

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Ricardo Moresco Zucco

Estudo de utilização do Colistimetato de Sódio em Hospital Universitário do Sul do Brasil

Porto Alegre, Julho de 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Ricardo Moresco Zucco

Estudo de utilização do Colistimetato de Sódio em Hospital Universitário do Sul do Brasil

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como requisito parcial para obtenção do título de  
Farmacêutico pela Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul.

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Orientadora

Me. Bruno Simas da Rocha

Co-orientador

Porto Alegre, Julho de 2017

Este artigo foi elaborado segundo as normas da Revista *European Journal of Clinical Pharmacy*, apresentadas em anexo, na qualidade de “Artigo Original”. Adequações serão elaboradas após as correções e sugestões da banca revisora.

## **ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DO COLISTIMETATO DE SÓDIO EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL**

Ricardo Moresco Zucco<sup>1</sup>, Bruno Simas da Rocha<sup>2</sup>, Caroline Deutschendorf<sup>3</sup>, Tatiane da Silva Dal Pizzol<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup> Serviço de Farmácia, Seção de Farmácia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>3</sup> Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

### **Autor correspondente:**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Avenida Ipiranga, 2752, sala 203, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP 90.610-000

E-mail: tatiane.silva@ufrgs.br

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar o perfil de utilização de Colistimetato de Sódio e sua relação com sucesso terapêutico, óbito e nefrotoxicidade em pacientes atendidos em hospital universitário do Sul do Brasil.

**Métodos:** Estudo longitudinal, retrospectivo, não comparado, que avaliou o tratamento e desfecho de pacientes que iniciaram tratamento com Colistimetato de Sódio entre outubro de 2016 e março de 2017. Foram coletados dados sobre perfil sociodemográfico, diagnóstico, duração de tratamento, doses utilizadas, presença de nefrotoxicidade e mortalidade na internação.

**Resultados:** Colistimetato de Sódio foi utilizado em 116 cursos de tratamento, em 101 pacientes. 97,6% dos tratamentos foram para infecções por bacilos Gram-negativos com multirresistência definida. Sucesso terapêutico foi obtido em 50,9% dos casos. Vinte e quatro pacientes (20,7%) apresentaram algum grau de comprometimento renal. Constatou-se óbito em 56% dos tratamentos. Pacientes em unidades críticas apresentaram menor taxa de sucesso terapêutico e maior taxa de óbito ( $p < 0,001$  para ambos). Não foi observado aumento de sucesso terapêutico ou de nefrotoxicidade em pacientes que utilizaram doses elevadas de Colistimetato ( $p = 0,072$  e  $p = 0,06$ , respectivamente).

**Conclusão:** Colistimetato de Sódio foi prescrito de acordo com o preconizado pela instituição. Os resultados obtidos para nefrotoxicidade e óbito apresentaram resultados diferentes dos relatados em estudos semelhantes.

**Descritores:** Colistina; Colistimetato de Sódio; Nefrotoxicidade; Óbito; Bactérias Gram-negativas multirresistentes; Infecções Bacterianas; Farmacoepidemiologia.

## Introdução

Polimixinas são antibióticos polipeptídicos que se ligam a fosfolipídios da membrana externa bacteriana, tendo seu uso restrito ao combate de infecções por bactérias gram-negativas. (1)

Polimixina B e Polimixina E são as duas substâncias do grupo das Polimixinas utilizadas clinicamente. A Polimixina B foi isolada em 1947, a partir de *Bacillus polymyxa*, enquanto a Polimixina E foi descoberta em 1950, isolada da espécie *Bacillus colistinus*, e então nomeada Colistina. (1,2) O uso clínico da Colistina ganhou notoriedade a partir de 1960, quando duas formas eram comercializadas: o Sulfato de Colistina, para uso tópico e oral, e o Colistimetato de Sódio, um pró-fármaco utilizado para administração endovenosa. Ambas as formas da Colistina também eram utilizadas por via inalatória, no tratamento da fibrose cística. (3,4)

Devido a relatos de neurotoxicidade e nefrotoxicidade, e ao surgimento de antibióticos considerados mais seguros durante a década de 70, a Colistina acabou sendo substituída, e seu uso limitou-se à via tópica. (3)

A partir do crescente surgimento de infecções por bactérias multirresistentes e da estagnação na descoberta de novos antimicrobianos, houve a necessidade de reavaliar o potencial clínico de alguns antibióticos, como Colistina e Colistimetato. (3,4)

Estudo conduzido por Oliveira e colaboradores comparou o uso de Polimixina B e Colistimetato no tratamento de infecções por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenêmicos. O Colistimetato demonstrou-se tão eficaz e seguro quanto a Polimixina B para esse perfil de infecção. No entanto, como ressaltado pelos autores, a dose diária de Colistimetato não está bem estabelecida, havendo grande variação de recomendações de doses entre laboratórios. (5)

O Colistimetato de Sódio foi selecionado recentemente como alternativa para o uso de Polimixina B no tratamento de infecções por bactérias gram-negativas multirresistentes (BGN-MR) em hospital público, terciário e universitário.

Escassez de estudos definitivos sobre toxicidade e resultados conflitantes sobre a dose total diária, aliadas à recente introdução do Colistimetato no arsenal antimicrobiano do hospital, tornam necessária a realização de um estudo de utilização para este medicamento. (3) Este trabalho tem por objetivo avaliar o perfil de utilização de Colistimetato de Sódio e sua relação com sucesso terapêutico, óbito e nefrotoxicidade em pacientes atendidos em hospital universitário do Sul do Brasil.

## **Metodologia**

Estudo de Coorte retrospectivo, não controlado, em que foram analisados prontuários de 116 pacientes que iniciaram tratamento com Colistimetato de Sódio entre outubro de 2016 e março de 2017.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com prescrição de Colistimetato de Sódio no período estipulado. Pacientes com mais de um curso de tratamento, seja na mesma internação ou em internações diversas, foram tratados como pacientes distintos. Os pacientes que ainda estavam internados no período da análise dos dados foram excluídos, pois estes ainda não possuíam desfecho da infecção em tratamento.

Os dados foram coletados a partir dos prontuários dos pacientes e prescrição médica gerados na internação. Foram coletados dados sociodemográficos (sexo e idade), relacionados à internação (unidade de internação), à terapia (indicação de uso, sítio de

infecção, micro-organismo identificado, dose, tempo de uso e ocorrência de reação adversa) e ao desfecho (sucesso terapêutico e óbito).

A unidade de internação onde os pacientes se encontravam durante o tratamento com Colistimetato de Sódio foi coletada e classificada como unidades de paciente Crítico ou Não Crítico. Foram consideradas unidades críticas o Serviço de Emergência, o Centro de Tratamento Intensivo, a Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e a Unidade de Cuidados Coronarianos. As demais unidades de internação clínica ou cirúrgica foram classificadas como não críticas.

Tratamentos que não possuíam identificação laboratorial de agente infeccioso foram classificados como empíricos. Focos e sítios de infecção ativa foram agrupados conforme classificação ATC (6). Micro-organismos identificados foram classificados como multirresistentes quando confirmados pelo antibiograma.

Tipo de tratamento foi dividido segundo critério sugerido por Garonzik, classificando os pacientes como em uso de altas doses (dose de ataque de 9 milhões de unidades (9M UI) seguida de manutenção conforme critério de Garonzik adaptado por Benattar e colaboradores) ou outros regimes, de menor dose total diária de Colistimetato. (7,8)

Nefrotoxicidade foi aferida a partir da creatinina sérica (CrS) e classificada de acordo com adaptação do critério RIFLE, sendo definido o aumento de 1,5 a 2 vezes da CrS, em relação a basal, sugestivo de risco renal, entre 2 e 3 vezes caracterizador de dano renal, e aumento da CrS maior que 3 vezes um caracterizador de falência renal. Aumento de até 1,5 vezes da CrS basal não é classificado como insuficiência renal aguda. (9) Foram coletados dados dos níveis de CrS nos dias zero (basal), 3, 7 e 14. Não foi possível aplicar o critério RIFLE para pacientes que não possuíam ao menos dois níveis de CrS, sendo um basal e outro em algum dos dias



especificados. Considerou-se, para cada caso, a ocorrência mais grave dentro do critério RIFLE.

Evolução, em prontuário, da equipe assistente informando melhora clínica ou laboratorial referente à infecção foi classificada como sucesso terapêutico. Suspensão do tratamento por piora clínica ou troca de esquema antimicrobiano por qualquer motivo foram consideradas falhas terapêuticas.

Óbito por qualquer causa na internação referente ao uso de Colistimetato foi mensurada para os 116 tratamentos.

Após coleta e registro dos dados, os mesmos foram tabulados e codificados no programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 18.0 para Windows. A igualdade de proporções para as variáveis categóricas unidade de internação, dose, nefrotoxicidade, sucesso terapêutico e óbito foi analisada pelo teste estatístico Qui-quadrado de *Pearson* com correção de continuidade para Tabelas 2x2.

Este estudo de utilização de Colistimetato de Sódio foi realizado como parte das atividades do Programa de Farmacovigilância da Instituição.

## **Resultados**

A partir dos critérios de seleção do presente estudo, foram identificados 116 cursos de tratamento com Colistimetato de Sódio. As características da população estudada e das infecções tratadas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Perfil geral dos pacientes (n=116).

Variável	Média (faixa) ou n (%)
<b>Idade (anos)</b>	56 (1-92)
<b>Duração do tratamento (dias)</b>	9,3 (1-49)
<b>Sexo</b>	
Feminino	50 (43,1)
Masculino	66 (56,9)
<b>Unidade de internação</b>	
Crítica	49 (42,2)
Não crítica	67 (57,8)
<b>Local da infecção</b>	
Trato Respiratório	48 (41,4)
Trato Genitourinário	24 (20,7)
Trato Gastrointestinal	21 (18,1)
Sistema Cardiovascular	18 (15,5)
Sistema Musculoesquelético	3 (2,6)
Dermatológica	1 (0,9)
Não definido	1 (0,9)
<b>Gênero do agente infeccioso</b>	
<i>Klebsiella</i>	43 (37,1)
<i>Acinetobacter</i>	23 (19,8)
<i>Pseudomonas</i>	13 (11,2)
<i>Citrobacter</i>	2 (1,7)
<i>Enterobacter</i>	2 (1,7)
<i>Serratia</i>	1 (0,9)
Não identificado	32 (27,6)
<b>Agente multirresistente (n=84)</b>	80 (95,2)
<b>Tipo de tratamento</b>	
Doses altas (9M UI)	14 (12,1)
Outros regimes (< 9M UI)	102 (87,9)
<b>Sucesso terapêutico</b>	59 (50,9)
<b>Óbito na internação</b>	65 (56,0)
<b>Nefrotoxicidade (adaptado de RIFLE)</b>	
Não	75 (64,7)
Risco	12 (10,3)
Injúria	9 (7,8)
Falência	3 (2,6)
Não se aplica	17 (14,7)

A amostra foi composta por 116 tratamentos, em 101 pacientes com idades entre 1 e 92 anos, predominantemente do sexo masculino (56,9%). O tempo médio de uso de

Colistimetato foi de 9,3 dias, sendo identificados quatro intervalos principais de tratamento: entre 3 e 4 dias (n=24), entre 7 e 8 dias (n=25), 11 dias (n=9) e entre 14 e 16 dias (n=14).

Infecções do trato respiratório foram as mais frequentes, acometendo 41,4% dos pacientes. Outros focos comuns foram trato geniturinário (20,7%), trato gastrointestinal (18,1%) e sistema cardiovascular (15,5%).

Houve confirmação microbiológica em 84 das 116 infecções, sendo os gêneros *Klebsiella* (37,1%), *Acinetobacter* (19,8%) e *Pseudomonas* (11,2%) os mais frequentes. 32 tratamentos não tiveram isolamento de BGN.

Resistência a antimicrobianos carbapenêmicos e beta-lactâmicos, entre outros, foi observada em 80 dos 84 casos de isolamento bacteriano. Dos quatro casos sem multirresistência, dois eram referentes a infecção por *Klebsiella* sp., e os outros dois, por *Acinetobacter* sp.

A tabela 2 apresenta o perfil dos pacientes de acordo com o tipo de unidade de internação.

Tabela 2 – Perfil de tratamento e desfecho em relação ao tipo de unidade de internação (n=116).

Variável	Unidade crítica n (%)	Unidade não crítica n (%)	P
Óbito	42 (85,7)	23 (34,3)	<0,001*
Sucesso terapêutico	15 (30,6)	44 (65,7)	<0,001*
Tipo de Tratamento			0,36
Dose alta	8 (16,3)	6 (8,7)	
Outros regimes	41 (83,7)	61 (91,3)	
Nefrotoxicidade (adaptado de RIFLE)			0,21
Não	29 (70,7)	46 (79,3)	
Risco	5 (12,2)	7 (12,1)	
Injúria	4 (9,8)	5 (8,6)	
Falência	3 (7,3)	0 (0,0)	

\*  $p < 0,05$  para teste estatístico Qui-quadrado de Pearson.

O resultado do teste estatístico Qui-quadrado de *Pearson* indicou que pacientes em unidades críticas apresentaram menor sucesso terapêutico e maior taxa de óbito ( $p < 0,001$  para ambos).

A tabela 3 apresenta o perfil dos pacientes de acordo com o desfecho óbito na internação.

Tabela 3 - Perfil de tratamento e desfecho em relação ao óbito (n=116).

Variável	Óbito	Alta	P
Tipo de Tratamento			0,34
Dose alta	10 (15,4)	4 (7,8)	
Outros regimes	55 (84,6)	47 (92,2)	
Nefrotoxicidade (adaptado de RIFLE)			0,39
Não	40 (74,1)	35 (77,8)	
Risco	7 (13,0)	5 (11,1)	
Injúria	4 (7,4)	5 (11,1)	
Falência	3 (5,6)	0 (0,0)	
Sucesso terapêutico	15 (18,8)	44 (86,3)	<0,001*

\*  $p < 0,05$  para teste estatístico Qui-quadrado de *Pearson*.

O teste Qui-quadrado de *Pearson* demonstrou diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de óbito na internação e sucesso terapêutico,  $\chi^2 (1, N = 116) = 43,1, p < 0,001$ . Não foi encontrada diferença entre óbito na internação e tipo de tratamento, nem entre ocorrência de nefrotoxicidade e óbito.

Na tabela 4 é apresentado o perfil dos pacientes conforme a dose utilizada de Colistimetato.

Tabela 4 - Perfil de tratamento e desfecho em relação à dose (n=116).

Variável	Dose alta	Outros regimes	P
Nefrotoxicidade (adaptado de RIFLE)			0,06
Não	10 (71,4)	65 (76,5)	
Risco	1 (7,1)	11 (12,9)	
Injúria	1 (7,1)	8 (9,4)	
Falência	2 (14,3)	1 (1,2)	
Sucesso terapêutico	6 (42,9)	53 (52,0)	0,72
Óbito	10 (71,4)	55 (53,9)	0,34

Teste de Qui-quadrado de *Pearson* demonstrou haver taxa semelhante de sucesso terapêutico independente da dose de Colistimetato de Sódio utilizada,  $\chi^2 (1, N = 116) = 43,1$ ,  $p = 0,72$ . Como apresentado na Tabela 4, a ocorrência de nefrotoxicidade nos pacientes em uso de doses altas foi semelhante ao de pacientes em uso de regimes com doses menores de Colistimetato de Sódio.

## Discussão

Este estudo se propôs a analisar o padrão de utilização de Colistimetato de Sódio, recentemente selecionado no hospital como tratamento para BGN-MR, avaliar a incidência de nefrotoxicidade, sucesso terapêutico, óbito e posologia, e comparar os resultados obtidos com a literatura.

Os tratamentos com Colistimetato tiveram duração média de 9,3 dias. Resultado similar foi encontrado por diversos trabalhos com delineamento semelhante. (10-12)

A infecção mais prevalente na população estudada foi do trato respiratório, seguida por infecções no trato geniturinário, gastrointestinal e do sistema cardiovascular. Com exceção

do trato gastrointestinal, estes focos infecciosos são os mais frequentes na maioria dos estudos clínicos, como descrito em estudos prévios. (3,13) A elevada incidência de infecções do trato gastrointestinal por BGN-MR se explica pelo fato de a instituição ser referência para as especialidades de infectologia, de hepatologia e de reabilitação intestinal.

Entre os patógenos identificados, predominam os gêneros *Klebsiella*, *Acinetobacter* e *Pseudomonas*, três dos BGN-MR mais frequentes e com vasta documentação de tratamento com Colistimetato. (2-4,8,14-16)

A prescrição de Colistimetato de Sódio no hospital onde o estudo foi conduzido é condicionada a infecções por BGN-MR identificadas microbiologicamente. No entanto, há casos em que o tratamento é iniciado empiricamente. Para isso leva-se em conta o perfil da infecção, história clínica do paciente e risco-benefício do tratamento. Todos os tratamentos com Colistimetato são analisados pela Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) institucional e, em casos de tratamento empírico, a CCIH libera o tratamento para até 3 dias, a fim de que o paciente inicie o tratamento enquanto se busca a confirmação microbiológica e posterior teste de suscetibilidade a antimicrobianos. Essa rotina levou ao tratamento de quatro pacientes com infecções por *Klebsiella* e *Acinetobacter* multissensíveis. Destes, um paciente apresentava colonização por BGN-MR identificada em internação anterior, enquanto outro era classificado como paciente crítico. Para esses 2 casos, a CCIH prevê a possibilidade de ampliação de cobertura antimicrobiana, conforme descrito na política de uso de antimicrobianos da instituição. (17) Percebe-se, pelo perfil das infecções diagnosticadas, que a utilização de Colistimetato esteve de acordo com a indicação aprovada na instituição.

O sucesso terapêutico foi obtido em 50,9% dos casos, resultado semelhante ao achado por Levin e colaboradores (58%), porém menor que o encontrado por Markou e colaboradores, (73%). O estudo executado por Markou considerou ausência de febre por 48 horas ou retirada de vasopressor 48 horas após choque séptico como sucesso terapêutico. (18,19) Elefritz relatou sucesso terapêutico de 55%, também semelhante ao encontrado no presente estudo. (11)

Algum grau de nefrotoxicidade foi observado em 20,7% dos pacientes. Rigatto e colaboradores relataram 38,3% de nefrotoxicidade, enquanto Akajagbor e colaboradores obtiveram 60,4% de pacientes com algum nível de intoxicação renal. Ambos utilizaram o critério RIFLE. (10,20) A maioria dos estudos com Colistimetato limita-se a utilização em pacientes críticos, que geralmente utilizam outros medicamentos com potencial nefrotóxico. Esta diferença no perfil dos pacientes pode ser um confundidor.

A utilização de doses altas não apresentou diferença estatisticamente significativa na taxa de sucesso terapêutico, ocorrência de nefrotoxicidade (pelo critério utilizado) ou de óbito na internação ( $p = 0,72, 0,06$  e  $0,36$ , respectivamente). Considerando o critério de nefrotoxicidade definido nesse estudo, os resultados obtidos reforçam os achados por Dalfino e colaboradores, que também não observou relação entre nefrotoxicidade e doses altas de Colistimetato, utilizando classificação semelhante de perda de função renal. (16) Os resultados obtidos neste estudo para sucessos terapêuticos e óbitos corroboram com os encontrados por estudos prévios. (8,11)

Assim como em estudos prévios, o presente estudo teve como limitação a avaliação de mortalidade por qualquer causa. (11-13,16) O desfecho óbito na internação apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) para pacientes em tratamento com

Colistimetato em unidades críticas, tendo 85,7% dos pacientes internados nessas unidades evoluído a óbito, enquanto para pacientes de unidades clínicas ou cirúrgicas não críticas, óbito ocorreu em aproximadamente um terço dos casos (34,3%). Essa taxa também foi observada por Tanita *et al*, que tinham sua amostra formada apenas por pacientes críticos, e que observou 83,5% de mortalidade na internação. (21) Outros estudos, que não se limitaram apenas a pacientes críticos, constaram óbito entre 30 e 37% dos casos, enquanto o presente trabalho constatou óbito de 56%. (12,18,20)

### **Conclusão**

O presente estudo, além de descrever o padrão de utilização do Colistimetato de Sódio na instituição, apresentou resultados que sugerem utilização para a indicação correta e tempo médio de uso semelhante ao de outros hospitais, apontou a ocorrência de menor taxa de piora da função renal, mas maior taxa de óbitos, em relação a estudos semelhantes. A fim de se estabelecer a influência do tratamento com Colistimetato, seja em doses conservadoras ou mais elevadas, na função renal e no desfecho clínico do paciente, deve-se realizar estudos comparados, preferencialmente com diferenciação para causa de óbito, informação pouco explorada pelos estudos publicados até então.



## Referências

- 1 - Mendes CAC, Burdmann EA. Polimixinas: revisão com ênfase na nefrotoxicidade. Rev Assoc Med Bras. 2009; 55(6): 752-759.
- 2 - Landman D, Georgescu C *et al.* Polymyxins Revisited. Clin Microbiol Rev. 2008; 21(3): 449-465.
- 3 - Li J, Nation RL, *et al.* Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Lancet Infect Dis 2006; 6: 589-601.
- 4 - Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. Clin Infect Dis 2005; 40: 1333-1341.
- 5 - Oliveira MS, Prado GVB *et al.* Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 65(4): 431-434.
- 6 - WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016. Internet: [Consulta: 15 Junho 2017].
- 7 - Garonzik SM, Li J *et al.* Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistin in Critically Ill Patients from a Multicenter Study Provide Dosing Suggestions for Various Categories of Patients. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(7): 3284-3294.
- 8 - Benattar YD, Omar M *et al.* The Effectiveness and Safety of High-Dose Colistin: Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis 2016; 63: 1605-1612.
- 9 - Uchino S, Bellomo R *et al.* An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. Crit Care Med 2006; 34(7): 1913-1917.

10 - Akajagbor DS, Wilson SL *et al.* Higher Incidence of Acute Kidney Injury With Intravenous Colistimethate Sodium Compared With Polymyxin B in Critically Ill Patients at a Tertiary Care Medical Center. *Clin Infect Dis* 2013; 57(9): 1300-1303.

11 - Elefritz JL, Bauer KA *et al.* Efficacy and Safety of a Colistin Loading Dose, High-Dose Maintenance Regimen in Critically Ill Patients With Multidrug-Resistant Gram-Negative Pneumonia. *J Intensive Care Med* 2016; 1-7.

12 – Koomanachai P, Tiengrim S *et al.* Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 402-406.

13 - Maltezou HC, Kontopidou F *et al.* Infections Caused by Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens in Hospitalized Children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(4): e151-e154. Electronic Journal <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23249908> [Consulta: 02 Julho 2017].

14 - Carvalho VDN, Cogo LL. Resistência às Polimixinas em Bactérias Gram-Negativas: uma Revisão Microbiológica. *Visão Acadêmica* 2014; 15(1): 119-129.

15 - Velkov T, Roberts KD *et al.* Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. *Future Microbiol* 2013; 8(6): 711-724.

16 - Dalfino L, Puntillo F *et al.* High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12): 1720-1726.

17 - Santos RP, Nagel F *et al.* Política de Antimicrobianos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – 2010 Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Rev HCPA 2010; 30(1):13-21.

18 - Levin AS, Barone AA *et al.* Intravenous Colistin as Therapy for Nosocomial Infections Caused by MultidrugResistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii. Clin Infect Dis 1999; 28:1008–1011.

19 - Markou N, Apostolakos H *et al.* Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. Critical Care 2003; 7(5): R78-R83. Electronic Journal <http://ccforum.com/content/7/5/R78> [Consulta: 04 Julho 2017].

20 - Rigatto MH, Oliveira MS *et al.* Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60(4): 2443-2449.

21 - Tanita MT, Carrilho CMDM *et al.* Colistina parenteral no tratamento de infecções graves: experiência em centro único. Rev Bras Ter Intensiva 2013;25(4):297-305.

## **Anexo I – Normas da revista**

### **Originals**

Experimental papers with the following general structure: Introduction, methods, results and discussion.

### **General Principles**

1. The text of observational and experimental articles is usually, divided into the following sections: Introduction, Methods, Results, and Discussion. This so-called “IMRAD” structure is not an arbitrary publication format but rather a direct reflection of the process of scientific discovery. Long articles may need subheadings within some sections (especially Results and Discussion) to clarify their content. Other types of articles, such as case reports, reviews, and editorials, probably need to be formatted differently.

2. Double-spacing all portions of the manuscript— including the title page, abstract, text, acknowledgments, references, individual tables, and legends—and generous margins make it possible for editors and reviewers to edit the text line by line and add comments. As manuscripts are submitted electronically, the files should be double-spaced to facilitate reviewing and editing.

3. The authors will have to certify that the presented works are unpublished and have not been sent simultaneously to other journals for his publication. This does not exclude the publication of complete works later to the publication of previous findings as summaries, letters and preliminary communications. In this case a copy of the publication will be attached to the presented manuscript.

4. The works will have to be written in English language, with the abstract summarize in English and Spanish. The manuscripts will be written in electronic format by the publishers of text Microsoft Word version 2.0 or superior, to double space, size of page DIN A-4 and the margins to 2,5 cm.

5. All the pages will take a correlative numeration in the top right angle, beginning for the page of the title and including the tables and figures. Every part of the work will begin in a new page in the following order.

### ***Title Page***

The title page should have the following information:

1. Article title. Concise titles are easier to read than long, convoluted ones. Titles that are too short may, however, lack important information, such as study design (which is particularly important in identifying randomized, controlled trials). Authors should include all information in the title that will make electronic retrieval of the article both sensitive and specific.

2. Authors' names and institutional affiliations with author's highest academic degree(s).

3. The name of the department(s) and institution(s) to which the work should be attributed.

4. Disclaimers, if any.

5. Contact information for corresponding authors. The name, mailing address, telephone and fax numbers, and e-mail address of the author responsible for correspondence about the manuscript. The corresponding author could indicate whether his or her e-mail address can be published.

6. The name and address of the author to whom requests for reprints should be addressed or a statement that reprints are not available from the authors.

7. Source(s) of support in the form of grants, equipment, drugs, or all of these.

### ***Conflict of Interest Notification Page***

To prevent potential conflicts of interest from being overlooked or misplaced, this information needs to be part of the manuscript. The ICMJE has developed a uniform disclosure form for use by ICMJE member journals.

### **Abstract**

1. Structured abstracts are preferred for original research and systematic reviews. The abstract should provide the context or background for the study and should state the study's purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), principal conclusions, and funding sources. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.
2. Because abstracts are the only substantive portion of the article indexed in many electronic databases, and the only portion many readers read, authors need to be careful that they accurately reflect the content of the article.
3. Later in the summary, there will be three to ten key words that should allow to identify the content. One advises to use the terms of Medical Subject Headings (MeSH) of the Index Medicus.

### **Introduction**

1. Provide a context or background for the study (that is, the nature of the problem and its significance). State the specific purpose or research objective of, or hypothesis tested by, the study or observation; the research objective is often more sharply focused when stated as a question. Both the main and secondary objectives should be clear, and any prespecified subgroup analyses should be described. Provide only directly pertinent references, and do not include data or conclusions from the work being reported.

### **Methods**

1. The Methods section should include only information that was available at the time the plan or protocol for the study was being written; all information obtained during the study belongs in the Results section.
2. Describe your selection of the observational or experimental participants (patients or laboratory animals, including controls) clearly, including eligibility and exclusion criteria and a description of the source population. Because the relevance of such variables as age and sex to the object of research is not always clear, authors should explain their use when they are included in a study report—for example, authors should explain why only participants of certain ages were included or why women were excluded. The guiding principle should be clarity about how and why a study was done in a particular way.
3. Identify the methods, apparatus (give the manufacturer's name and address in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results. Give references to established methods, including statistical methods (see below); provide references and brief descriptions for methods that have been published but are not well-known; describe new or substantially modified methods, give the reasons for using them, and evaluate their limitations. Identify precisely all drugs and chemicals used, including generic name(s), dose(s), and route(s) of administration.
4. Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as P values, which fail to convey important information about effect size. References for the design of the study and statistical methods should be to standard works when possible (with pages stated). Define statistical terms, abbreviations, and most symbols. Specify the computer software used.

### **Results**

1. Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations, giving the main or most important findings first. Do not repeat all the data in the tables or illustrations in the text; emphasize or summarize only the most important observations. Extra or supplementary materials and technical detail can be placed in an appendix where they will be accessible but will not interrupt the flow of the text, or they can be published solely in the electronic version of the journal.
2. When data are summarized in the Results section, give numeric results not only as derivatives (for example, percentages) but also as the absolute numbers from which the derivatives were calculated, and specify the statistical methods used to analyze them. Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess supporting data. Do not duplicate data in graphs and tables. Avoid nontechnical uses of technical terms in statistics, such as "random" (which implies a randomizing device), "normal," "significant," "correlations," and "sample." Where scientifically appropriate, analyses of the data by such variables as age and sex should be included.

## **Discussion**

1. Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them in the context of the totality of the best available evidence. Do not repeat in detail data or other information given in the Introduction or the Results section. For experimental studies, it is useful to begin the discussion by briefly summarizing the main findings, then explore possible mechanisms or explanations for these findings, compare and contrast the results with other relevant studies, state the limitations of the study, and explore the implications of the findings for future research and for clinical practice.

2. Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not adequately supported by the data. In particular, avoid making statements on economic benefits and costs unless the manuscript includes the appropriate economic data and analyses. Avoid claiming priority or alluding to work that has not been completed. State new hypotheses when warranted, but label them clearly as such.

## **References**

1. Although references to review articles can be an efficient way to guide readers to a body of literature, review articles do not always reflect original work accurately. Readers should therefore be provided with direct references to original research sources whenever possible. On the other hand, extensive lists of references to original work on a topic can use excessive space on the printed page. Small numbers of references to key original papers often serve as well as more exhaustive lists, particularly since references can now be added to the electronic version of published papers, and since electronic literature searching allows readers to retrieve published literature efficiently.

2. Avoid using abstracts as references. References to papers accepted but not yet published should be designated as "in press" or "forthcoming"; authors should obtain written permission to cite such papers as well as verification that they have been accepted for publication. Information from manuscripts submitted but not accepted should be cited in the text as "unpublished observations" with written permission from the source.

3. Avoid citing a "personal communication" unless it provides essential information not available from a public source, in which case the name of the person and date of communication should be cited in parentheses in the text. For scientific articles, obtain written permission and confirmation of accuracy from the source of a personal communication.

4. Some but not all journals check the accuracy of all reference citations; thus, citation errors sometimes appear in the published version of articles. To minimize such errors, references should be verified using either an electronic bibliographic source, such as PubMed or print copies from original sources. Authors are responsible for checking that none of the references cite retracted articles except in the context of referring to the retraction. For articles published in journals indexed in MEDLINE, the ICMJE considers PubMed the authoritative source for information about retractions. Authors can identify retracted articles in MEDLINE by using the following search term, where pt in square brackets stands for publication type: Retracted publication [pt] in PubMed.

5. The Uniform Requirements style for references is based largely on an American National Standards Institute style adapted by the NLM for its databases. Authors should consult NLM's Citing Medicine for information on its recommended formats for a variety of reference types. Authors may also consult sample references, a list of examples extracted from or based on Citing Medicine for easy use by the ICMJE audience; these sample references are maintained by NLM.

### *Standard Article*

Solter Na, Wasserman Si, Auster KF. Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophile chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med* 1997; 294: 487-9.

### *Corporate Article*

Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Pathology. Recommended method for the determination of gamma-glutamyltransferase in blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 36:119-25.

### *Supplement*

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Supl 1): 275-82.

### *Books and Monographs*

#### *Author*

Ringver MK, Bond D. Gerontology and leadership skills fur nurses. 2d ed. Albany, NY; Delmar; 1996.

#### *Editors*

Rhode AJ, Van Rooyce CE, eds. Text-book of virology for students and practitioners of medicine and other health sciences. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1968.

#### *Chapter of a book*

Weinstein L; Swartz N: Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jt, Soderman WA, Eds. Pathologic physiology: Mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974: 457-72.

#### *Work of a Congress/ symposium/International Meeting*

Cuzzy CE Jr, Antal EG, Keys PW et al. The drug-specific audit: Another tool for pharmacy. Presented at the 13th Annual ASHP Midyear Clinical Meeting, 5th December 1978, San Antonio TX.

#### *Intenet*

#### *Books*

MediMedia-Medicom. Vademecum International [on line]. Madrid: 39th edition. Madrid: MediMediaMedicom, 1998, Electronic version of the catalog of same name. <http://vademecum.medicom.es/> [Consulted: 14th January 1999].

#### *Electronic Journals*

Fuincham JE. "The role and economic impact of pharmacists care" [on line]. *Journal of Pharmaceutical Care*. Vol 1, article 1 (1997). Electronic Journal <http://198.79.220.3/pharmacay/jpc/jp10101.htm> [Consult: 2th February 1999].

#### *Web page*

Electronic Documents: Implications for Libraries. *The Public.Acces Computer Systems Review* [on line]. 1994, vol 5, no. 3 pp. 5-21. Internet: [Consulted: 28th July 1994].

6. References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in text, tables, and legends by Arabic numerals in parentheses. References cited only in tables or figure legends should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the list of Journals Indexed for MEDLINE, posted by the NLM on the Library's Web site. Journals vary on whether they ask authors to cite electronic references within parentheses in the text or in numbered references following the text.

#### **Sample references:**

#### *Tables*

1. Tables capture information concisely and display it efficiently; they also provide information at any desired level of detail and precision. Including data in tables rather than text frequently makes it possible to reduce the length of the text.

2. Type or print each table with double-spacing on a separate sheet of paper. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. Do not use internal horizontal or vertical lines. Give each column a short or an abbreviated heading. Authors should place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain all nonstandard abbreviations in footnotes, and use the following symbols, in sequence:

\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶, etc.

3. Identify statistical measures of variations, such as standard deviation and standard error of the mean.

4. Be sure that each table is cited in the text.

5. If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge that source fully.

6. Additional tables containing backup data too extensive to publish in print may be appropriate for publication in the electronic version of the journal, deposited with an archival service, or made available to readers directly by the authors. An appropriate statement should be added to the text to inform readers that this additional information is available and where it is located. Submit such tables for consideration with the paper so that they will be available to the peer reviewers.

### *Illustrations (Figures)*

1. Figures should be either professionally drawn and photographed, or submitted as photographic-quality digital prints. In addition to requiring a version of the figures suitable for printing, some journals now ask authors for electronic files of figures in a format (for example, JPEG or GIF) that will produce high-quality images in the Web version of the journal; authors should review the images of such files on a computer screen before submitting them to be sure they meet their own quality standards.

2. For x-ray films, scans, and other diagnostic images, as well as pictures of pathology specimens or photomicrographs, send sharp, glossy, black-and-white or color photographic prints, usually 127 x 173 mm (5 x 7 inches). Although some journals redraw figures, many do not. Letters, numbers, and symbols on figures should therefore be clear and consistent throughout, and large enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Figures should be made as self-explanatory as possible, since many will be used directly in slide presentations. Titles and detailed explanations belong in the legends--not on the illustrations themselves.

3. Photomicrographs should have internal scale markers. Symbols, arrows, or letters used in photomicrographs should contrast with the background.

4. Photographs of potentially identifiable people must be accompanied by written permission to use the photograph.

5. Figures should be numbered consecutively according to the order in which they have been cited in the text. If a figure has been published previously, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the figure. Permission is required irrespective of authorship or publisher except for documents in the public domain.

6. For illustrations in colour, ascertain whether the journal requires colour negatives, positive transparencies, or colour prints. Accompanying drawings marked to indicate the region to be reproduced might be useful to the editor. Some journals publish illustrations in colour only if the author pays the additional cost.

7. Authors should consult the journal about requirements for figures submitted in electronic formats.

### *Legends for Illustrations (Figures)*

1. Type or print out legends for illustrations using double spacing, starting on a separate page, with Arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations, identify and explain each one clearly in the legend. Explain the internal scale and identify the method of staining in photomicrographs.

### **Units of Measurement**



1. Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, or liter) or their decimal multiples.

2. Temperatures should be in degrees Celsius. Blood pressures should be in millimetres of mercury. Journals vary in the units they use for reporting hematologic, clinical chemistry, and other measurements. Authors must consult the Information for Authors of the particular journal and should report laboratory information in both local and International System of Units (SI). Editors may request that authors add alternative or non-SI units, since SI units are not universally used. Drug concentrations may be reported in either SI or mass units, but the alternative should be provided in parentheses where appropriate.

### ***Abbreviations and Symbols***

1. Use only standard abbreviations; use of nonstandard abbreviations can be confusing to readers. Avoid abbreviations in the title of the manuscript. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parenthesis should be used on first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement.

### **Intellectual Property/ Copyright**

1. Any Author/s, who submits a paper, expressly acknowledges and accepts at the precise time that he/she/they is/are submitting his/her/their paper, the European Journal of Clinical Pharmacy® to be a collective work as defined by the Spanish Royal Legislative Decree 1/1996 of 12th of April, approving the revised text of the Copyright Act, which regulates, clarifies and harmonizes the existing legislation on the subject, currently in force.

The Spanish Copyright Act sets forth that, except otherwise agreed, the rights upon a collective work shall vest in the person who publishes and discloses it using its name. Such person is here Rasgo Editorial S.L. and the Author/s expressly agrees and acknowledges to be already aware of it, or otherwise to be here well informed in this regard. In addition to the cited acknowledgment set forth by Spanish law, any Author/s, who submits a paper, expressly acknowledges and accepts at the precise time that he/ she/they is/are submitting his/her/their paper to European Journal of Clinical Pharmacy® , all rights upon his/her/their submitted paper to vest in Rasgo Editorial, S.L., as set forth regarding collective works by the Spanish Copyright Act. Consequently, after a paper is submitted by an Author/s, Rasgo Editorial, S.L. shall be able to reproduce, distribute and publicly communicate it (also in the form of making it available to the public through the Internet), in any and all existing formats and devices, during the whole legal life of the rights and in all territories in the world.

2. Any Author/s, who submits a paper, expressly agrees and accepts at the precise time that he/she/they is/are submitting his/her/their paper, that Rasgo Editorial S.L. will be entitled to exploit the rights set forth in the previous Paragraph upon any paper submitted by the Author/s, either by itself or by means of third parties, either within a journal, or also in a separated form without forming part of the journal, without the Author/s being able to exploit his/her/their submitted paper on his/her/their own.

3. Any Author/s, who submits a paper, expressly acknowledges and accepts at the precise time that he/she/they is/are submitting his/her/their paper, that because of the nature and practices within the market of journals as the European Journal of Clinical Pharmacy® , the increase of the reputation of the Author/s as researcher, when publishing in the journal, is a satisfying remuneration for the contribution of the Author/s. With this regard the Author/s expressly agrees and accepts not to have any further remuneration/s to claim to Rasgo Editorial, S.L. for any of the rights to which this company will be entitled to.

4. Any Author/s, who submits a paper, declares to have accurately read these terms and conditions and he/she/they expressly agrees with Rasgo Editorial S.L. the above provisions, terms and conditions, and their legal consequences, are subject to Spanish laws, and that in case of any dispute arising or derived of, or related to, their contribution, the competent jurisdiction to resolve them shall be the courts and tribunals of Spain.