

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE FARMÁCIA

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE POLIMIXINAS NO TRATAMENTO DE  
INFECCÇÕES POR MICROORGANISMOS PRODUTORES DE  
CARBAPENEMASE: REVISÃO DA LITERATURA**

Ana Paula Ferreira Rodrigues 11\0008138  
Orientadora: Profa. Dra Maria Inês de Toledo

**Brasília**

**2016**

ANA PAULA FERREIRA RODRIGUES

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE POLIMIXINAS NO TRATAMENTO DE  
INFECCÇÕES POR MICRORGANISMOS PRODUTORES DE  
CARBAPENEMASE: REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Universidade de Brasília, como requisito parcial para aprovação na disciplina de Elaboração de Trabalho Científico.

Orientadora: Prof. Dra Maria Inês de Toledo

**Brasília**

**2016**

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fórmula estrutural da polimixina B .....	11
Figura 2 – Fórmula estrutural da polimixina E (colistina) .....	11
Figura 3 – Fluxograma da seleção dos artigos .....	15
Figura 4 – Ano de publicação dos artigos incluídos.....	17

## LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1 – Artigos incluídos, excluídos, duplicados e total de artigos selecionados .....	16
Tabela 2 – Artigos de revisão incluídos, local, tema.....	18
Tabela 3 – Artigos incluídos, local, tema .....	19
Quadro 1 – Artigos excluídos e razão da exclusão.....	20

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	08
OBJETIVOS.....	13
METODOLOGIA.....	14
RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	15
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	27
REFERÊNCIAS .....	28

**BANCA EXAMINADORA**

**Profa. Dr<sup>a</sup>. Maria Inês de Toledo – presidente**

Universidade de Brasília – UNB

**Fernando Araújo Rodrigues de Oliveira – membro**

Universidade de Brasília – UNB

## **RESUMO**

A resistência bacteriana constitui um grande problema dentro das unidades de internações em hospitais. Nesse contexto as bactérias multirresistentes conhecidas como produtores de KPC representam bastante preocupação, tanto pelas altas taxas de mortalidade como pela dificuldade de medicamentos eficazes e efetivos disponíveis para o tratamento. As polimixinas são praticamente a única classe terapêutica capaz de combater a infecção por esses microrganismos resistentes, porém observa-se na literatura poucos dados e informações divergentes sobre esses medicamentos. Esta revisão tem como objetivo levantar os artigos que abordam os temas: eficácia, segurança e monoterapia e terapia combinada de polimixinas. Foi realizado levantamento na Biblioteca Virtual de Saúde incluindo todas as bases de dados disponíveis. Os artigos incluídos conforme os critérios definidos foram analisados e os dados tabulados em figuras e tabelas. Foram incluídos 15 artigos que continham os temas de interesse sendo a maioria dos estudos revisões sobre eficácia e publicados em 2015. Apesar dos estudos identificados ainda persistem muitas questões a serem esclarecidas quanto ao uso de polimixinas no tratamento de infecções por microrganismos produtores de KPC.

**PALAVRAS-CHAVE:** Resistência bacteriana, bactérias multirresistentes, polimixinas.

## INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana é um problema frequente e importante no ambiente hospitalar e várias bactérias apresentam habilidade de desenvolver mecanismos de resistência enzimáticos. Entre as enterobactérias, a produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é um mecanismo emergente, o que justifica sua vigilância constante (DIENSTMANN et al., 2010).

A KPC pode causar resistência a todos os agentes betalactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, uma classe de antimicrobiano bastante usada para tratar infecções causadas por bactérias multirresistentes. O gene que codifica a enzima KPC foi identificado em plasmídeos, tendo grande potencial de disseminação (ANDERSON et al., 2007).

A KPC é uma enzima produzida por algumas bactérias gram-negativas que apresentam resistência aos antibióticos carbapenêmicos (MARCHAIM et al., 2008). Microrganismos produtores da enzima KPC são capazes de colonizar seres humanos ocorrendo por contato a diversas fontes ambientais e em pacientes imunodeprimidos essas bactérias encontram ambiente favorável para seu crescimento, causando infecções (DESIMONI et al., 2004; MARTÍNEZ et al., 2004).

A maioria das infecções ocorrem em pacientes imunodeprimidos hospitalizados ou com dispositivos invasivos como cateter, sonda ou em situações que possam favorecer a infecção bacteriana (MARCHAIM et al., 2008). No tratamento dessas infecções destaca-se dois antibióticos da classe das polimixinas, a polimixina B e a polimixina E (colistina). Ambos foram usados clinicamente pela primeira vez no final de 1950, mas em grande parte abandonados na década de 1970 devido à toxicidade, no entanto foram reintroduzidos na terapêutica na última década, devido à resistência a todos os antibióticos (LI et al., 2006; LANDMAN et al., 2008).

Nos casos de infecção por microrganismos produtores de KPC, para os quais as polimixinas são praticamente a única alternativa terapêutica, a toxicidade constitui fator de limitação ao uso desses medicamentos.

No Brasil, bactérias produtoras de carbapenemases foram registradas pela primeira vez em 2005, mas somente em 2011 elas passaram a causar surtos mais graves no país. Em 12 de janeiro de 2011, foi exibida uma nota no Distrito Federal/Brasil, notificando 367 casos ocorridos entre 01 a 08 de janeiro de 2011, com 26 óbitos. Do total de casos, 263 foram identificados nas unidades de terapia intensiva (SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE



DO DISTRITO FEDERAL, 2011). Bactérias produtoras de enzimas carbapenemases são tipicamente resistentes a todos agentes lactâmicos: cefalosporinas, penicilinas e o aztreonam. Os isolados que adquirem a KPC normalmente são resistentes também a várias outras classes de agentes antimicrobianos utilizados como opções de tratamento (DIENSTMANN et al., 2010; FONTANA et al., 2010; KITCHEL et al., 2009; LANDMAN et al., 2005; QUEENAN; BUSH, 2007), limitando assim a escolha de antibióticos para o tratamento de infecções graves (ENDIMIAMI et al., 2009).

Alguns plasmídeos de bactérias carregam naturalmente genes que lhes conferem resistência a certo antibiótico. A resistência, além do plasmídeo, se dá através do alto poder de mutação espontânea e a recombinação dos genes, podendo possivelmente ser transmitido posteriormente durante a reprodução bacteriana para outra bactéria não mutável, através do processo de conjugação (WEBMASTE, 2005).

Vários fatores estão envolvidos na disseminação desses patógenos multirresistentes, incluindo o uso abusivo de antibióticos, procedimentos invasivos (cirurgias, implantação de próteses médicas e outros) e a capacidade das bactérias de transmitir seu material genético com a informação de resistência a antibióticos (DIENSTMANN et al., 2010; ENDIMIAMI et al., 2009; FONTANA et al., 2010).

O paciente com infecção por KPC apresenta sinais e sintomas como febre ou hipotermia, taquicardia, piora do quadro respiratório e nos casos mais graves hipotensão, edemas até falência de múltiplos órgãos. Em relação ao sítio de infecção, a bactéria produtora de KPC pode causar pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário, infecção de corrente sanguínea, infecção de partes moles e outros tipos de infecção (OLIVEIRA, 2010).

Os pacientes mais vulneráveis a KPC são aqueles com comorbidades incluindo pacientes transplantados, neutropênicos, em ventilação mecânica e aqueles em UTI, com longos períodos de internação que apresentam risco aumentado de infecção ou colonização para bactérias multirresistentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). A terapêutica para infecções por enterobactérias multirresistentes se baseia na utilização de polimixina B ou polimixina E em associação com um ou mais dos seguintes antimicrobianos: aminoglicosídeos (gentamicina ou ampicacina), carbapenêmicos (meropenem ou doripenem) e tigeciclina. Recomenda-se sempre usar associações de dois ou três antimicrobianos, sendo um deles a polimixina B ou a polimixina E (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Deve-se evitar a utilização de monoterapias pelo risco de rápido desenvolvimento de resistência (ANVISA, 2010). A escolha do(s) fármaco(s) de associação com polimixina B ou

E deve se basear, preferencialmente, no perfil de susceptibilidade esperado aos referidos medicamentos das enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos detectadas no hospital ou, na ausência de dados locais, na região. Deve-se considerar igualmente o local de infecção e a penetração esperada do antimicrobiano na escolha da droga a ser utilizada na combinação (ANVISA, 2010).

As polimixinas são denominadas na literatura como um grupo básico de polipeptídeos (LI et al., 2005; FALAGAS et al., 2006; FURTADO et al., 2007; ARNOLD et al., 2007).

Segundo Katz & Demain (1977) grupos de antibióticos peptídicos apresentam características definidas dentre as quais (1) são menores que proteínas; (2) podem diferir molecularmente pela presença de aminoácidos residuais; (3) podem apresentar estrutura cíclica, e poucos são lineares; (4) são geralmente resistentes a hidrólise por peptidases e proteases oriundas de animais e de plantas (a polimixina B é susceptível a ficina e papaína). A polimixina B e polimixina E (colistina) exibem espectros similares de atividade contra bacilos gram-negativos (GALES et al., 2001), tais como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. são intrinsecamente susceptíveis à essas drogas (GALES et al., 2006), enquanto *Proteus* spp., *Neisseria* spp., organismos gram-positivos, fungos e anaeróbios são resistentes (HERMSEN et al., 2003).

A atividade antibacteriana das polimixinas não depende da atividade metabólica da bactéria e isso pode ser um significativo fator que contribui para a carência de desenvolvimento de resistência bacteriana às polimixinas (LORIAN, 1971; CATHPOLE et al., 1997).

Segundo Falagas et al. (2006), as polimixinas são compostas pelo ácido 6-metil octanóico ou 6-metil-eptanóico e aminoácidos, apresentando ainda um lipídeo ligado a cadeia de peptídeo. Este grupo é considerado anfipático e se distribui bem em substâncias aquosas e não aquosas (HERMSEN et al., 2003).

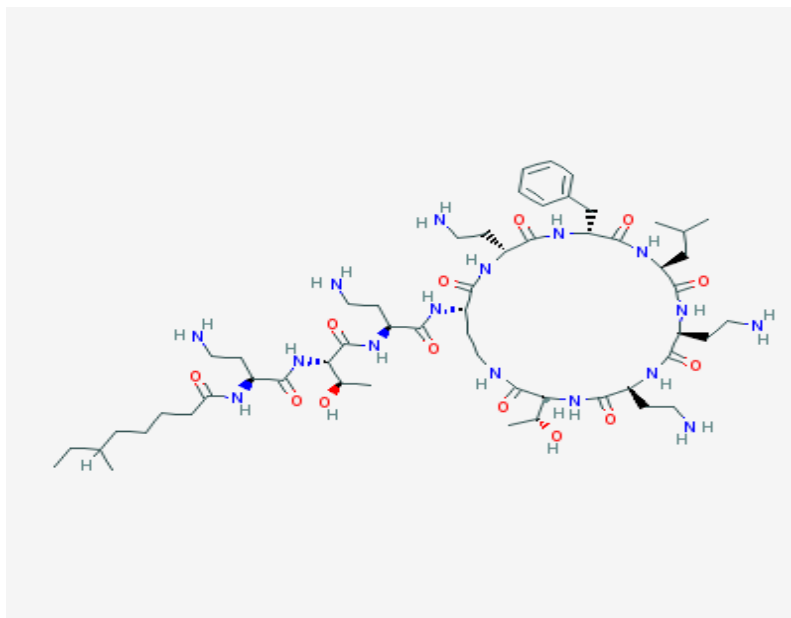


Figura 1- Estrutura química da polimixina B

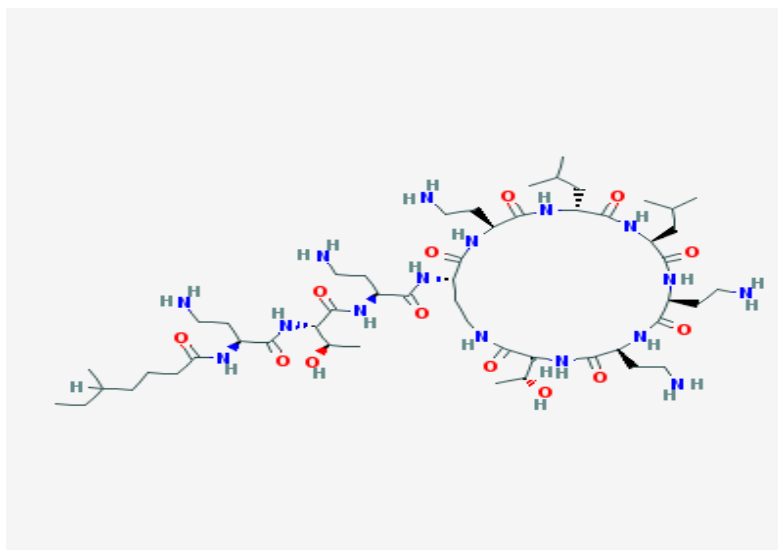


Figura 2- Estrutura química polimixina E (colistina)

A polimixina B e a colistina partilham o mesmo mecanismo de ação. As moléculas L-Dab contidas nas polimixinas estão carregadas positivamente, enquanto que os lipopolissacarídeos (LPS) presente na parede celular de bactérias gram-negativas, são carregados negativamente. As polimixinas possuem uma maior afinidade para moléculas de LPS presentes na membrana celular externa de bactérias gram-negativas do que por cátions divalentes, tais como magnésio e cálcio, que normalmente estabilizam as moléculas de LPS (DAVIS et al., 2012, NEWTON, 1956; SEKHRI et al., 2013). As polimixinas ligam-se aos

fosfolipídeos da membrana da célula bacteriana gram-negativa, produz um efeito físico de ruptura, o que conduz a célula a alterações na permeabilidade da membrana e, finalmente, a morte celular (EVANS et al., 1999).

Nefrotoxicidade e neurotoxicidade são toxicidades potenciais mais comuns com a administração parenteral de polimixinas (LI et al., 2006; FALAGAS ; KASIAKOU, 2006).

A maior parte da literatura sobre a toxicidade das polimixinas se concentra em nefrotoxicidade seguida de neurotoxicidade. Após os primeiros relatos de reações alérgicas ou de hipersensibilidade as polimixinas, posteriormente foram relatados casos de prurido com e sem rashes. Também se sabe que a colistina inalatória é irritante para as vias aéreas causando sintomas que vão desde irritações menores (tosse, dor de garganta) até broncoespasmo. A ocorrência de hematúria, proteinúria, cilindrúria ou oligúria pode também estar associada com a administração de polimixinas (FALAGAS; KASIAKOU, 2006).

Os médicos devem estar alerta para o potencial de nefrotoxicidade, evitar a administração concomitante de outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos sempre que possível e empreender um acompanhamento adequado para detectar deterioração da função renal. Neurotoxicidades de polimixinas são consideravelmente menos frequentes que nefrotoxicidade, e geralmente são leves e desaparecem após interrupção imediata da terapia (FALAGAS; KASIAKOU, 2006).

A polimixina B é encontrada comercialmente na forma de sal sulfato para utilização por via parenteral (intravenosa, intratecal e intramuscular) e por via tópica (pele, ouvido e olhos) (EUROFARMA, 2014; MENDES; BURDMANN, 2009).

Polimixina B é indicada no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas e atualmente é utilizada como última linha de defesa contra patógenos gram-negativos multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, que possuem alta habilidade de se tornarem resistentes. Algumas enterobactérias (*Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Escherichia* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Citrobacter* sp.) são normalmente sensíveis. A polimixina B ainda é ativa contra *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* and *Legionella pneumophila* (ZAVASCKI et al., 2007).

Dessa maneira, tendo em vista os problemas emergentes relacionados ao uso de polimixinas, é importante revisar os estudos sobre eficácia clínica e segurança desses medicamentos no tratamento de microrganismos produtores de KPC.

## **2 OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral:**

Descrever a quantidade e tipo de trabalhos publicados na literatura sobre as polimixinas no tratamento de infecções por microrganismos produtores de KPC.

### **Objetivos Específicos:**

1. Identificar os trabalhos publicados sobre eficácia das polimixinas no tratamento de infecções por microrganismos produtores de KPC.
2. Identificar os trabalhos publicados sobre a segurança de polimixinas no tratamento de infecções por microrganismos produtores de KPC.
3. Identificar os trabalhos publicados sobre a monoterapia e terapia combinada de polimixinas no tratamento de infecções por microrganismos produtores de KPC.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1. Levantamento bibliográfico**

No que se refere à eficácia e segurança de polimixinas no tratamento de infecções por microrganismos produtores de KPC realizou-se a pesquisa de informações na Biblioteca Virtual Saúde, a partir da qual localizou-se os trabalhos das bases de dados Medline, LILACS entre outras. Foram levantados estudos publicados em português, inglês e espanhol, nos últimos 10 anos, utilizando palavras chaves que contemplam o tema “colistin and treatment for KPC”, “polymyxins interactions in combination therapy”, “polymyxin b adverse reactions”, “safety of polymyxins”, “microbiology for KPC”, “treatment for KPC with polymyxins”.

#### **3.2. Seleção dos artigos**

Realizou-se leitura explanatória dos títulos e resumos dos artigos localizados a fim de identificar os trabalhos de acordo com os seguintes critério de inclusão: trabalhos realizados in vivo em humanos, relacionados à eficácia e segurança de polimixina B, ou comparação de uso combinado de polimixina B no tratamento de infecções por bactérias produtoras de KPC. Foram excluídos os trabalhos duplicados, estudos realizados in vitro ou em animais, cujos resumos estavam indisponíveis, em outros idiomas, com objetivos não relacionados ao descrito neste trabalho.

#### **3.3. Extração dos resultados**

Os trabalhos selecionados foram lidos na íntegra com a finalidade de extrair e organizar os dados de interesse sendo os resultados expressos na forma de tabelas. Os trabalhos foram agrupados em três temas a saber: eficácia de polimixina B no tratamento de infecções por KPC, combinação de polimixinas e outros antibióticos, segurança de polimixina B.

A fim de analisar os resultados os dados de interesse foram transcritos para planilha do Excel.

## RESULTADOS

De acordo com o levantamento realizado foram localizados 59 artigos na bases de dados BVS, dos quais foram incluídos 15 artigos na revisão (Figura 3). A quantidade de artigos recuperados por palavras-chave está descrita na Tabela 1.

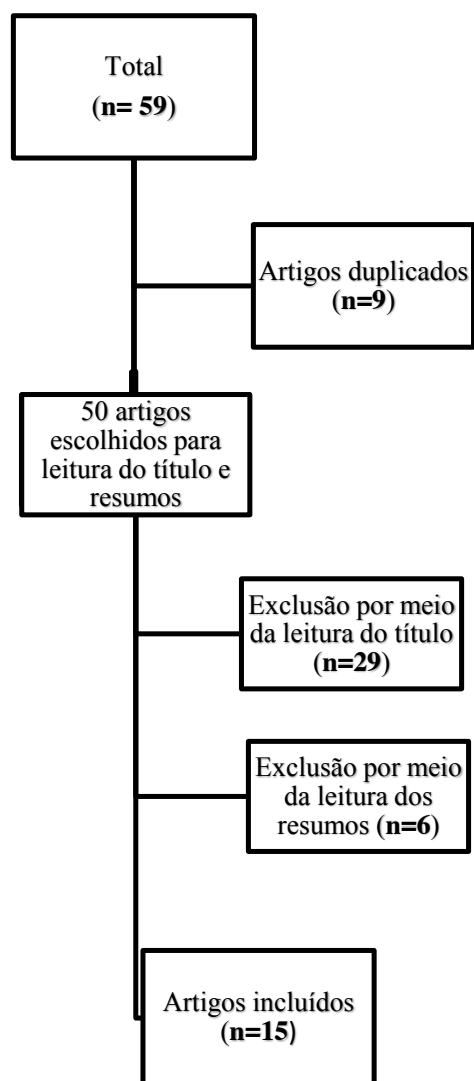


Figura 3 – Fluxograma de seleção dos trabalhos

Tabela 1 – Artigos localizados na base de dados BVS, quantidade de artigos excluídos, duplicados e total de artigos incluídos.

Palavras chave	BVS	Excluídos	Duplicados	Total
Polymyxins and treatment for KPC	5	3	-	2
Colistin and treatment for KPC	17	11	2	4
Treatment for KPC with polymyxins	5	-	5	0
Polymyxin B adverse reactions	5	4	-	1
Safety of polymyxins	27	17	2	8
Total	59	35	9	15

Quanto ao ano de publicação, os 15 artigos incluídos foram publicados nos últimos oito anos (Figura 4).

Quanto ao tipo de estudo foram identificadas 11 revisões incluindo uma revisão sistemática, publicadas em diversos países, sendo a maioria nos EUA e Grécia. A maioria dos trabalhos tratava de eficácia de polimixinas (Tabela 2). Outros três trabalhos observacionais retrospectivos foram recuperados no levantamento bibliográfico (Tabela 3).

O principal motivo de exclusão dos trabalhos foi a falta de relação com o tema proposto. Alguns trabalhos citavam administração tópica de polimixina, outros métodos, entre outros. A lista completa poderá ser revisada a fim de verificar se houve exclusão indevida de algum trabalho (Tabela 4).



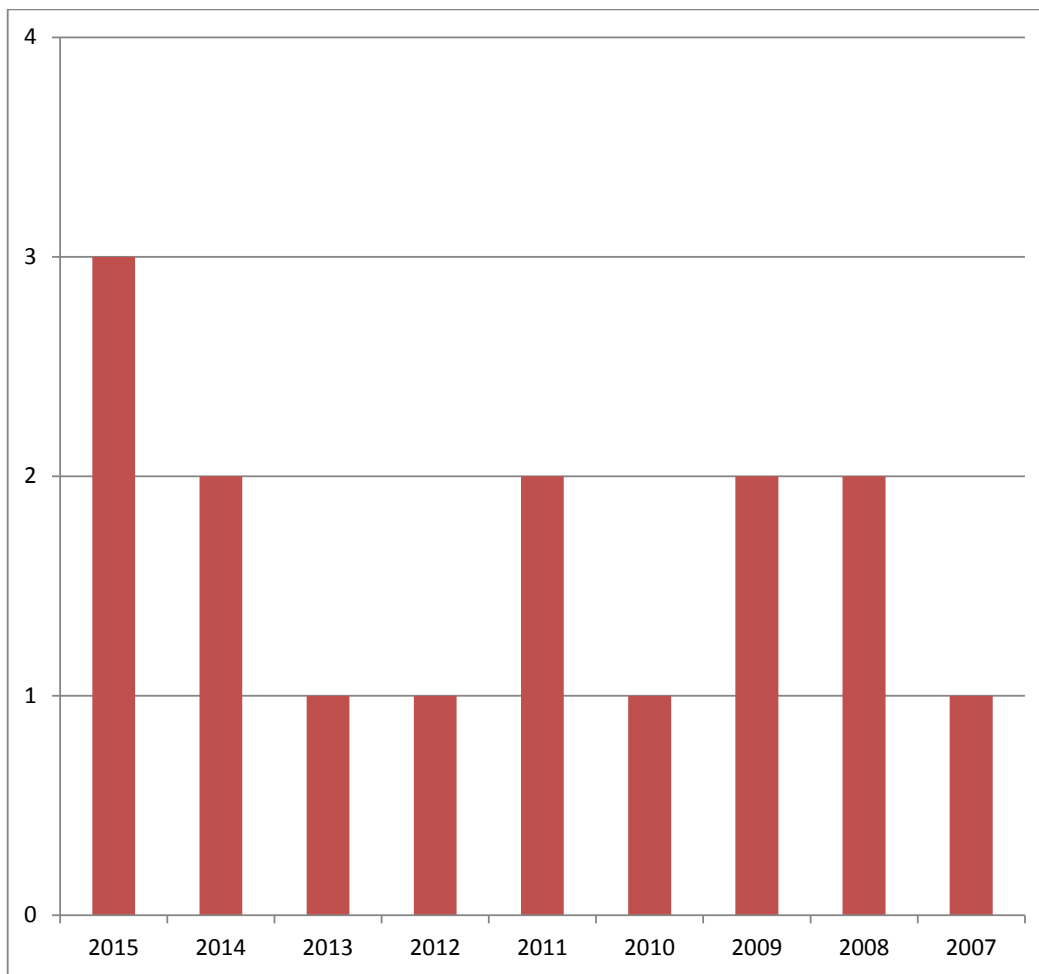


Figura 4- Ano de publicação dos artigos incluídos no estudo (n=15).

Tabela 2 – Local e tema das revisões incluídas

Local	Tema	Referência completa
EUA	3	Justo,JA.; Bosso, JA. Adverse reactions associated with systemic polymyxin therapy. <i>Pharmacotherapy</i> ; v. 35, n. 1, p. 28-33, 2015.
EUA	3	Kelesidis, T.; Falagas, ME. The safety of polymyxin antibiotics. <i>Expert Opin Drug Saf</i> ; v. 14, n. 11, p. 1687-701, 2015.
Itália	1	De Rosa, FG.; Corcione, S.; Cavallo, R.; Di Perri, G.; Bassetti, M. Critical issues for <i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC-carbapenemase producing <i>K. pneumoniae</i> infections: a critical agenda. <i>Future Microbiol</i> ; v. 10, n. 2, p. 283-94, 2015.
EUA	1	Munoz-Price, LS.; Poirel, L.; Bonomo, RA.; Schwaber, MJ.; Daikos, GL.; Cormican, M.; Cornaglia, G.; Garau, J.; Gniadkowski, M.; Hayden, MK.; Kumarasamy, K.; Livermore, DM.; Maya, J.; Nordmann, P.; Patel, JB.; Paterson, DL.; Pitout, J.; Villegas, MV.; Wang, H.; Woodford, N.; Quinn, JP. Clinical epidemiology of the global expansion of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemases. <i>Lancet Infect Dis</i> ; v. 13, n. 9, p. 785-96, 2013.
EUA	2	*Lee,GC.; Burgess, DS. Treatment of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. <i>Ann Clin Microbiol Antimicrob</i> ;v. 11, n. 32, 2012.
Grécia	1 e 2	Falagas, ME.; Karageorgopoulos,DE.;Nordmann, P. Therapeutic options for infections with <i>Enterobacteriaceae</i> producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. <i>Future Microbiol</i> ; v. 6, n. 6, p. 653-66, 2011.
Espanha	3	Sánchez, A.; Gattarello, S.; Rello, J. New treatment options for infections caused by multiresistant strains of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and other non fermenting gram-negative bacilli. <i>Semin Respir Crit Care Med</i> ; v . 32, n.2, p. 151-8, 2011.
Grécia	1	Michalopoulos, A.; Falagas, ME. Treatment of <i>Acinetobacter</i> infections. <i>Expert Opin Pharmacother</i> ; v. 11, n. 5, p. 779-88, 2010.
Itália	1 e 3	Maviglia, R.; Nestorini, R.; Pennisi, M. Role of old antibiotics in multidrug resistant bacterial infections. <i>Curr Drug Targets</i> ; v. 10, n. 9, p. 895-905, 2009.
Espanha	1	Molina, J.; Cordero, E.; Palomino, J.; Pachón, J. Aminoglicosidos y polimixinas. / [Aminoglycosides and polymyxins]. <i>Enferm Infecc Microbiol Clin</i> ; v. 27, n. 3, p. 178-88, 2009.
Grécia	3	Michalopoulos, A.; Falagas, ME. Colistin and polymyxin B in critical care. <i>Crit Care Clin</i> ; v. 24, n. 2, p. 377-91, 2008.
Grécia	1 e 3	Falagas, ME.; Kopterides, P. Old antibiotics for infections in critically ill patients. <i>Curr Opin Crit Care</i> ; v. 13, n. 5, p. 592-7, 2007.

\*Revisão sistemática. Temas 1: Estudos sobre eficácia, 2: Segurança e 3: Tratamento/Monoterapia/ Terapia combinada de polimixinas.

Tabela 3 – Local, tipo de estudo e tema dos trabalhos incluídos

Local	Tipo de estudo	Tema	Referência completa
Brasil	Coorte retrospectiva	1	Oliveira, MS.; de Assis, DB.; Freire, MP.; Boas do Prado, GV.; Machado, AS.; Abdala, E.; Pierrotti, LC.; Mangini, C.; Campos, L.; Caiaffa Filho, HH.; Levin, AS. Treatment of KPC-producing <i>Enterobacteriaceae</i> : suboptimal efficacy of polymyxins. Clin Microbiol Infect; v. 21, n. 2, p. 179, 2015.
Grécia	Estudo transversal retrospectivo multicêntrico	1	Kontopidou, F.; Giamarellou, H.; Katerelos, P.; Maragos, A.; Kioumis, I.; Trika-Graphakos, E.; Valakis, C.; Maltezou, HC. Infections caused by carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. Clin Microbiol Infect; v. 20, n. 2, p. 117-23, 2014.
Brasil	Estudo transversal retrospectivo	1 e 2	Oliveira, MS.; Prado, GV.; Costa, SF.; Grinbaum, RS.; Levin, AS. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant <i>Acinetobacter</i> spp. J Antimicrob Chemother; v. 61, n. 6, p. 1369-75, 2008.

Temas 1: Estudos sobre eficácia, 2: Segurança e 3: Tratamento/Monoterapia/ Terapia combinada de polimixinas

Quadro 1 – Dados referentes à artigos excluídos e respectivos motivos para exclusão.

Referência completa	Motivo para a exclusão
Ruppé, E.; Woerther, PL.; Barbier, F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. <i>Ann Intensive Care</i> ; v.5, n. 1, p. 61, 2015.	Não relacionado a eficácia/segurança/toxicidade aborda mecanismos de resistência.
Lee, GC.; Burgess, DS. Polymyxins and Doripenem Combination Against KPC-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> . <i>J Clin Med Res</i> ; v.5, n. 2, p. 97-100, 2013.	Métodos <i>in vitro</i> .
Hirsch, EB.; Tam, VH. Detection and treatment options for <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemases (KPCs): anemerging cause of multi drug-resistant infection. <i>J Antimicrob Chemother</i> ; v.65, n. 6, p. 1119-25, 2010.	Não relacionado a eficácia/segurança/toxicidade aborda detecção e tratamento da infecção KPC.
Montufar-Andrade, FE.; Mesa-Navas, M.; Aguilar-Londoño, C.; Saldarriaga-Acevedo, C.; Quiroga-Echeverr, A.; Builes-Montaño, CE.; Villa-Franco, JP.; Zuleta-Tobon, JI.; Montufar-Pantoja, MC.; Monsalve, MA.; Hernández, C. Experiencia clinica con infecciones causadas por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia / Clinical experience with infections caused by carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a tertiary care teaching institution in Medellín, Colombia. <i>Infectio</i> ; v. 20, n. 1, p.17-24, 2016.	Sem correlação com o tema definido.

Referência completa	Motivo para exclusão
<p>Ojdana, D.; Sacha P.; Olszanska, D.; Majewski, P.; Wiczorek, P.; Jaworowska, J.; Sienko, A.; Jurczak, A.; Tryniszewska, E. First Report of <i>Klebsiella pneumoniae</i>-Carbapenemase-3-Producing <i>Escherichia coli</i> ST479 in Poland. Biomed Res Int; 2015, p. 256-028, 2015.</p>	<p>Sem correlação com o tema definido.</p>
<p>Stein, C.; Makarewicz, O.; Bohnert, JA.; Pfeifer, Y.; Kesselmeier, M.; Hagel, S.; Pletz, MW. Three-Dimensional Checkerboard Synergy Analysis of Colistin, Meropenem, Tigecycline against Multidrug-Resistant Clinical <i>Klebsiella pneumoniae</i> Isolates. PLOS One; v. 10, n. 6, p. 126-479, 2015.</p>	<p>Não relacionado a eficácia/segurança/toxicidade aborda análise tridimensional.</p>
<p>Oliveros, N.; Aida, Uribe; N, Sierra.; Patricia, J.; Fabián, G.; Javier, M. Bacteremia por enterobacterias resistentes a carbapenems: Un estudio transversal / Bacteremia due to carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>: A cross-sectional study. Infectio; v. 19, n. 2; p. 60-66, 2015.</p>	<p>Sem correlação com o tema definido.</p>
<p>Tugal, D.; Lynch, M.; Hujer, AM.; Rudin, S.; Perez, F.; Bonomo, RA. Multi-drug-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> pancreatitis: a new challenge in a serious surgical infection. Surg Infect (Larchmt); v. 16, n. 2, p. 188-93, 2015.</p>	<p>Sem correlação com KPC.</p>
<p>Jones, RN.; Castanheira, M.; Hu, B.; Ni, Y.; Lin, SS.; Mendes, RE.; Wang, Y. Update of contemporary antimicrobial resistance rates across China: reference testing results for 12 medical centers (2011). Diagn Microbiol Infect Dis; v. 77, n. 3, p. 258-66, 2013.</p>	<p>Métodos com animais</p>

Referência completa	Motivo para exclusão
<p>Di Carlo P.; Gulotta G.; Casuccio A.; Pantuso G.; Raineri M.; Farulla CA.; Bonventre S.; Guadagnino G.; Ingrassia D.; Cocorullo G.; Mannina C.; Giarratano A. KPC - 3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> ST258 clone infection in postoperative abdominal surgery patients in an intensive care setting: analysis of a case series of 30 patients. BMC Anesthesiol; v. 13, n. 1, p. 13, 2013.</p>	Sem correlação com o tema definido.
<p>Córdova, E.; Lespada, MI.; Gómez, N.; Pasterán, F.; Oviedo, V.; Rodriguez-Ismael, C. Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de KPC en Buenos Aires, Argentina. / [Clinical and epidemiological study of an outbreak of KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> infection in Buenos Aires, Argentina]. Enferm Infecc Microbiol Clin; v. 30, n. 7, p. 376-9, 2012.</p>	Sem correlação com o tema definido.
<p>Livernore, DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. Korean J Intern Med; v. 27, n. 2, p. 128-42, 2012.</p>	Sem correlação com o tema definido.
<p>Souli, M.; Galani, I.; Antoniadou, A.; Papadomichelakis, E.; Poulakou, G.; Panagea, T.; Vourli, S.; Zerva, L.; Armaganidis, A.; Kanellakopoulou, K.; Giannarellou, H. An outbreak of infection due to beta-Lactamase <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase 2-producing <i>K. pneumoniae</i> in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. Clin Infect Dis; v. 50, n. 3, p. 364-73, 2010.</p>	Sem correlação com o tema definido.

Referência completa	Motivo para exclusão
Iarustovskii, MB.; Abramian, MV.; Krotenko, NP.; Popov, DA.; Pliushch, MG.; Nazarova, EI.; Gordeev, SL. [Experience of using endotoxins elective adsorption in patients with severe sepsis after open-heart surgery]. <i>Anesteziol Reanimatol</i> ; v. 3, p. 39-46, 2014.	Métodos <i>in vitro</i> .
Yaroustovsky, M.; Abramyan, M.; Krotenko, N.; Popov, D.; Plyushch, M.; Popok, Z. Endotoxin adsorption using polymyxin B immobilized fiber cartridges in severe sepsis patients following cardiac surgery. <i>Int J Artif Organs</i> ; v. 37, n. 4, p. 299-307, 2014.	Métodos <i>in vitro</i> .
Coulson, CJ.; Pothier, DD.; Lai, P.; Rutka, JA. Bismuth iodoform paraffin paste hypersensitivity reactions in mastoid cavities following isolation of mucosal lining: a series of 587 patients. <i>J Laryngol Otol</i> ; v. 126, n. 3, p. 240-3, 2012.	Sem correlação com o tema definido.
Sharif, S.; Goldberg, B. Detection of IgE antibodies to bacitracin using a commercially available streptavidin-linked solid phase in a patient with anaphylaxis to triple antibiotic ointment. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> ; v. 98, n. 6, p. 563-6, 2007.	Sem correlação com o tema definido.
Falagas, ME.; Trigkidis, KK.; Vardakas, KZ. Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: A systematic review. <i>Expert Opin Drug Saf</i> ; v. 14, n. 11, p. 1687-701, 2015.	Não relacionado a via de administração sistêmica.
Keirstead, ND.; Wagoner, MP.; Bentley, P.; Blais, M.; Brown, C.; Cheatham, L.; Ciaccio, P.; Dragan, Y.; Ferguson, D.; Fikes, J.; Galvin, M.; Gupta, A.; Hale, M.; Johnson, N.; Luo, W.; McGrath, F.; Pietras, M.; Price, S.; Sathe, AG.; Sasaki, JC.; Snow, D.; Walsky, RL.; Kern, G. Early prediction of polymyxin-induced nephrotoxicity with next-generation urinary kidney injury biomarkers. <i>Toxicol Sci</i> ; v. 137, n. 2, p. 278-91, 2014.	Estudos histopatológicos.

Referência completa	Motivo para exclusão
Burt, D.; Crowell, SJ.; Ackley, DC.; Magee, TV.; Aubrecht, J. Application of emerging biomarkers of acute kidney injury in development of kidney-sparing polypeptide-based antibiotics. <i>Drug Chem Toxicol</i> ; v. 37, n. 2, p. 204-12, 2014.	Métodos com animais.
Nation, RL.; Velkov, T.; Li, J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? <i>Clin Infect Dis</i> ; v. 59, n. 1, p. 88-94, 2014.	Sem correlação com o tema definido.
Castillo S, Angélica del; Betancourt, Mónica; Miranda, Carlos; Palacios, Miguel; Agurto, Carla; Sánchez, Lily; Morales, Carlomagno; Bonilla, Saúl; Bartolo, Noemí; Vidurritzaga, Miriam. Eficacia, tolerancia y seguridad de una combinación de metronidazol, miconazol, centella asiática, polimixina y neomicina en cápsula blanda para uso vaginal en el tratamiento de la vaginosis bacteriana / Efficacy, tolerability, and safety of a combination including metronidazole, miconazole, Gotukola, polymixin, and neomycin in soft vaginal capsules for the treatment of bacterial vaginosis. <i>Acta méd. peru</i> ; v. 30, n. 3, p. 128-135, 2013.	Sem correlação com o tema definido.
Magee, TV.; Brown, MF.; Starr, JT.; Ackley, DC.; Abramite, J.A.; Aubrecht, J.; Butler, A.; Crandon, JL.; Dib-Hajj, F.; Flanagan, ME.; Granskog, K.; Hardink, JR.; Huband, MD.; Irvine, R.; Kuhn, M.; Leach, KL.; Li, B.; Lin, J.; Luke, DR.; MacVane, SH.; Miller, AA.; McCurdy, S.; McKim, JM.; Nicolau, DP.; Nguyen, TT.; Noe, MC.; O'Donnell, JP.; Seibel, SB.; Shen, Y.; Stepan, AF.; Tomaras, AP.; Wilga, PC.; Zhang, L.; Xu, J.; Chen, JM. Discovery of Dap-3 polymyxin analogues for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative nosocomial infections. <i>J Med Chem</i> ; v. 56, n. 12, p. 5079-93, 2013.	Sem correlação com o tema definido.



Referência completa	Motivo para exclusão
Mostardeiro, MM.; Pereira, CA.; Marra, AR.; Pestana, JO.; Camargo, LF. Nephrotoxicity and efficacy assessment of polymyxin use in 92 transplant patients. Antimicrob Agents Chemother; v. 57, n. 3, p. 1442-6, 2013.	Sem correlação com KPC.
Vaara, M.; Vaara, T. The novel polymyxin derivative NAB739 is remarkably less cytotoxic than polymyxin B and colistin to human kidney proximal tubular cells. Int J Antimicrob Agents; v. 41, n. 3, p. 292-3, 2013.	Sem correlação com KPC.
Mingeot-Leclercq, MP.; Tulkens, PM.; Denannur, S.; Vaara, T.; Vaara, M. Novel polymyxin derivatives are less cytotoxic than polymyxin B to renal proximal tubular cells. Peptides; v. 35, n. 2, p. 248-52, 2012.	Sem correlação com KPC.
Charan, J.; Mulla, S.; Ryavanki, S.; Kantharia, N. New Delhi Metallo-beta lactamase-1 containing enterobacteriaceae: origin, diagnosis, treatment and public health concern. Pan Afr Med J; n. 11, v. 22, 2012.	Sem correlação com o tema definido.
Vaara, M.; Siikanen, O.; Apajalhti, J.; Fox, J.; Frimodt-Møller, N.; He, H.; Poudyal, A.; Li, J.; Nation, RL.; Vaara, T. A novel polymyxin derivative that lacks the fatty acid tail and carries only three positive charges has strong synergism with agents excluded by the intact outer membrane. Antimicrob Agents Chemother; v. 54, n. 8, p. 3341-6, 2010.	Sem correlação com KPC.
Michalopoulos, A.; Papadakis, E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. Infection; v. 38, n. 2, p. 81-8, 2010.	Não relacionado a via de administração sistêmica.
Vaara, M.; Fox, J.; Loidl G.; Siikanen, O.; Apajalhti, J.; Hansen, F.; Frimodt-Møller, N.; Nagai, J.; Takano, M.; Vaara, T. Novel polymyxin derivatives carrying only three positive charges are effective antibacterial agents. Antimicrob Agents Chemother; v. 52, n. 9, p. 3229-36, 2008.	Sem correlação com KPC.

Referência completa	Motivo para exclusão
<p>Roland, PS.; Belcher, BP.; Betts, R.; Makabale, RL.; Conroy, PJ.; Wall, GM.; Dupre, S.; Potts, S.; Hogg, G.; Weber, K. A single topical agent is clinically equivalent to the combination of topical and oral antibiotic treatment for otitis externa. <i>Am J Otolaryngol</i>; v. 29, n. 4, p. 255-61, 2008.</p>	<p>Não relacionado a via de administração sistêmica.</p>
<p>Mastoraki, A.; Douka, E.; Kriaras, I.; Stravopodis, G.; Manoli, H.; Geroulanos, S. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> susceptible only to colistin in intensive care unit patients. <i>Surginfect (Larchmt)</i>; v. 9, n. 2, p. 153-60, 2008.</p>	<p>Sem correlação com KPC.</p>
<p>Blais, BW.; Martinez-Perez, A. Detection of group D salmonellae including <i>Salmonella</i> Enteritidis in eggs by polymyxin-based enzyme-linked immunosorbent assay. <i>J Food Prot</i>; v. 71, n. 2, p. 392-6, 2008.</p>	<p>Sem correlação com o tema definido.</p>
<p>Falagas, ME.; Kasiakou, SK. Local administration of polymyxins into the respiratory tract for the prevention and treatment of pulmonary infections in patients without cystic fibrosis. <i>Infection</i>; v. 35, n. 1, p. 3-10, 2007.</p>	<p>Não relacionado a via de administração sistêmica.</p>
<p>Selin, S.; Martin-Laurent, F.; Rouard, N.; Gianinazzi, S.; van Tuinen, D. Impact of a new biopesticide produced by <i>Paenibacillus</i> sp. strain B2 on the genetic structure and density of soil bacterial communities. <i>Pest Manag Sci</i>; v. 63, n. 3, p. 269-75, 2007.</p>	<p>Sem correlação com o tema definido.</p>

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Foram identificados no levantamento bibliográfico realizada na BVS, 59 artigos dos quais 15 atendiam aos critérios de interesse sobre polimixinas no tratamento de infecções por microrganismos produtores de KPC. Foram publicados nos últimos oito anos 10 revisões e uma revisão sistemática sobre o assunto. A maioria dos trabalhos aborda a eficácia do tratamento e poucos estudos tiveram como tema a segurança.

Apesar dos estudos identificados ainda persistem muitas questões a serem esclarecidas quanto ao uso de polimixinas no tratamento de infecções por microrganismos produtores de KPC. Com o presente levantamento, será possível revisar a literatura sobre o assunto.

**REFERÊNCIAS:**

ANDERSON, K.F.; LONSWAY, D.R.; RASHEED, J.K.; BIDDLE, J.; JENSEN, B.; MCDUGAL, L.K.; CAREY, R.B.; THOMPSON, A.; STOCKER, S.; LIMBAGO, B.; PATEL, J.B. Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in *Enterobacteriaceae*. **J Clin Microbiol**, v. 45, n. 8, p. 2723-5, 2007.

ANVISA. Nota Técnica N. 1/2010: Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Online] 25 de Out. de 2010.

ARNOLD, T.M.; FORREST, G.; MESSMER, K.J. Polymyxin antibiotics for gram-negative infections. **Am J Health Syst Pharm**. v. 64, p. 819-826, 2007.

BLAIS, BW.; MARTINEZ-PEREZ, A. Detection of group D salmonellae including *Salmonella* Enteritidis in eggs by polymyxin-based enzyme-linked immunosorbent assay. **J Food Prot**; v. 71, n. 2, p. 392-6, 2008.

BURT, D.; CROWELL, SJ.; ACKLEY, DC.; MAGEE, TV.; AUBRECHT, J. Application of emerging biomarkers of acute kidney injury in development of kidney-sparing polypeptide-based antibiotics. **Drug Chem Toxicol**; v. 37, n. 2, p. 204-12, 2014.

CASTILLO, S.; ANGÉLICA, DEL.; BETANCOURT, MÓNICA.; MIRANDA, CARLOS.; PALACIOS, MIGUEL.; AGURTO, CARLA.; SÁNCHEZ, LILY.; MORALES, CARLOMAGNO.; BONILLA, SAÚL.; BARTOLO, NOEMÍ.; VIDURRIZAGA, MIRIAM. Eficacia, tolerancia y seguridad de una combinación de metronidazol, miconazol, centella asiática, polimixina y neomicina en cápsula blanda para uso vaginal en el tratamiento de la vaginosis bacteriana/Efficacy, tolerability, and safety of a combination including metronidazole, miconazole, Gotukola, polymixin, and neomycin in soft vaginal capsules for the treatment of bacterial vaginosis. **Actaméd. peru**; v. 30, n. 3, p. 128-135, 2013.

CATHPOLE, C.R.; ANDREWS, J.M.; BRENWALD, N.; WISE, R. A reassessment of the *in-vitro* activity of colistin sulphomethate sodium. **J Antimicrob Chemother.** v. 39, p. 255-260, 1997.

CHARAN, J.; MULLA, S.; RYAVANKI, S.; KANTHARIA, N. New Delhi Metallo-beta lactamase-1 containing enterobacteriaceae: origin, diagnosis, treatment and public health concern. **Pan Afr Med J;** n. 11, p. 22, 2012.

CÓRDOVA, E.; LESPADA, MI.; GÓMEZ, N.; PASTERÁN, F.; OVIEDO, V.; RODRÍGUEZ-ISMAEL, C. Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en Buenos Aires, Argentina. / [Clinical and epidemiological study of an outbreak of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in Buenos Aires, Argentina]. **Enferm Infecc Microbiol Clin;** v. 30, n. 7, p. 376-9, 2012.

COULSON, CJ.; POTHIER, DD.; LAI, P.; RUTKA, JA. Bismuth iodoform paraffin paste hypersensitivity reactions in mastoid cavities following isolation of mucosal lining: a series of 587 patients. **J Laryngol Otol;** v. 126, n. 3, p. 240-3, 2012.

DI CARLO, P.; GULOTTA, G.; CASUCCIO, A.; PANTUSO, G.; RAINERI, M.; FARULLA, CA.; BONVENTRE, S.; GUADAGNINO, G.; INGRASSIA, D.; COCORULLO, G.; MAMMINA, C.; GIARRATANO, A. KPC - 3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone infection in postoperative abdominal surgery patients in an intensive care setting: analysis of a case series of 30 patients. **BMC Anesthesiol;** v. 13, n. 1, p. 13, 2013

DE, ROSA FG.; CORCIONE, S.; CAVALLO, R.; DI, PERRI G.; BASSETTI, M. Critical issues for *Klebsiella pneumoniae* KPC-carbapenemase producing *K. pneumoniae* infections: a critical agenda. **Future Microbiol;** v. 10, n. 2, p. 283-94, 2015

DEL, PELOSO., Pedro, F.; Barros, MF.; Leal, S.; Fernanda, A. Sepsis por *Serratia marcescens* KPC. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 46, n.5, p.365-367, 2010.

DESIMONI, M.C.; ESQUIVEL, G.P.; MERINO, L.A. Fecal colonization by extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. **Enferm Infecc Microbiol Clin.** v. 22, n. 9, p. 507-11, 2004.

DIENSTMANN, R.; PICOLI, S. U.; MEYER, G.; SCHENKEL, T.; STEYER, J. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) in *Enterobacteriaceae* de Ambiente Hospitalar. **J. Bras. Patol. Med.** Laboratório, Rio de Janeiro, v. 46, n. 1, p. 23-7, 2010.

ENDIMIAMI, A.; HUJER, K.M.; HUJER, A.M.; ARMSTRONG, E.S.; CHOLDHARY, Y.; AGGEN, J. B.; BONOMO, R.A. ACHN-490, A neoglycoside with potent in vitro activity against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. **Antimicrob. Agentes Chemother.** v. 53, p. 4504-4507. Out. 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2764147/?tool=pubmed>. Acesso em: 06 jan. 2011.

EVANS, ME.; FEOLA, DJ.; RAPP, RP. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics is emerging multiresistant gram-negative bacteria. **Ann Pharmacother.** v. 33, p. 960-67, 1999.

FALAGAS, ME.; KARAGEORGOPOULOS, DE.; NORDMANN P. Therapeutic options for infections with *Enterobacteriaceae* producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. **Future Microbiol;** v. 6, n. 6, p. 653-66, 2011.

FALAGAS, ME.; KASIAKOU, SK. Local administration of polymyxins into the respiratory tract for the prevention and treatment of pulmonary infections in patients without cystic fibrosis. **Infection;** v. 35, n. 1, p. 3-10, 2007.

FALAGAS, ME.; KASIAKOU, SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. **Crit Care.** v. 10, n. 1, p. 27-40, 2006.

FALAGAS, M.E.; KASIAKOU, S.K.; TSIODRAS, S.; MICHALOPOULOS, A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. **Clin Med Res.** v. 4, n. 2, p. 138-146, 2006.

FALAGAS, ME.; KOPTERIDES, P. Old antibiotics for infections in critically ill patients. **Curr Opin Crit Care;** v. 13, n. 5, p. 592-7, 2007.

FALAGAS, ME.; TRIGKIDIS, KK.; VARDAKAS, KZ. Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: A systematic review. **Expert Opin Drug Saf**; v. 14, n. 11, p. 1687-701, 2015.

FONTANA, C.; FAVARO, M.; SARMATI, L.; NATOLI, S.; ALTIERI, A.; BOSSA, M.C.; MINELLI, S.; LEONARDIS, F.; FAVALLI, C. Emergence of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy. **BMC Rev. Notes**; v. 3, n. 40, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844393/?tool=pubmed>. Acesso em: 18 jan. 2011.

FURTADO, G.H.C.; D'AZEVEDO, P.A.; SANTOS, A.F.; GALES, A.C.; PIGNATARI, A.C.; MEDEIROS, E.A. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Int J Antimicrob Agents**. v. 30, p. 315-319, 2007.

GALES, A.C.; JONES, R.N.; SADER, H.S. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54731 clinical isolates of gram negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). **Clin Microbiol Infect**. v. 12, n. 4, p. 315-321, 2006.

GALES, A.C.; REIS, A.O.; JONES, R.N. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. **J Clin Microbiol**. v. 39, n. 1, p.183-190, 2001.

HERMSEN, E.D.; SULLIVAN, C.J.; ROTSCHAFER, J.C. Polymyxins: pharmacology, pharmacokinetics and clinical applications. *Infect Dis Clin North Am*.v.17, p.545-562, 2003.  
Hirsch, EB.; Tam, VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. **J Antimicrob Chemother**; v. 65, n. 6, p. 1119-25, 2010.

IARUSTOVSKII, MB.; ABRAMIAN, MV.; KROTENKO, NP.; POPOV, DA; PLIUSHCH, MG.; NAZAROVA, EI.; GORDEEV, SL. [Experience of using endotoxin selective adsorption in patients with severe sepsis after open-heart surgery]. **Anesteziol Reanimatol**; v. 3, p. 39-46, 2014.

JONES, RN.; CASTANHEIRA, M.; HU, B.; NI Y; LIN, SS; MENDES RE; WANG Y. Update of contemporary antimicrobial resistance rates across China: reference testing results for 12 medical centers (2011). **Diagn Microbiol Infect Dis**; v. 77, n. 3, p. 258-66, 2013.

KEIRSTEAD, ND.; WAGONER, MP.; BENTLEY, P.; BLAIS, M.; BROWN C; CHEATHAM L; CIACCIO P; DRAGAN Y; FERGUSON D; FIKES J; GALVIN M; GUPTA A; HALE M; JOHNSON N; LUO W; MCGRATH F; PIETRAS M; PRICE S; SATHE AG; SASAKI JC; SNOW D; WALSKY RL; KERN G. Early prediction of polymyxin-induced nephrotoxicity with next-generation urinary kidney injury biomarkers. **Toxicol Sci**; v. 137, n. 2, p. 278-91, 2014.

KELESIDIS, T.; FALAGAS, ME. The safety of polymyxin antibiotics. **Expert Opin Drug Saf**; v. 14, n. 11, p. 1687-701, 2015.

KITCHEL, B.; RASHEED, J.K.; PEREIRA, J.B.; SRINIVASAN, A.; VENEZIANAVON, S.; CARMELI, Y.; BROLUND, A.; GISKE, C.G. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother*; 53(8): p. 3365-70, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2715580/?tool=pubmed>. Acesso em 14 jan. 2011

KONTOPIDOU, F.; GIAMARELLOU, H.; KATERELOS, P.; MARAGOS, A.; KIOUMIS, I.; TRIKKA-GRAPHAKOS, E.; VALAKIS, C.; MALTEZOU, HC. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. **Clin Microbiol Infect**; v. 20, n. 2, p. 117-23, 2014.

LANDMAN, D.; Georgescu, C.; Martin, DA.; QUALE, J. Polymyxins revisited. **Clin Microbiol Rev**. v. 21, p. 449-65, 2008.

LANDMAN, D.; SALVANI, J.K.; BRATU, S.; QUALE, J. Evaluation of techniques for detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in stool surveillance cultures. **J Clin Microbiol**; v. 43, n. 11, p. 5639-41, 2005. Disponível em:



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1287836/?tool=pubmed>. Acesso em: 14 jan. 2011.

LEE, GC.; BURGESS, DS. Polymyxins and Doripenem Combination Against KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. **J Clin Med Res**; v.5, n. 2, p. 97-100, 2013.

LEE,GC.; BURGESS, DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. **Ann Clin Microbiol Antimicrob**; v. 11, n. 32, 2012.

LI, J.; NATION, R.L.; MILNE, R.W.; TURNIDGE, J.D.; COULTHARD K. Evaluation of colistin as na agent against multi-resistant gram-negative bactéria. **Int J Antimicrob Agents**, v. 25, p. 11-25, 2005.

LI, J.; NAÇÃO, RL.; TURNIDGE, JD.; MILNE, RW.; COULTHARD, K.; RAYNER, CR.; PATERSON, DL. Colistin: the re-emerging antibiotic is multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. **Lancet Infect Dis**. v. 6, p. 589-601, 2006.

LIVERMORE, DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. **Korean J Intern Med**; v. 27, n. 2, p. 128-42, 2012.

LORIAN, V. The mode of action of antibiotics on gram-negative bacilli. **Arch Int Med**. v. 128, n. 4, p. 623-632, 1971.

MAGEE, TV.; BROWN, MF.; STARR, JT.; ACKLEY, DC.; ABRAMITE, JA.; AUBRECHT, J.; BUTLER, A.; CRANDON, JL.; DIB-HAJJ, F.; FLANAGAN, ME.; GRANSKOG, K.; HARDINK, JR.; HUBAND, MD.; IRVINE, R.; KUHN, M.; LEACH, KL.; LI, B.; LIN, J.; LUKE, DR.; MACVANE, SH.; MILLER, AA.; MCCURDY, S.; MCKIM, JM.; NICOLAU, DP.; NGUYEN, TT.; NOE, MC.; O'DONNELL, JP.; SEIBEL, SB.; SHEN, Y.; STEPAN, AF.; TOMARAS, AP.; WILGA, PC.; ZHANG, L.; XU, J.; CHEN, JM. Discovery of Dap-3 polymyxin analogues for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative nosocomial infections. **J Med Chem**; v. 56, n. 12, p. 5079-93, 2013.

MARCHAIM, D.; NAVON, S.; VENEZIA, S.; SCHWABER, MJ.; CARMELI, Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species; emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes. **Antimicrob Agents Chemother.** n. 52, p. 1413-8, 2008.

MARTÍNEZ, L.; ROSENBLUETH, M.; SILVA, J.; MARTÍNEZ-ROMERO, E. How are gene sequence analyses modifying bacterial taxonomy? The case of *Klebsiella*. **Int Microbiol.** v. 7, n. 4, p. 261-8, 2004.

MASTORAKI, A.; DOUKA, E.; KRIARAS, I.; STRAVOPODIS, G.; MANOLI, H.; GEROULANOS, S. *Pseudomonas aeruginosa* susceptible only to colistin in intensive care unit patients. **Surg Infect (Larchmt)**; v. 9, n. 2, p. 153-60, 2008.

MAVIGLIA, R.; NESTORINI, R.; PENNISI, M. Role of old antibiotics in multidrug resistant bacterial infections. **Curr Drug Targets**; v. 10, n. 9, p. 895-905, 2009.

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.

MICHALOPOULOS, A.; FALAGAS, ME. Colistin and polymyxin B in critical care. **Crit Care Clin**; v. 24, n. 2, p. 377-91, 2008.

MICHALOPOULOS, A.; FALAGAS, ME. Treatment of *Acinetobacter* infections. **Expert Opin Pharmacother**; v. 11, n. 5, p. 779-88, 2010.

MICHALOPOULOS, A.; PAPADAKIS, E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. **Infection**; v. 38, n. 2, p. 81-8, 2010.

MINGEOT-LECLERCQ, MP.; TULKENS, PM.; DENAMUR, S.; VAARA, T.; VAARA, M. Novel polymyxin derivatives are less cytotoxic than polymyxin B to renal proximal tubular cells. **Peptides**; v. 35, n. 2, p. 248-52, 2012.

MOLINA, J.; CORDERO, E.; PALOMINO, J.; PACHÓN, J. Aminoglucósidos y polimixinas. / [Aminoglycosides and polymyxins]. **Enferm Infecc Microbiol Clin**; v. 27, n. 3, p. 178-88, 2009.

MONTÚFAR-ANDRADE, FE.; MESA-NAVAS, M.; AGUILAR-LONDOÑO, C.; SILDARRIAGA-ACEVEDO, C.; QUIROGA-ECHEVERR, A.; BUILES-MONTAÑO, CE.; VILLA-FRANCO, JP.; ZULETA-TOBON, JJ.; MONTÚFAR-PANTOJA, MC.; MONSALVE, MA.; HERNÁNDEZ, C. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiellapneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia / Clinical experience with infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care teaching institution in Medellin, Colombia. **Infectio**; v. 20, n. 1, p. 17-24, 2016.

MOSTARDEIRO, MM.; PEREIRA, CA.; MARRA, AR.; PESTANA, JO.; CAMARGO, LF. Nephrotoxicity and efficacy assessment of polymyxin use in 92 transplant patients. **Antimicrob Agents Chemother**; v. 57, n. 3, p. 1442-6, 2013.

MUNOZ-PRICE, LS.; POIREL, L.; BONOMO, RA.; SCHWABER, MJ.; DAIKOS, GL.; CORMICAN, M.; CORNAGLIA, G.; GARAU, J.; GNIADKOWSKI, M.; HAYDEN, MK.; KUMARASAMY, K.; LIVERMORE, DM.; MAYA, JJ.; NORDMANN, P.; PATEL, JB.; PATERSON, DL.; PITOUT, J.; VILLEGAS, MV.; WANG, H.; WOODFORD, N.; QUINN, JP. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. **Lancet Infect Dis**; v. 13, n. 9, p. 785-96, 2013.

NATION, RL.; VELKOV, T.; LI, J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? **Clin Infect Dis**; v. 59, n. 1, p. 88-94, 2014.

NEWTON BA. The properties and mode of action of the polymyxins. **Bacteriol Rev.** v. 20, p. 14-27, 1956.

OJDANA, D.; SACHA, P.; OLSZANSKA, D.; MAJEWSKI, P.; WIECZOREK, P.; JAWOROWSKA, J.; SIENKO, A.; JURCZAK, A.; TRYNISZEWSKA, E. First Report of *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase-3-Producing *Escherichia coli* ST479 in Poland. **Biomed Res Int**; p. 256-028, 2015.

OLIVEIRA, R. Nota sobre a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase – KPC. Serv. Est. De Contr. De Infecção. Mato Grosso. Disponível em: [http://www.saude.mt.gov.br/portal/arquivos/doc/Nota\\_sobre\\_a\\_KPC\\_SECIH.pdf](http://www.saude.mt.gov.br/portal/arquivos/doc/Nota_sobre_a_KPC_SECIH.pdf) Acesso em: 11 abr 2011.

OLIVEIRA, MS.; DE ASSIS, DB.; FREIRE, MP.; BOAS DO PRADO, GV.; MACHADO, AS.; ABDALA, E.; PIERROTTI, LC.; MANGINI, C.; CAMPOS, L.; CAIAFFA FILHO, HH.; LEVIN, AS. Treatment of KPC-producing *Enterobacteriaceae*: suboptimal efficacy of polymyxins. **Clin Microbiol Infect**; v. 21, n. 2, p. 179, 2015.

OLIVEIRA, MS.; PRADO, GV.; 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**; v. 61, n. 6, p. 1369-75, 2008.

OLIVEROS NAVARRO, AIDA; URIBE, NATALÍ; SIERRA, PATRICIA; JAIMES, FABIÁN; GONZÁLEZ, JAVIER MAURICIO. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems: Un estudio transversal / Bacteremia due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: A cross-sectional study. **Infectio**; v. 19, n. 2, p. 60-66, 2015.

QUEENAN, A.; BUSH, K. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. *J. Clin. Microbiol. Rev.* 20:440-458. Jul. 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1932750/?tool=pubmed>. Acesso em: 07 jan. 2011.

ROLAND, PS.; BELCHER, BP.; BETTIS, R.; MAKABALE, RL.; CONROY, PJ.; WALL, GM.; DUPRE, S.; POTTS, S. HOGG, G.; WEBER, K. A single topical agent is clinically equivalent to the combination of topical and oral antibiotic treatment for otitis externa. **Am J Otolaryngol**; v. 29, n. 4, p. 255-61, 2008.

RUPPÉ, É.; WOERTHER, PL.; BARBIER, F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. **Ann Intensive Care**; v. 5, n. 1, p. 61, 2015.

SÁNCHEZ, A.; GATTARELLO, S.; RELLO, J. New treatment options for infections caused by multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and other non fermenting gram-negative bacilli. **Semin Respir Crit Care Med**; v. 32, n.2, p. 151-8, 2011.

SEKHRI, K.; NANDHA, R.; MANDAL, A.; HABSIN, D.; SINGH, H. To study the clinical efficacy and nephrotoxicity along with the risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B. **Indian J. Pharmacol.** v. 45, p. 608-11, 2013.

SELIM, S.; MARTIN-LAURENT, F.; ROUARD, N.; GIANINAZZI, S.; VAN TUINEN, D. Impact of a new biopesticide produced by *Paenibacillus* sp. strain B2 on the genetic structure and density of soil bacterial communities. **Pest ManagSci**; v. 63, n. 3, p. 269-75, 2007.

SHARIF, S; GOLDBERG, B. Detection of IgE antibodies to bacitracin using a commercially available streptavidin-linked solid phase in a patient with anaphylaxis to triple antibiotic ointment. **Ann Allergy Asthma Immunol**; v. 98, n. 6, p. 563-6, 2007.

SOULI, M.; GALANI, I.; ANTONIADOU, A.; PAPADOMICHELAKIS, E.; POULAKOU, G.; PANAGEA, T.; VOURLI, S.; ZERVA, L.; ARMAGANIDIS, A.; KANELLAKOPOULOU, K.; GIAMARELLOU, H. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. **Clin Infect Dis**; v. 50, n. 3, p. 364-73, 2010.

STEIN, C.; MAKAREWICZ, O.; BOHNERT, JA.; PFEIFER, Y.; KESSELMEIER, M.; HAGEL, S.; PLETZ, MW. Three Dimensional Checkerboard Synergy Analysis of Colistin, Meropenem, Tigecycline against Multidrug-Resistant Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates. **PLoS One**; v. 10, n. 6, p. 126-479, 2015.

Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal. Comitê Gestor Central. Relatório sobre Enterobactérias produtoras de carbapenemase tipo KPC no Distrito Federal relativo à semana epidemiológica 42. Brasília - DF, 12.01.2011. Disponível em: [http://www.saude.df.gov.br/003/00301015.asp?ttCD\\_CHAVE=123325](http://www.saude.df.gov.br/003/00301015.asp?ttCD_CHAVE=123325). Acesso em: 11 abr. 2011

TUGAL, D.; LYNCH, M.; HUJER, AM.; RUDIN, S.; PEREZ, F.; BONOMO, RA. Multi-drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* pancreatitis: a new challenge in a serious surgical infection. **Surg Infect (Larchmt)**; v. 16, n. 2, p. 188-93, 2015.

VAARA, M.; FOX, J.; LOIDL, G.; SIIKANEN, O.; APAJALAHTI, J.; HANSEN, F.; FRIMODT-MØLLER, N.; NAGAI, J.; TAKANO, M.; VAARA, T. Novel polymyxin derivatives carrying only three positive charges are effective antibacterial agents. **Antimicrob Agents Chemother**; v. 52, n. 9, p. 3229-36, 2008.

VAARA, M.; SIIKANEN, O.; APAJALAHTI, J.; FOX, J.; FRIMODT-MØLLER, N.; HE, H.; POUDYAL, A.; LI, J.; NATION, RL.; VAARA, T. A novel polymyxin derivative that lacks the fatty acid tail and carries only three positive charges has strong synergism with agents excluded by the intact outer membrane. **Antimicrob Agents Chemother**; v. 54, n. 8, p. 3341-6, 2010.

VAARA, M.; VAARA, T. The novel polymyxin derivative NAB739 is remarkably less cytotoxic than polymyxin B and colistin to human kidney proximal tubular cells. **Int J Antimicrob Agents**; v. 41, n. 3, p. 292-3, 2013.

WEBMASTE, Daniel Vilela. Genética Geral e Genética e Evolução Práticas: Conjugação Bacteriana. Genética: Instituto de Ciências Biológica - ICB, 2005. Anual. Disponível em: <<http://www.icb.ufmg.br/big/big623/product11.htm>>. Acesso: 12 nov. 2013.

YAROUSTOVSKY, M.; ABRAMYAN, M.; KROTENKO, N.; POPOV, D.; PLYUSHCH, M.; POPOK, Z. Endotoxin adsorption using polymyxin B immobilized fiber cartridges in severe sepsis patients following cardiac surgery. **Int J Artif Organs**; v. 37, n. 4, p. 299-307, 2014.

ZAVASCKI, AP.; GOLDANI, LZ.; LI, J.; NATION, RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: A critical review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 60, n. 6, p. 1206–1215, 2007.