

Polimixinas

Cinara Silva Feliciano

Introdução

As polimixinas são polipeptídeos catiônicos cíclicos descobertos em 1947, que caíram em desuso na década de 1980 por conta da sua toxicidade e desenvolvimento de opções mais seguras para uso clínico. Entretanto, com a emergência de bactérias gram-negativas multidroga resistentes e a consequente escassez de opções terapêuticas tem havido necessidade do uso frequente desta classe de drogas no âmbito hospitalar.

Há duas formulações de polimixina: a colistina ou polimixina E (colestimetato de sódio) e a polimixina B, que apresentam eficácia equivalente.

A polimixina B (figura 1) é derivada de cepas de *Bacillus polymyxa* e a colistina (figura 2) deriva de *Bacillus colistinus*. Esta última é administrada como um produto inativo (colestimetato) que requer hidrólise para ser ativa como antibacteriano.

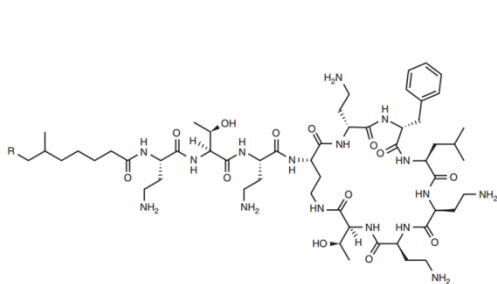


Figura 1- Estrutura química da polimixina B

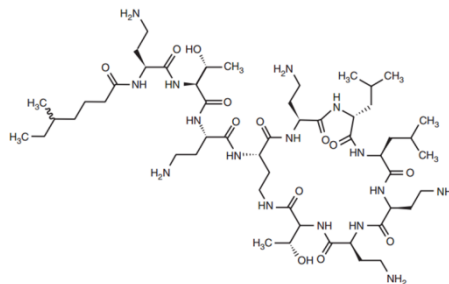


Figura 2- Estrutura química da colistina

Mecanismo de ação

As polimixinas são consideradas drogas bactericidas, tendo como mecanismo de ação a interferência na propriedade de permeabilidade seletiva da membrana citoplasmática bacteriana. Ligam-se aos constituintes lipoproteicos da membrana, destruindo sua barreira osmótica seletiva. Com a permeabilidade seletiva alterada, a bactéria perde a vitalidade. A ação ocorre sobre bactérias gram-negativas, já que possuem maior conteúdo lipídico. Quanto maior o conteúdo de fosfolípidios da membrana citoplasmática, maior a sensibilidade bacteriana a estas drogas.

Drogas disponíveis

Conforme mencionado anteriormente, há duas drogas para uso clínico, a polimixina B e a colistina.

A polimixina B está disponível na formulação parenteral, podendo ser administrada via intramuscular ou intravenosa, e ainda na formulação tópica (colírio, soluções auriculares e pomadas). No entanto, por ser bastante dolorosa, a administração intramuscular deve ser evitada. A colistina está disponível na formulação parenteral e tópica, sendo possível também seu uso em terapia inalatória. Ambas as formulações podem ser administradas via intratecal. Não são absorvíveis por via oral.

Apresentam-se ativas contra grande parcela dos bacilos gram-negativos de relevância clínica, sobretudo *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*. No entanto, não atuam sobre espécies de *Proteus*. Também apresentam baixa atividade contra *Providencia*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Campylobacter*, *Morganella*. Não têm atividade sobre bactérias gram-positivas, cocos gram-negativos e contra a maioria dos anaeróbios.

Usos clínicos

Atualmente, estas drogas são utilizadas para o tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos multidroga resistentes, principalmente *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos. Estes microrganismos são responsáveis por diversas infecções nosocomiais, como infecções de corrente sanguínea, pneumonias, infecções do trato urinário, infecções de sítio cirúrgico, o que motiva o crescente uso das polimixinas no âmbito hospitalar. No entanto, é importante mencionar que sua distribuição em líquido, trato biliar, pleura e líquido sinovial é pobre.

Há preocupação crescente sobre resistência a este fármaco, bem como sobre maneiras de otimização do seu uso clínico. Desta forma, tem sido sugerido seu uso em combinação com outros antimicrobianos, buscando um efeito sinérgico.

Atenção

As polimixinas apresentam o mesmo espectro antimicrobiano. Há resistência cruzada entre a polimixina B e a colistina.

Efeitos adversos

A nefrotoxicidade é um efeito tóxico dose-dependente. Também é descrito neurotoxicidade (bloqueio neuromuscular) relacionado ao uso de doses elevadas e à presença de insuficiência renal. Hipersensibilidade é rara.

Referências

1. Kaye K. S., Pogue J.M., Kaye D. Polymyxins (Polymyxin B and Colistin). In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [editedby] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 263-277.
2. Opal S.M., Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [editedby] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 263-277.

3. Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.
4. Kave K.S., et al. Agents of Last Resort: Polymyxin Resistance. Infect Dis Clin North Am. 2016; 30(2):391-414.