapenêmicos e que estivessem em tratamento com polimixina B ou colistina por pelo menos 72 horas, com o intuito de buscar evidências mais concretas sobre a eficiência do medicamento em indivíduos dessa faixa etária. Foram analisados 40 pacientes, dentre eles 34 que utilizaram a polimixina B concomitante a outros antimicrobianos com o mesmo alvo de ação, sendo as doses correspondentes a 25.000 Ui/kg/dia (24). A eficácia foi alcançada em 70% dos indivíduos, porém quase metade dos pacientes foram acometidos por algum evento adverso no decorrer das administrações, sobretudo nefrotoxicidade. A taxa da toxicidade sobre o tecido renal obtida foi maior quando comparada a outros estudos, podendo estar relacionada ao uso simultâneo da polimixina B a outros fármacos tóxicos ou ao uso prolongado de outros antibióticos devido as condições clínicas desses pacientes. Além disso, foi associado que o aumento da idade é inversamente proporcional às chances de obter sucesso no tratamento²⁰.

Ambos os estudos apresentaram limitações e sua quantidade de pacientes analisados foram baixas, mas o levantamento de dados foi significativo nos dois. Mesmo com a boa taxa de sucesso terapêutico obtido nas análises, houve uma grande parcela de pacientes que não obtiveram resposta ao tratamento, além da maioria ter apresentado eventos indesejados durante o período. A nefrotoxicidade foi o efeito adverso mais expresso nos dois estudos, fato determinante para um monitoramento minucioso a esses pacientes. Sendo assim, a polimixina B deve ser administrada em crianças apenas quando não houver mais opções para seu tratamento clínico. Preferencialmente, sempre devem ser ofertados medicamentos com menor risco de eventos indesejados que podem intensificar uma piora no quadro clínico dos pacientes, sejam eles relacionados a infecção ou não ^{20,22}.

5 MANEJO CLÍNICO DO TRATAMENTO E NEFROTOXICIDADE

A lesão renal aguda é o evento adverso mais comum entre as polimixinas, estando diretamente ligada a um pior prognóstico e maior mortalidade. A classe possui uma janela terapêutica muito estreita, com faixa entre as concentrações plasmáticas ideais e tóxicas muito próximas. Isso significa que existe uma sobreposição entre o dano renal e as concentrações efetivas para o efeito microbiano, tornando este um dos eventos adversos mais limitantes em função da dose da polimixina B ^{13,15,23}. Vale ressaltar que a lesão renal induzida desempenha um fator importante para os hospitais, devido ao aumento do tempo de hospitalização que gera gastos adicionais, atingindo a parte econômica destes estabelecimentos de saúde ²⁸.

Os estudos atuais procuram encontrar meios para reduzir os eventos de nefrotoxicidade pelo antimicrobiano, porém sabe-se que seu manejo é complexo e envolve vários agentes que implicam diretamente no tratamento, como o estado clínico do paciente, doses e fatores de risco que podem estar presentes ¹⁴.

Alguns fatores de risco associados ao tratamento podem ser modificados ou não, a depender da origem do problema ¹⁴. Análises feitas demonstram que idade avançada, índice de massa corporal, níveis elevados de creatinina basal, choque séptico, hipertensão, dose escolhida, uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, vasopressores, diuréticos de

alça e glicopeptídeos podem intensificar a característica tóxica da classe de polimixinas^{14,15,21,25,26}.

A dose prescrita pelo médico responsável vai implicar diretamente na resposta do indivíduo ao tratamento, pois a polimixina B é um medicamento que depende das concentrações plasmáticas ideais para ser efetivo. Nesse contexto, entende-se que doses baixas podem levar ao fracasso terapêutico e à consequente resistência bacteriana; por outro lado, doses altas acarretam em incidência maior de eventos adversos, sobretudo nefrotoxicidade e lesão renal^{22,27,28}. Acompanhamento árduo e monitorização dos parâmetros hídricos, dos eletrólitos e do funcionamento renal podem servir como marcadores para identificação precoce de lesão renal aguda¹⁴.

Em um estudo foi aplicado um algoritmo de controle de feedback negativo com o intuito de tentar personalizar a dosagem de polimixina B para cada paciente, estipulando um limite inferior e superior da janela terapêutica. Pelo fato da nefrotoxicidade ser um evento característico do fármaco, é difícil se extrair um regime que evite a toxicidade por completo e, por isso, o limite superior foi determinado com um índice de nefrotoxicidade leve³³.

O ajuste de dose em relação à função renal dos pacientes permanece incerta. Foram realizadas análises em pacientes com funções renais distintas a partir da farmacocinética e constatou-se que em indivíduos com insuficiência renal esse ajuste não é necessário (9). Contudo, há estudos controversos quanto a isso, apontando que a baixa depuração de polimixina B pelos rins se dá justamente pela reabsorção tubular, o que contribui para nefrotoxicidade. Dessa forma, pacientes que possuem eliminação de creatinina baixa e lesão renal são expostos a uma quantidade elevada de medicamento quando as doses não são ajustadas, intensificando o dano ao paciente. Desse modo, são necessários estudos que definam o remanejo de dose³⁰.

Além disso, sabe-se que há possibilidade do paciente desenvolver a nefrotoxicidade precoce, ou seja, uma toxicidade atribuída ao fármaco três dias após o início do tratamento. Nesses casos, é importante estar atento ao monitoramento detalhado da função renal e questionar a continuidade do tratamento¹⁷. A forma mais utilizada para identificar lesão renal aguda é o doseamento sérico de creatinina, entretanto esta não se mostra tão eficiente, principalmente para a identificação precoce dessa lesão. Em função disso, foi testado o biomarcador KIM-1 (molécula de injúria renal), que demonstrou

resultados positivos em relação ao tempo de elevação de seus níveis quando comparada aos da creatinina, porém são necessários estudos mais robustos para concretizar esse achado ³⁵.

Foram relatados que nos casos de lesão renal aguda houve reversão da nefrotoxicidade e melhora da função renal após redução de dose ou suspensão da polimixina B, sendo que não foram identificados pacientes que evoluíram para quadro de insuficiência renal crônica ou terminal ^{31,36,37}. Uma outra análise, realizada em pacientes já portadores de lesão renal, que foram submetidos a administração do antimicrobiano, mostrou que os mesmos obtiveram diferentes respostas para a deterioração das células e da função renal. Além disso, os pacientes desse estudo apresentaram melhora após a retirada ou término do tratamento e a infecção foi contida na maior parte dos indivíduos ³².

Nessa perspectiva, os profissionais da saúde devem considerar protocolos rigorosos quanto à administração da polimixina B para evitar efeitos indesejados, bem como prevenir a possível resistência bacteriana ao medicamento que se faz tão importante no ambiente hospitalar ³⁸.

6 CONCLUSÃO

A lesão renal aguda induzida pela nefrotoxicidade da polimixina B gera um impacto significativo nos pacientes adultos e pediátricos, como maior tempo de hospitalização, consequências a longo prazo e maior risco de mortalidade. A suspensão do antimicrobiano demonstrou ser a opção mais eficaz para manejar dano renal, porém em muitos casos essa conduta não é viável devido à intensidade das infecções apresentadas. De fato, a melhor forma de preservar a integridade da função renal é tentar evitar que haja eventos tóxicos por meio de acompanhamento, assistência rigorosa aos indivíduos e não utilização concomitante do antimicrobiano a outros agentes nefrotóxicos durante esse período. Em pacientes pediátricos, a incidência de nefrotoxicidade é alta e por isso o tratamento com polimixina B deve ser a última opção, contando com um monitoramento intenso.

Apesar da polimixina B ser um medicamento com alto potencial de ocasionar eventos adversos significativos, deve ser valorizada pela sua capacidade de controlar

infecções severas. Contudo, deve ser administrada com cuidado, devido à resistência microbiana que pode advir de seu uso, bem como as consequências de seu mecanismo, sendo um fármaco a ser empregado como último recurso no tratamento medicamentoso.

REFERÊNCIAS

1. Roberts KD, Azad MAK, Wang J, Horne AS, Thompson PE, Nation RL, et al. Antimicrobial Activity and Toxicity of the Major Lipopeptide Components of Polymyxin B and Colistin: Last-Line Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *ACS Infect Dis.* 2015;1(11):568–75.
2. Yu X Ben, Jiao Z, Zhang CH, Dai Y, Zhou ZY, Han L, et al. Population pharmacokinetic and optimization of polymyxin B dosing in adult patients with various renal functions. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(4):1869–77.
3. Mendes CAC, Burdmann EA. Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(6):752–9.
4. Rigatto MH, Falci DR, Zavascki AP. Clinical Use of Polymyxin B. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1145:197–218.
5. Avedissian SN, Liu J, Rhodes NJ, Lee A, Pais GM, Hauser AR, et al. A review of the clinical pharmacokinetics of polymyxin b. *Antibiotics.* 2019;8(1):1–11.
6. Kelesidis T, Falagas ME. The safety of polymyxin antibiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(11):1687–701.
7. Vaara M. Polymyxins and their potential next generation as therapeutic antibiotics. *Front Microbiol.* 2019;10(JULY):1–6.
8. Domingues MM, Inácio RG, Raimundo JM, Martins M, Castanho MARB, Santos NC. Biophysical characterization of polymyxin B interaction with LPS aggregates and membrane model systems. *Biopolymers.* 2012;98(4):338–44.
9. Wang P, Zhang Q, Zhu Z, Pei H, Feng M, Sun T, et al. Comparing the population pharmacokinetics of and acute kidney injury due to polymyxin B in Chinese patients with or without renal insufficiency. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(2):1–10.
10. Mohapatra SS, Dwibedy SK, Padhy I. Polymyxins, the last-resort antibiotics: Mode of action, resistance emergence, and potential solutions. *J Biosci.* 2021;46(3).
11. Gallardo-godoy A, Hansford KA, Muldoon C, Becker B, Elliott AG, Huang JX, et al. Structure-Function Studies of Polymyxin B Liponapeptides. 2019;

12. Falagas ME, Kyriakidou M, Voulgaris GL, Vokos F, Politi S, Kechagias KS. Clinical use of intravenous polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: An evaluation of the current evidence. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;24:342–59.
13. Deng Y, Gu JY, Li X, Tong H, Guo SW, Xu B, et al. Does Monitoring Total and Free Polymyxin B1 Plasma Concentrations Predict Polymyxin B-Induced Nephrotoxicity? A Retrospective Study in Critically Ill Patients. *Infect Dis Ther*. 2022;11(4):1591–608.
14. Nation RL, Maria MH, Falci DR, Zavascki AP. Polymyxin acute kidney injury: Dosing and other strategies to reduce toxicity. *Antibiotics*. 2019;8(1).
15. Zavascki AP, Nation RL. Nephrotoxicity of polymyxins: Is there any difference between colistimethate and polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):1–10.
16. Koza Y. Acute kidney injury: Current concepts and new insights. *J Inj Violence Res*. 2016;8(1):58–62.
17. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015;438(1):350–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.039>
18. Singh AK. Chronic kidney disease. *Decis Mak Med An Algorithmic Approach Third Ed*. 2009;352–3.
19. Franzin R, Stasi A, Fiorentino M, Stallone G, Cantaluppi V, Gesualdo L, et al. Inflammaging and Complement System : A Link Between Acute Kidney Injury and Chronic Graft Damage. 2020;11(May):1–23.
20. Ye Q, Wang Q, Chen Z, Chen W, Zhan Q, Wang C. Effectiveness, nephrotoxicity, and therapeutic drug monitoring of polymyxin B in nosocomial pneumonia among critically ill patients. *Clin Respir J*. 2022;16(5):402–12.
21. Zeng H, Zeng Z, Kong X, Zhang H, Chen P, Luo H, et al. Effectiveness and Nephrotoxicity of Intravenous Polymyxin B in Chinese Patients With MDR and XDR Nosocomial Pneumonia. *Front Pharmacol*. 2021;11(February):1–10.
22. Wen YX, Qu Q, Long WM, Luo Y, Zhuang HH, Teng XQ, et al. Nephrotoxicity and Efficacy Assessment of Polymyxin B Use in Renal Transplant Patients. *Infect Drug Resist*. 2022;15(January):275–83.

23. Wang P, Zhang Q, Feng M, Sun T, Yang J, Zhang X. Population Pharmacokinetics of Polymyxin B in Obese Patients for Resistant Gram-Negative Infections. *Front Pharmacol.* 2021;12(November):1–9.
24. Barco-Cabrera C, Reina YA, Dávalos DM, López P, Tulcán-Toro R, Cantor E, et al. Use of polymyxins for carbapenem-resistant infections in children and adolescents. *JAC-Antimicrobial Resist.* 2022;4(3):1–5.
25. Jia X, Guo C, Yin Z, Zhang W, Du S, Zhang X. Risk Factors for Acute Kidney Injury Induced by Intravenous Polymyxin B in Chinese Patients with Severe Infection. *Infect Drug Resist.* 2022;15(April):1957–65.
26. Jia X, Yin Z, Zhang W, Guo C, Du S, Zhang X. Effectiveness and Nephrotoxicity of Intravenous Polymyxin B in Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections Among Chinese Children. *Front Pharmacol.* 2022;13(May):1–8.
27. Miglis C, Rhodes NJ, Avedissian SN, Kubin CJ, Yin MT, Nelson BC, et al. Population pharmacokinetics of Polymyxin B in acutely ill adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(3):1–12.
28. Tuon FF, Rocha JL, Gasparetto J. Polymyxin B and colistin—the economic burden of nephrotoxicity against multidrug resistant bacteria. *J Med Econ.* 2019;22(2):158–62.
29. Crass RL, Rutter WC, Burgess DR, Martin CA, Burgess DS. Nephrotoxicity in patients with or without cystic fibrosis treated with Polymyxin B compared to colistin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(4):1–11.
30. Chang K, Wang H, Zhao J, Yang X, Wu B, Sun W, et al. Risk factors for polymyxin B-associated acute kidney injury. *Int J Infect Dis.* 2022;117(2):37–44.
31. Xia GL, Jiang RL. Efficacy and safety of polymyxin B in carbapenem-resistant gram-negative organisms infections. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1–9.
32. Yu M, Zou Q, Wang H, Zheng S, Xu J, Deng X, et al. Use of polymyxin B in patients with renal impairment: A retrospective examination of 5 cases. *Exp Ther Med.* 2020;20(5):1–1.
33. Elizabeth A. Lakota, a, b Cornelia B. Landersdorfer, c, d Roger L. Nation, c Jian Li, e Keith S. Kaye, f Gauri G. Rao, a, g Alan Forresta G. Personalizing Polymyxin B Dosing Using an Adaptive Feedback Control Algorithm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(7):1–9.

34. Aggarwal R, Dewan A. Comparison of nephrotoxicity of Colistin with Polymyxin B administered in currently recommended doses: A prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(1):4–11.
35. J. T. Babic; P. Manchandani; K. R. Ledesma; V. H. Tam. Evaluation of Urinary KIM-1 for Prediction of Polymyxin B-Induced Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11):1–2.
36. Okoduwa A, Ahmed N, Guo Y, Scipione MR, Papadopoulos J, Eiras DP, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous polymyxin b once- versus twice-daily dosing regimen. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(8):1–10.
37. Cai Y, Leck H, Tan RW, Teo JQ, Lim TP, Lee W, et al. Clinical experience with high-dose polymyxin b against carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections—a cohort study. *Antibiotics*. 2020;9(8):1–10.
38. Zhang X, Qi S, Duan X, Han B, Zhang S, Liu S, et al. Clinical outcomes and safety of polymyxin B in the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a real-world multicenter study. *J Transl Med*. 2021;19(1):1–10.

ANEXO 1 – NORMAS DA REVISTA

DIRETRIZES PARA AUTORES

1 NORMAS EDITORIAIS

1.1 Os trabalhos científicos submetidos à publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico, e versarão sobre temas das áreas médica, biológica e correlatas, enquadrados na seguinte classificação:

Editorial – cuja autoria deve ser decidida pelo editor científico, podendo ser redigido por terceiros em atendimento à solicitação do Conselho Editorial.

Artigos originais – resultados novos e consolidados de pesquisa experimental ou teórica, apresentados de maneira abrangente e discutidos em suas aplicações, compreendendo de 15 a 25 páginas.

Artigos de divulgação – resultados novos de pesquisa experimental ou teórica em forma de nota prévia, apresentando e discutindo experimentos, observações e resultados, compreendendo de 15 a 25 páginas.

Artigos de revisão – textos que reúnam os principais fatos e idéias em determinado domínio de pesquisa, estabelecendo relações entre eles e evidenciando estrutura e conceitual própria do domínio, abrangendo de 8 a 12 páginas.

Casos clínicos – descrição de casos clínicos com revisão da literatura e discussão, apresentados em 8 a 15 páginas.

Resenhas – Análises críticas de livros, monografias e periódicos recém-publicados, contendo de uma a 4 páginas.

Conferências e relatos de experiências inovadoras – apresentação, contendo de 8 a 15 páginas, sobre temas específicos do periódico ou relacionados aos interesses científicos do mesmo.

Carta ao editor – comunicação de acontecimentos e pesquisas científicas de relevância.

1.2 Os trabalhos enviados para publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico. A **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** reserva-se todos os direitos autorais dos trabalhos publicados, inclusive de tradução, permitindo, entretanto, a sua posterior reprodução como transcrição, com a devida citação de fonte.

1.3 A Revista reserva-se ainda o direito de submeter todos os originais à apreciação da Comissão de Publicação, do Conselho Editorial e da Comissão de Ética, que dispõem de plena autoridade para decidir sobre a conveniência de sua aceitação, podendo, inclusive, reapresentá-los aos autores, com sugestões para que sejam feitas alterações necessárias no texto e/ou para que os adaptem às normas da Revista. Nesse caso, o trabalho será reavaliado pelos assessores e pelo Conselho Editorial. Os trabalhos não aceitos serão devolvidos aos autores. Os nomes dos relatores permanecerão em sigilo, omitindo-se, também, perante os relatores, os nomes dos autores.

1.4 Todos os trabalhos que envolvam estudos com seres humanos, incluindo-se órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e seus complementos e ter sido aprovados por um Comitê de Ética e Pesquisa a serem consignados pela Comissão de Ética da Revista. Nos relatos sobre experimentos com animais, deve-se indicar se foram seguidas as recomendações de alguma instituição sobre o cuidado e a utilização de animais de laboratório. O Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP deve ser encaminhado como INSTRUMENTO DE PESQUISA no momento da submissão assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por um participante da pesquisa.

1.5 Os textos dos trabalhos ficam sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião da Comissão de Publicação e do Conselho Editorial.

1.6 A Revista poderá introduzir alterações nos originais visando a manter a padronização e a qualidade da publicação, respeitados o estilo e a opinião dos autores. As provas tipográficas não serão enviadas aos autores, mas estes receberão dois exemplares do número da Revista em que o trabalho for publicado.

1.7 Fotos coloridas serão custeadas pelos autores interessados na sua publicação.

1.8 A assinatura da declaração de responsabilidade é obrigatória. Sugere-se o seguinte texto a ser incorporado aos anexos como INSTRUMENTO DE PESQUISA:

“Certifico (amos) que o artigo enviado à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** é um trabalho original, sendo que o seu conteúdo não foi ou não está sendo considerado para publicação em outra revista, seja no formato impresso ou eletrônico”.

Data e assinatura

Os co-autores, devem assinar juntamente com o autor principal a supracitada declaração, que também se configurará como a concordância com a publicação do trabalho enviado, se este vier a ser aceito pela Revista.

1.9 Submissão de artigos *online*

Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do site da Revista de Ciências Médicas e Biológicas disponível em <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/> ou <http://www.cienciasmedicasbiologicas.ufba.br>. Outras formas de submissão não serão aceitas. A submissão não deve ultrapassar de 6 entre autor e co-autores inscritos.

2 APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Os originais destinados à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** deverão ser apresentados de acordo com as normas a seguir, baseadas, principalmente, na Norma de Vancouver:

2.1. Os textos deverão ser redigidos em português, inglês, francês e/ou espanhol e digitados na fonte Times New Roman, corpo 12, com espaço de 1,5 cm, margem de 3 cm de cada lado.

2.2. As ilustrações (gráficos, desenhos, quadros, etc.) deverão ser limitadas ao mínimo indispensável, construídas preferencialmente em programa apropriado, como Excell, Harvard, Graphics ou outro, fornecidas em formato digital

As fotografias deverão ser fornecidas em papel ou em eslides ou cromo. A indicação do tipo de ilustração (Figura, Quadro, etc.) deve estar localizada na parte superior da mesma, seguida da numeração correspondente em algarismos arábicos (Figura 1-, Quadro 5-) e

do respectivo título precedido de travessão; a legenda explicativa deve ser clara e concisa, em corpo 10. No caso de ilustrações extraídas de outros trabalhos, será necessário indicar a fonte.

2.3. As tabelas estatísticas também serão numeradas consecutivamente em algarismos arábicos, mas apresentarão a respectiva identificação — p.ex., Tabela 1 - Título; Tabela 2 - Título, etc. — na parte superior, observando-se para a sua montagem as **Normas de apresentação tabular** do IBGE (1993).

2.4. Deverão ser indicados, no texto, os locais aproximados em que as ilustrações e as tabelas serão intercaladas.

2.5. As notas de rodapé serão indicadas por asteriscos e restritas ao mínimo indispensável.

2.6. Recomenda-se anotar no texto: os nomes compostos e dos elementos, em vez de suas fórmulas ou símbolos; os períodos de tempo por extenso, em vez de em números; binômios da nomenclatura zoológica e botânica por extenso e em itálico, em vez de abreviaturas; os símbolos matemáticos e físicos conforme as regras internacionalmente aceitas; e os símbolos métricos de acordo com a legislação brasileira vigente.

2.7. No preparo do texto original, deverá ser observada, na medida do possível, a estrutura indicada em **2.7.1 a 2.7.2, na mesma ordem** em que seus elementos se apresentam a seguir.

2.7.1 Elementos pré-textuais

a) Cabeçalho, em que devem figurar:

- O título do artigo e o subtítulo (quando houver) concisos, contendo somente as informações necessárias para a sua identificação. Quando os artigos forem em português, deve-se colocar o título e o subtítulo em português e inglês; quando os artigos forem em inglês, francês ou espanhol, na língua em que estiverem redigidos e em português;
- O(s) nome(s) do(s) autor(es) acompanhado(s) da sua titulação mais importante e vínculo empregatício (se houver), a qual será a ser inserida em nota de rodapé juntamente com o endereço profissional completo, inclusive telefone e *e-mail* do autor ou co-autoria, principal do trabalho.

b) Resumo (português) e Abstract (Inglês) – Apresentação concisa e estruturada dos pontos relevantes do texto, de modo a permitir avaliar o interesse do artigo, prescindindo-

se de sua leitura na íntegra. Para a sua redação e estilo, deve-se observar o que consta na NBR - 6028/1990 da ABNT, e não exceder as 250 palavras recomendadas. Se o texto for em outra língua espanhol ou francês mesmo procedimento.

c) Palavras-chave e *Keywords* – palavras ou expressões que identifiquem o conteúdo do texto (no máximo 5) e constem no Descritores em Ciências de Saúde (DeCS), no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br/> ou MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

Obs.: Os autores estrangeiros estão dispensados da apresentação do Resumo em português, bem como do título do artigo e das palavras-chave neste idioma.

2.7.2 Texto

a) Introdução – Deve apresentar com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos na mesma linha ou área. Extensas revisões de literatura devem ser evitadas e, quando possível, substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, em que certos aspectos e revisões já tenham sido apresentados. Os trabalhos e resumos originários de dissertações ou teses devem sofrer modificações, de modo a se apresentarem adequadamente como um texto em nova formatação e atendendo às demais exigências da Revista em relação a ilustrações, fotos, tabelas, etc.

b) Materiais e métodos – A descrição dos métodos usados devem ser suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho, não sendo extensa. Técnicas já publicadas, a menos que tenham sido modificadas, devem ser apenas citadas (obrigatoriamente).

c) Resultados – Devem ser apresentados com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal, acompanhados de tabelas e/ou material ilustrativo adequado, quando necessário. Dados estatísticos devem ser submetidos a análises apropriadas.

d) Discussão – Deve se restringir ao significado dos dados obtidos, resultados alcançados, relação com o conhecimento já existente, evitando-se hipóteses não fundamentadas nos resultados.

e) Conclusões – Devem estar baseadas no próprio texto.

2.7.3 Elementos pós-textuais

a) Referências – Devem ser elaboradas de acordo com o Padrão Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors -ICMJE). As referências devem ser organizadas **em ordem numérico crescente** (algarismos arábicos), utilizando duas maneiras para as citações no texto o **sistema numérico sobrescrito** and interfere with the bacterial system and tissue system.”^{3,4,7-10} **ou alfanumérico um autor** Gatewood³¹ (2012), **dois autores** Cotti, Santos¹² (2016), três autores Azer, Safi, Almeida²³ (2011) e mais que três autores Silva et al.¹⁵ (2013). As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados devem estar de acordo com as bases e/ou Portal de revista BVS, Medline ou LILACS. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores. Serão incluídas na lista final todas as referências de textos que contribuíram efetivamente para a realização do trabalho, as quais, no entanto, de 20, exceto artigos de revisão já os originais não devem ultrapassar o número máximo de 35. Quanto aos trabalhos citados no texto, todos serão obrigatoriamente incluídos na lista de Referências. Informações verbais, trabalhos em andamento ou não publicados não devem ser incluídos na lista de Referências; quando suas citações forem imprescindíveis, os elementos disponíveis serão mencionados no rodapé da página em que ocorra a citação.

Obs.: Os autores estrangeiros estão dispensados da aplicação das normas da ABNT, mas deverão indicar os **elementos essenciais** das referências, a saber:

Sobrenomes com grau de parentesco

Santos R Neto

Sobrenomes com prefixo

Di Credo R

Sobrenomes Hispânicos

Alvarez Alduan NA

- Para **artigos de periódicos**: autor (es), título do artigo (e subtítulo, se houver), título do periódico, data do fascículo (exs: 2001 jan; 2005 July- Sept etc.), volume, número do fascículo, quando o fascículo citado for um Suplemento, paginação inicial e final do artigo, doi (se houver).

Ex 1: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 July 25;347(4):284-7.

- Para **livros**: autor (es), título (e subtítulo, se houver), edição (quando não for a primeira), local, editora e ano de publicação. Paginação.

Ex. 1

Santos DR. *Gestão da inovação tecnológica*. 2. ed. Barueri: Manole; 2008. 206 p.

- Para **trabalhos acadêmicos**: autor (es) e título do trabalho, seguidos do tipo da publicação. Cidade de publicação, instituição, ano de publicação. Página.

Polzin AC. Material didático para capacitação de fonoaudiólogos no tratamento das alterações de fala na disfunção velofaríngea [master's thesis]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2017. 155 p.

- Para **trabalhos apresentados em eventos**: autor(es) e título do trabalho, seguidos da expressão *In: numeração do evento* e nome do evento (se houver), local e responsabilidade da publicação, ano.

Oyadomari AT, Pomini KT, Rosso MP, Buchaim RL. Efeitos da terapia por laser de baixa potência no processo de reparo de defeitos ósseos preenchidos pelo osso bovino Bio-Oss® associados ao novo selante heterólogo de fibrina. In: *Resumo do 25th Simpósio Internacional de Iniciação Científica da Universidade de São Paulo*; 2017 Oct 24-25; Bauru, Brazil. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2017.

Polzin AC. Material didático para capacitação de fonoaudiólogos no tratamento das alterações de fala na disfunção velofaríngea [master's thesis]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2017. 155 p.

b) Agradecimentos (quando houver).

c) Data de entrega dos originais à redação da Revista.