

# Polimixinas: Qual usar?

Medicamento é muito eficaz no combate a bactérias multirresistentes

Por Dr. Rogério de Melo Carvalho Santos

Médico infectologista do Hospital de Urgências Governador Otávio Laje (HUGOL – Goiânia), Hospital de Urgências de Aparecida de Goiânia (HUAPA) e SCIH do Hospital e Maternidade Jardim América em Goiânia-GO

“Em virtude da extrema nefrotoxicidade associada à administração parenteral de tais drogas, elas são raramente utilizadas”. (*Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eighth edition, 1990.*)<sup>1</sup>

Era assim a definição de polimixina em um passado, não muito distante, e que foi mudada em poucos anos por pura necessidade.

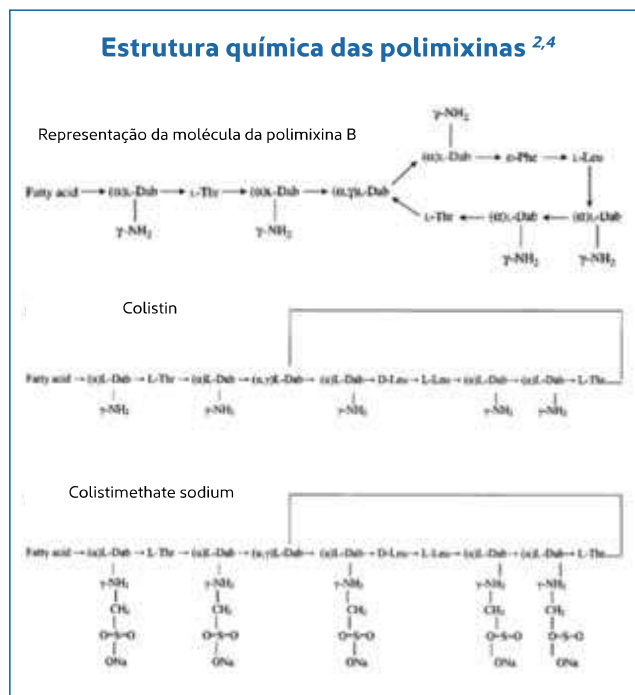
## Breve histórico

As polimixinas foram descobertas em 1947, derivadas de produtos de cepas de *bacillus polymyxa* e *bacillus colistinus*.<sup>1,2</sup>

Constituem um grupo de cinco substâncias: Polimixinas A, B, C, D e E, sendo esta última chamada de colistina por ser derivada do *Bacillus colistinus*. Somente as polimixinas B e E (colistina) são utilizadas na prática clínica, devido à toxicidade dos demais compostos.<sup>3</sup>

A partir das décadas de 1970 e 1980, com o surgimento de novas classes de antimicrobianos, as polimixinas foram deixadas de lado, sendo necessário seu resgate devido ao surgimento e, atualmente, o crescente aumento de bactérias resistentes a vários antibióticos, principalmente carbapenêmicos (ERC).

## Estrutura química das polimixinas<sup>2,4</sup>



## Mecanismo de ação

São antimicrobianos polipeptídeos que agem como detergentes policatiônicos, retirando cálcio e magnésio da molécula polissacarídea da membrana externa de bactérias Gram-negativas, desestabilizando-a, aumentando sua permeabilidade, havendo assim rápida perda do conteúdo intracelular e, conseqüentemente, morte bacteriana.<sup>5</sup>

Além da sua ação bactericida, tem também ação antiendotoxina por

neutralizar o lipídeo A da molécula de lipopolissacarídeo, a endotoxina das bactérias Gram-negativas.<sup>1,5,6</sup>

### Espectro de ação e resistência<sup>2,3,5,7</sup>

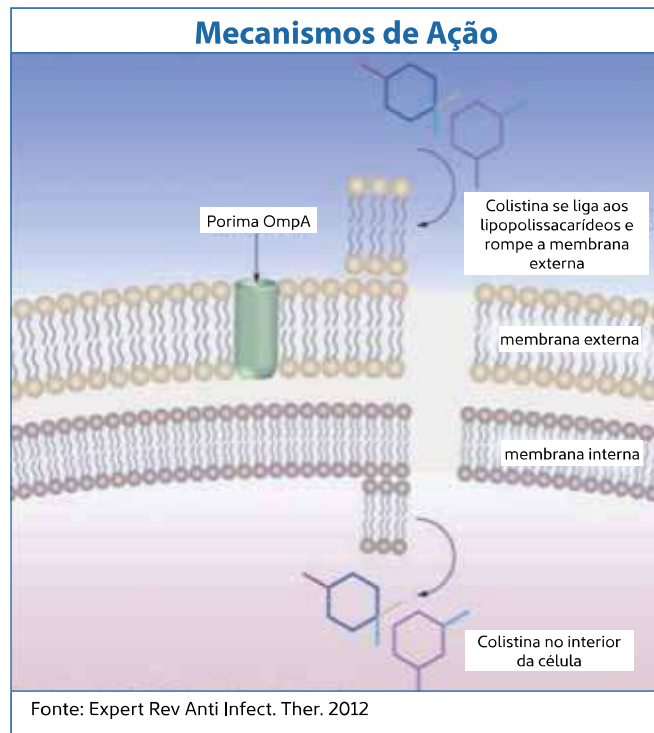
Seu espectro de ação costuma abranger *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Citrobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Bordetella* e *Shigella*.

### Opções clínicas<sup>7</sup>

Comercialmente, temos a polimixina B na forma de sulfato na apresentação tópica (pele, ouvidos e olhos) e por via parenteral (intravenosa e intratecal). Já a polimixina E (colistina) é encontrada comercialmente como sulfato, usada topicamente para descontaminação intestinal e como Colestimetato de sódio (CMS) para uso parenteral, e neste caso, após administração há conversão em colistina.

### Uso clínico atual<sup>10</sup>

Conforme mencionado no início desta matéria, o resgate das polimixinas se deu por dois fatores: importante resistência bacteriana e falta de novas classes antimicrobianas. Sua reaparição se deu por pura falta de opções frente ao cenário atual de infecções graves, principalmente, relacionadas à assistência à saúde. Cepas resistentes de *Acinetobacter*, *Pseudomonas* e as enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC), sejam produtoras de carbapenemases ou por acúmulo de outros mecanismos de resistência, ainda costumam ter boa sensibilidade às polimixinas. Diferentemente de países desenvolvidos como EUA e alguns países europeus que têm números maiores de infecções documentadas por bactérias Gram-positivas, inclusive multirresistentes,



no Brasil e em muitos países ainda em desenvolvimento, o problema maior são bactérias Gram-negativas. Observamos cada vez mais os surtos de *Acinetobacter sp*, KPCs (bactérias com gene que lhes permite produção da enzima carbapenemase que confere resistência a todos os carbapenêmicos): *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Citrobacter*, *enterobacter*, *Serratia*, *Salmonella*, *proteus*, *Pseudomonas*, e mais recentemente as NDMs (bactérias Gram-negativas produtoras de enzima Metallo-beta-lactamase), capazes de degradar o anel betalactâmicos de todos os antibióticos desta classe, inclusive todos os carbapenêmicos, Cefalosporinas, Penicilinas semi-sintéticas ou não, podendo deixar o médico sem nenhuma opção terapêutica frente a infecção de seu paciente.

As polimixinas são, sem dúvida, um dos poucos antibióticos e, em alguns casos, o único com boa sensibilidade para combater estas bactérias e, por

**Sendo a colistina uma pró-droga, seu uso em pacientes graves e potencialmente imunocomprometidos talvez seja menos interessante que o uso da Polimixina B, que é um metabólito ativo e já atua de imediato, poupando assim tempo, que às vezes os pacientes graves não têm**

enquanto, com relatos de resistência menos frequentes, devendo sempre fazer parte do esquema para tratamento das infecções causadas por esses agentes resistentes.

**Mas qual das duas formulações usar?** <sup>7,8,9,10,11</sup>

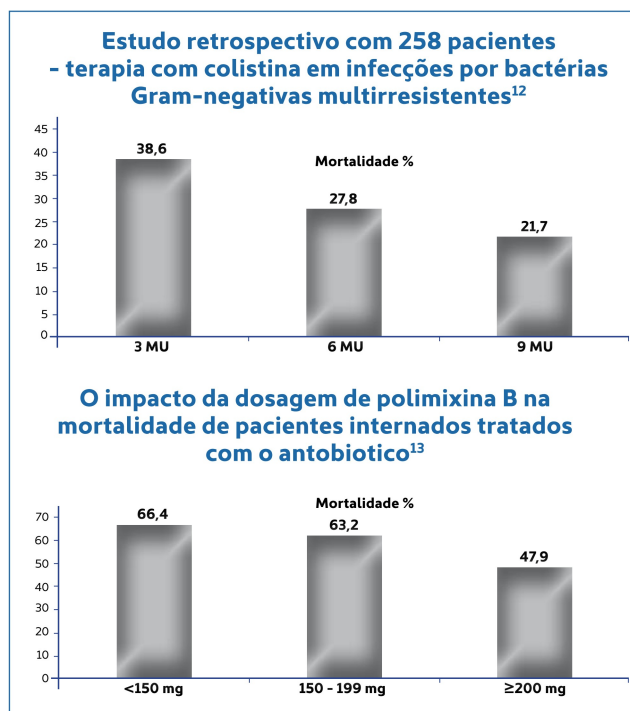
Em relação ao uso parenteral, não existem muitas evidências de superioridade de uma em relação à outra, desde que sejam seguidas as evidências atualizadas nas posologias. Porém, sendo a colistina uma pró-droga, seu uso em pacientes graves, críticos, potencialmente imunocomprometidos, talvez seja menos interessante que o uso da Polimixina B, que é um metabólito ativo e já atua de imediato, poupando assim tempo, que às vezes os pacientes graves não têm. Além disso, sendo a colistina uma pró-droga, precisaria de doses de ataque altas na tentativa de atingir nível sérico terapêutico o mais rápido possível o que poderia, eventualmente, impactar na toxicidade renal, visto que essa apresentação requer ajuste para função renal.

O ajuste de dose na insuficiência renal, ainda controverso, deve ser feito quando usarmos colistina, pois parece ser mais nefrotóxica que polimixina B. A polimixina B, além de já ser o metabólito ativo e atingir nível sérico terapêutico mais rápido que a colistina, possui diversas publicações recentes, muitas delas de brasileiros e com alto impacto internacional no assunto, evidenciando que *clearance* de polimixina B não depende do *clearance* de creatinina e que há pouca eliminação renal.

Posologia e ajustes das polimixinas é tema ainda tão controverso que mereceria detalhamento amplo em um texto destinado somente às doses e fórmulas para se chegar ao ajuste

ideal de colistina e outros detalhes. Porém, não há como negar que em pacientes potencialmente graves, com infecções por germes MDR, as doses adequadas costumam ser maiores que as preconizadas em bulas. A mortalidade se apresenta inversamente proporcional à dose administrada. Para polimixina B, recomenda-se dose de ataque de 2,5mg/kg ou seja, 25 mil Unidades/kg, com infusão em 2 horas e dose de manutenção de 1,5mg/kg ou seja, 15 mil Unidades/kg a cada 12/12h para adultos e não há necessidade de ajuste na insuficiência renal. Já para colistina, a posologia ainda é muito controversa, sendo que a dose de ataque poderia chegar a 9 ou até 12 milhões de unidades em alguns casos e sempre ajustar de acordo com o *clearance* e peso do paciente.

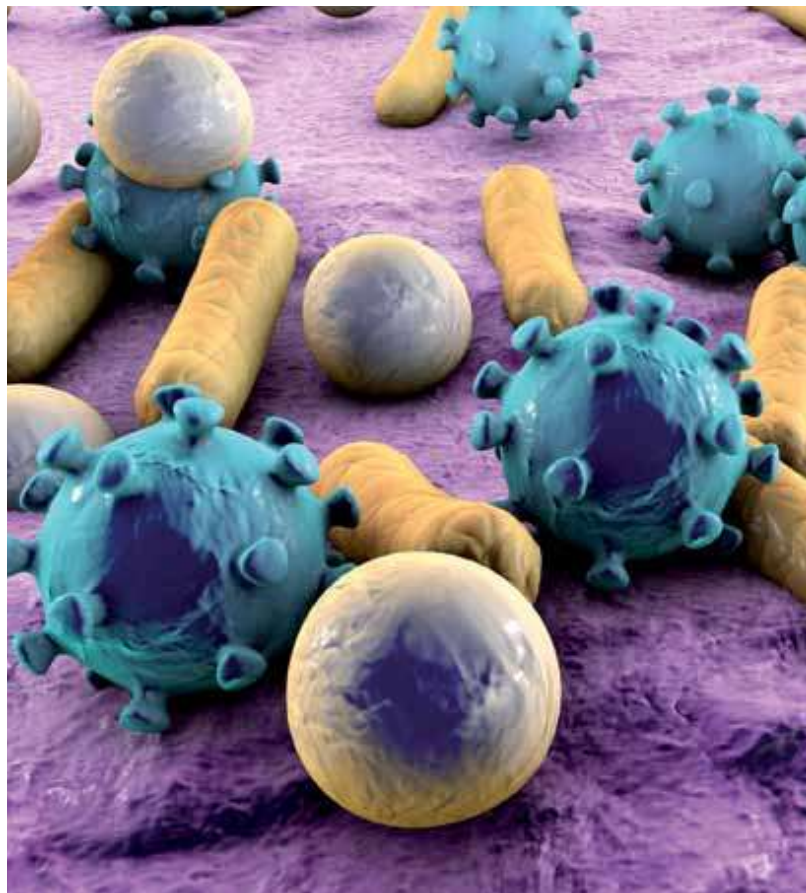
Qual das polimixinas usar, B ou E, vai depender da experiência pessoal dos profissionais prescritores e do perfil, gravidade e comorbidades dos pacientes. As instituições com maior



uso de polimixina B em detrimento à colistina justificam seu uso pelo fato de o Colestimetato ser uma pró-droga e, só após administrado, será convertido em colistina, que é o metabólito ativo. Por outro lado, a polimixina B já é um metabólito ativo, o que em pacientes graves pode fazer a diferença por alcançar níveis séricos inibitórios mínimos mais rapidamente. Porém, os serviços com maior experiência com a colistina tentam minimizar esse problema utilizando doses de ataques maiores que o habitual, principalmente em pacientes mais graves. Mas sem dúvida, o fato de não mais precisar de ajuste para o *clearance* renal, faz com que o uso da polimixina B seja mais cômodo e seguro.

Independente de qual polimixina usar, a associação com outros antimicrobianos é sempre recomendada para tratamento de infecções causadas por germes MDR, como *Acinetobacter spp* e ERC, inclusive com evidências de benefício em se manter carbapenêmico (melhor evidência para meropeném) em altas doses.

Porém, sem conscientização, não só dos especialistas como de toda a sociedade, e políticas de uso



racional de antimicrobianos eficientes, será questão de tempo para que as polimixinas voltem a ser assunto do passado, não por termos melhores alternativas, mas sim por não termos mais nenhuma. ■

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman and Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eighth edition. Guanabara Koogan; 1990.
2. Kvitko CHC. Eficácia da polimixina B no tratamento de Bacteremias por *Pseudomonas aeruginosa* [dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
3. Mendes CAC, Burdmann EA. Polimixinas –*Revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade*. Rev Assoc Med Bras. 2009; 55(6): 752-9.
4. Macêdo JRD. Segurança e eficácia do uso de Polimixina B em sepse pulmonar por germes Gram-negativos multirresistentes em pacientes críticos [dissertação]. Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília; 2012.
5. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo1/polimixinas2.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/polimixinas2.htm)>.
6. Magalhães PO, et al. *Methods of endotoxin removal from biological preparation: a Review*, J Pharm Sci (www.cspscanada.org). 2007; 10(3): 388-404.
7. Zavascki AP, et al. *Polimixin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007; 60,1206-1215.
8. Zavascki AP. (Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul). Tratamento de ERC: Há diferença no manejo terapêutico entre KPC e NDM? (Conferência proferida durante do 8º Forum de Multirresistente da AECIHERJ); 2013, Rio de Janeiro, RJ).
9. Akajagbor DS, *Higher Incidence of Acute Kidney Injury With Intravenous Colistimethate Sodium Compared With Polymyxin B in Critically Ill Patients at a Tertiary Care Medical Center*, Clinical Infectious Diseases. 2013; 57(9): 1300-3.
10. Nation RL, Velkov T, Li J. Colistin and Polymyxin B: Peas in a Pod, or Chalk and Cheese. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(1):88-94
11. Manual de Orientação para Controle da Disseminação de *Acinetobacter sp* Resistente a Carbapenêmicos no Município de Porto Alegre; 2007; Porto Alegre, RS; 2007.
12. FALAGAS, Matthew E. et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. International Journal Of Antimicrobial Agents, [s.l.], v. 35, n. 2, p.194-199, fev. 2010. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.005.
13. ELIAS, L. S. et al. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. Journal Of Antimicrobial Chemotherapy, [s.l.], v. 65, n. 10, p.2231-2237, 4 ago. 2010. Oxford University Press (OUP). DOI: 10.1093/jac/dkq285.