

Princípios de Farmacocinética/Farmacodinâmica para otimizar a terapia antimicrobiana na era da resistência bacteriana

Fernando Bellissimo Rodrigues

Introdução:

Se considerarmos que as bactérias se originaram na Terra há aproximadamente 3,5 bilhões de anos, sobreviveram às glaciações e ao impacto do grande meteoro entre outras intempéries, e que o ser humano habita o mesmo planeta há não mais que 250.000 anos, não é de se admirar que estes microrganismos estejam vencendo a batalha contra as drogas antimicrobianas.

Se por um lado construímos um verdadeiro arsenal de guerra, com 94 antibióticos licenciados para uso clínico em infecções, do outro lado observamos bactérias desenvolvendo mecanismos de resistência cada vez mais complexos e eficazes, não havendo uma droga sequer contra a qual não se tenha demonstrado a existência de resistência.

A indústria farmacêutica tem sido incapaz de suplantar o crescimento da resistência bacteriana com o desenvolvimento de novas drogas, portanto é imperativo que o médico use com sabedoria as drogas já existentes, de modo a otimizar sua efetividade e limitar a seleção de cepas resistentes. Para que o uso dos antibióticos seja adequado, além de conhecer as drogas, é necessário compreender e utilizar princípios básicos e essenciais de Farmacocinética e Farmacodinâmica (Pk/Pd), da sigla em inglês, no planejamento e execução da terapia antimicrobiana.

Conceitos básicos de Farmacocinética/Farmacodinâmica (Pk/Pd)

Farmacocinética é o estudo da absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de uma dada droga no organismo humano. Em outras palavras, é o estudo da cinética, do movimento que determinada substância toma ao ser administrada à uma pessoa.

A Farmacodinâmica, por sua vez, estuda o mecanismo de ação das drogas e a sua relação com os efeitos esperados (contra os microorganismos) e adversos (que ocorrem no hospedeiro) daquela substância. São termos complementares e indissociáveis, estudados e abordados quase sempre em conjunto.

ATENÇÃO

Farmacocinética é o que o organismo faz com a droga (tudo o que acontece com o antimicrobiano após ser administrado a um indivíduo).

Farmacodinâmica diz respeito ao que a droga faz com o organismo (ação da droga e seus efeitos esperados/desejados e os indesejáveis/colaterais).

Se tomarmos uma curva concentração/tempo hipotética como a exibida na Figura 1, podemos discriminar os principais parâmetros estudados em Pk/Pd para otimizar a terapia antimicrobiana, indicados logo abaixo.

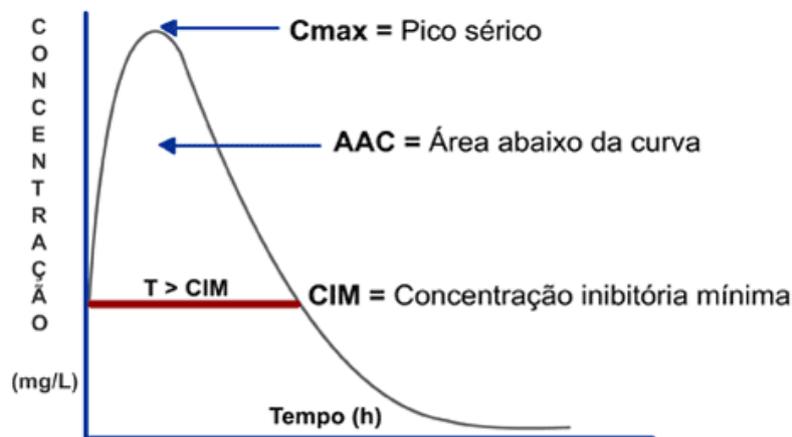


Figura 1: Parâmetros básicos de Farmacocinética/Farmacodinâmica

Principais parâmetros em PK/PD:

- **C_{max}/CIM:** relação entre a concentração sérica máxima da droga obtida após sua administração e a concentração inibitória mínima (CIM) do patógeno em questão.

- **T>CIM:** tempo em que a concentração sérica da droga permanece superior a CIM do patógeno em questão, após sua administração repetida. É habitualmente expressa em percentual em relação ao período de 24 horas.
- **AAC:** a área abaixo da curva corresponde à área geométrica desenhada pela curva cinética da droga no soro, limitada abaixo pela CIM do patógeno em questão. Na verdade, esse parâmetro é influenciado por ambos os parâmetros acima descritos.

É importante ressaltar que assim como entre o branco e o preto existem os tons de cinza, entre as cepas bacterianas de qualquer espécie, comumente há uma distribuição normal entre isolados mais e menos resistentes, como a que observamos na Figura 2. Ela ilustra a distribuição de 1.089 isolados de *Enterobacter cloacae*, segundo a CIM observada para o Ertapenem. Podemos observar que a separação entre cepas resistentes (R) e sensíveis (S) ao antimicrobiano não é dicotômica (R ou S), mas segue uma tendência espectral.

Por esse motivo, a otimização de parâmetros de Pk/Pd pode tornar a terapia antimicrobiana efetiva mesmo nos casos em que o patógeno é considerado resistente àquele antibiótico, principalmente se sua CIM não estiver muito distante do ponto de corte. Por exemplo, se tratarmos uma infecção urinária causada por uma bactéria resistente no antibiograma, é possível que exista resposta clínica, se este antibiótico se concentrar intensamente no trato genitourinário, e suplantará a CIM deste patógeno no local de ação.

ATENÇÃO

A otimização de parâmetros de Pk/Pd pode tornar a terapia antimicrobiana mais efetiva, mesmo nos casos em que o patógeno é considerado resistente àquele antibiótico.

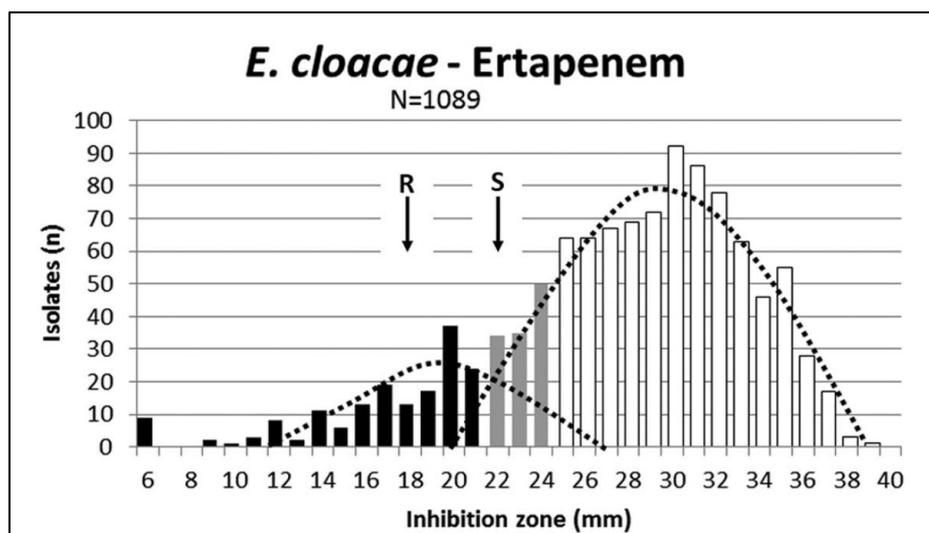


Figura 2: Distribuição de 1.089 isolados de *E. cloacae* segundo a CIM observada para o Ertapenem, mostrando que existem vários níveis de susceptibilidade dos isolados à mesma droga. R=resistente e S=sensível. Adaptado de *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014; 58(7):3921-3926.

Drogas concentração-dependentes

Existem drogas que melhoram sua ação, dependendo da concentração que alcançam no local da infecção, e conhecer isto é importante quando escolhemos um antibiótico.

Nesse grupo, os representantes mais bem estudados são os aminoglicosídeos (vide Capítulo 5). Para este grupo de drogas, geralmente são necessárias concentrações máximas (C_{max}) no soro pelo menos 10 vezes superiores à CIM da bactéria envolvida, para que haja adequada resposta clínica.

Não importa que a concentração sérica não se sustente acima da CIM ao longo do tempo, porque essas drogas exibem efeito pós-antibiótico prolongado especialmente contra os bacilos Gram-negativos e o *Mycobacterium tuberculosis*, seus patógenos-alvo principais.

ATENÇÃO:

Efeito pós-antibiótico é a capacidade pode ser definido como a supressão do crescimento microbiano que persiste mesmo depois que os níveis da droga no sangue estão abaixo da concentração inibitória mínima do patógeno

Observa-se na Figura 3 um exemplo de estudo que ilustra a relação entre C_{max}/CIM e a probabilidade de resolução da febre e da leucocitose em pacientes com pneumonia tratados com combinações de um aminoglicosídeo mais um beta-lactâmico. Na Figura, torna-se evidente que a probabilidade de resolução de ambos os parâmetros foi bem maior quando a relação C_{max}/CIM para o aminoglicosídeo foi superior a 10.

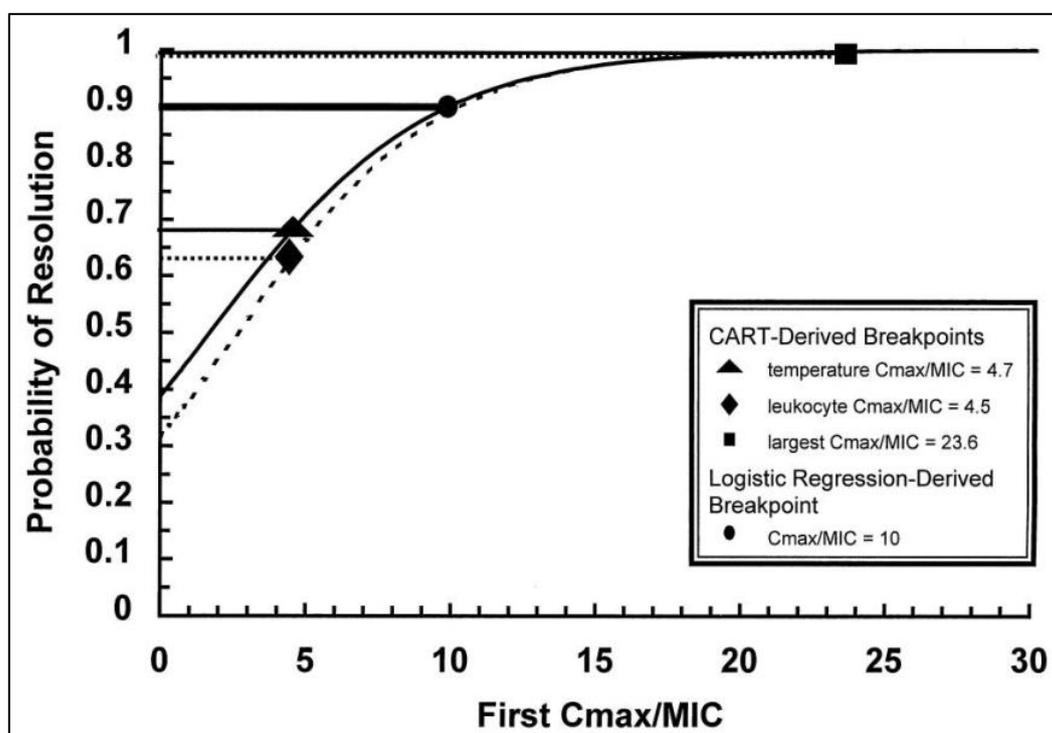


Figura 3: Probabilidade de resolução da febre (▲) e normalização do número de leucócitos sanguíneos (◆) de acordo com a relação C_{max}/CIM em 78 pacientes com pneumonia nosocomial tratados com aminoglicosídeos (C_{max} : concentração máxima da droga; CIM : concentração inibitória mínima). Adaptado de *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43(3): 623–629.

Por esses motivos, os aminoglicosídeos são hoje recomendados para administração em dose única diária, em substituição aos esquemas anteriores com múltiplas doses diárias, ao menos para a maioria das indicações clínicas. Trata-se de um esforço para elevar a relação entre a C_{max} e a CIM , que tende a elevar a eficácia clínica, sem elevar a toxicidade do tratamento.

ATENÇÃO

Para antibióticos aminoglicosídeos, alcançar altas concentrações plasmáticas (pico sérico) é uma das estratégias que podemos lançar mão para aumentar a eficiência destas drogas no tratamento anti-infeccioso.

Drogas tempo-dependentes

Para esse grupo de antibióticos, no qual se enquadram todos os beta-lactâmicos, o parâmetro de P_k/P_d que melhor se correlaciona com a eficácia é o tempo em que a concentração sérica da droga permanece acima da CIM do patógeno em questão ($T > CIM$). Não importa que a concentração esteja muito ou pouco acima da CIM, basta estar acima e manter-se assim o máximo de tempo possível.

Acredita-se que esse $T > CIM$ deva ser de pelo menos 40% do dia para os carbapenêmicos, 50% para as penicilinas e 60-70% para as cefalosporinas. Sendo assim, o modo ideal de administração desses medicamentos seria a infusão endovenosa contínua, o que garantiria um $T > CIM$ de 100%.

A figura 4 ilustra uma curva de sobrevivência de 60 pacientes com sepse grave randomizados para tratamento com um beta-lactâmico diferente (piperacilina/tazobactam ou meropenem ou ticarcilina/clavulanato), comparando infusão contínua e administração “em bolus”. As taxas de cura clínica foram maiores no grupo que recebeu infusão contínua (70% versus 43%; $p=0.037$) e também a sobrevivência (90% versus 80%; $p=0.47$), ainda que essa última diferença não tenha sido estatisticamente significativa, o que provavelmente se deveu ao número limitado de pacientes avaliados.

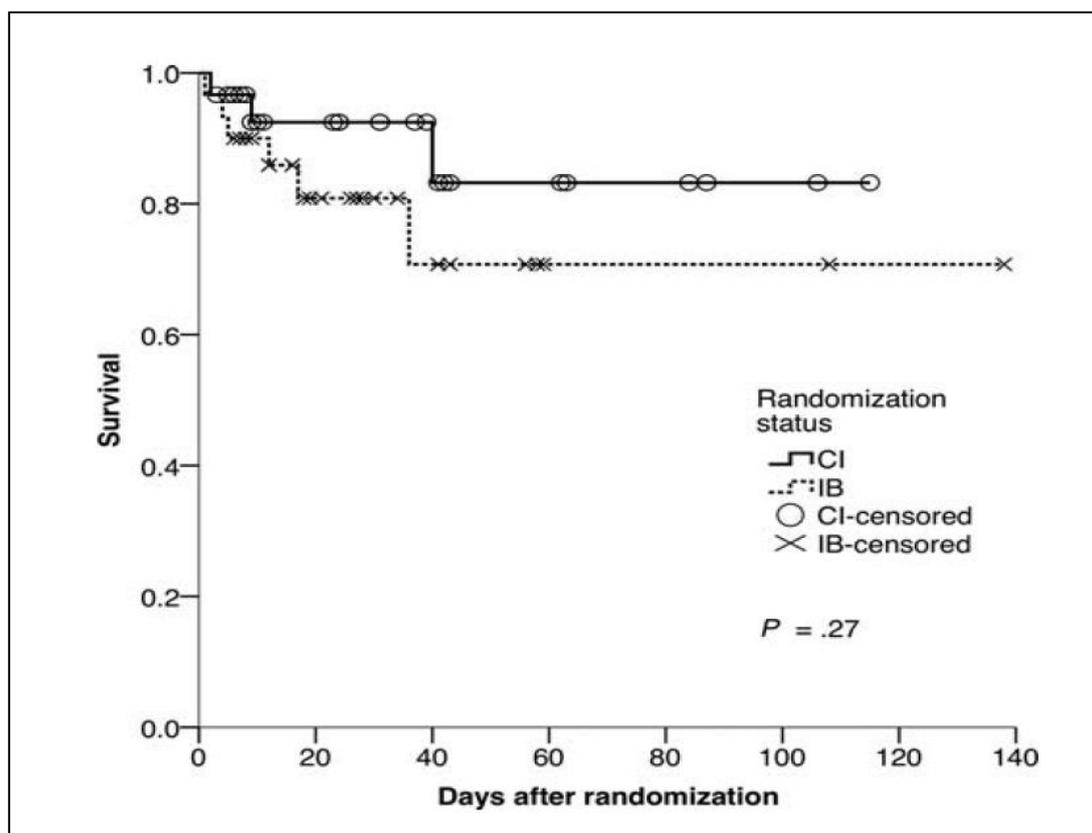


Figura 4: Curva de sobrevivência de 60 pacientes com sepse grave tratados com beta-lactâmicos em infusão contínua (linha contínua) ou em bolus (linha tracejada). Adaptado de *Clinical Infectious Diseases* 2013;56(2):236–244.

ATENÇÃO

Para antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos) a infusão contínua ou prolongada, que garanta concentrações plasmáticas da droga acima da CIM da bactéria pelo maior tempo possível, é um fator de melhor prognóstico no tratamento de infecções graves.

Embora aplicada em situações especiais, a infusão contínua tem sua implementação rotineira dificultada pela “concorrência” pelo uso dos acessos venosos em pacientes hospitalizados, que normalmente precisam receber outras drogas, hemoderivados, entre outros medicamentos, simultaneamente. Outra limitação é que algumas drogas tem uma estabilidade curta após serem diluídas para uso.

Por esse motivo, quando a infusão contínua não é possível, podemos recorrer ao método da infusão prolongada por 2 a 4 horas, dependendo da estabilidade do beta-lactâmico na diluição desejada e da disponibilidade de acesso venoso para outras medicações.

A rigor não há justificativa para o emprego de infusão endovenosa em bolus de antibióticos tempo-dependentes tais como as penicilinas, as cefalosporinas, os monobactâmicos e os carbapenêmicos.

ATENÇÃO

Existe uma única exceção em que beta-lactâmicos devem ser administrados em bolus, e é na antibioticoprofilaxia cirúrgica, pois nestes casos espera-se obter uma alta concentração plasmática no período imediatamente antes do início da cirurgia.

Drogas que são Concentração e Tempo-dependentes

Esse grande e heterogêneo grupo inclui as fluorquinolonas, os glicopeptídeos, os macrolídeos, as tetraciclina, polimixinas, o metronidazol e a clindamicina. Para esse grupo de drogas, tanto a concentração como o tempo são importantes e o parâmetro que melhor se associa com a eficácia clínica é a área abaixo da curva (AAC), que corresponde à área geométrica desenhada pela curva cinética da droga no soro, limitada na porção inferior pela linha que representa a CIM do patógeno em questão, calculado multiplicando a concentração da droga pelo tempo que a mesma permanece acima da CIM).

Por esse motivo, o uso otimizado de drogas com estas características requer o emprego de doses elevadas, e utilizando infusão prolongada em cada dose. Observe o exemplo da Figura 5, em que 74 pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva com infecção por bacilos Gram-negativos foram tratados com diferentes regimes de ciprofloxacina endovenosa.

Note que o tempo de terapia até a erradicação bacteriana foi significativamente menor, quanto maior a AAC.

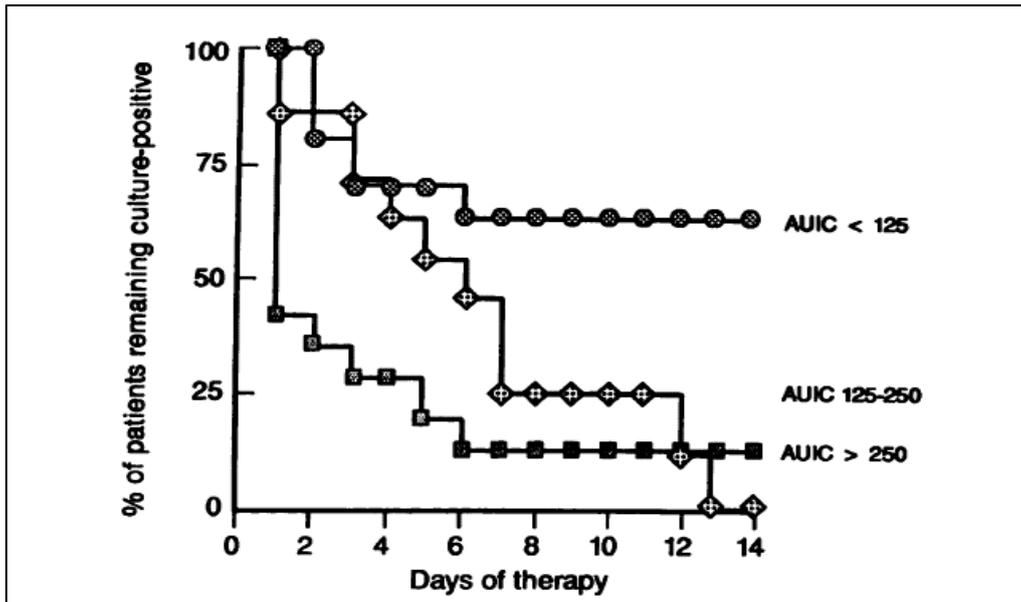


Figura 5: Tempo de terapia antimicrobiana até negatização das culturas em pacientes com infecção por bacilos Gram-negativos tratados com ciprofloxacina por via endovenosa, de acordo com a área abaixo da curva (AAC) observada ($p < 0.005$). Adaptado de *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 1993, 37(5):1073-1081.

ATENÇÃO

Existe um grupo de drogas antimicrobianas (ciprofloxacina, levofloxacina, vancomicina, clindamicina, azitromicina, entre outras) em que tanto a concentração acima da CIM (pico sérico), quando o tempo em a droga fica com concentração acima da CIM após a infusão da droga são muito importantes para o efeito antimicrobiano.

Nestes casos calcula-se a área abaixo da curva (AAC) que serve de parâmetro para orientar a forma de administração destas drogas.

EM SÍNTESE...

- Ao compreender os princípios básicos de Pk/Pd somos capazes de compreender as diferentes orientações em termos de prescrição (dose, tempo de infusão, via de administração, entre outras) dos antimicrobianos, e tirar proveito destas

características de cada grupo de drogas no intuito de obter o melhor resultado em termos de ação antimicrobiana e cura das infecções.

- Dada à notória incapacidade da indústria farmacêutica em suplantar a resistência bacteriana com o desenvolvimento de novas drogas, torna-se imperativa a incorporação prática de princípios de Pk/Pd no planejamento e execução da terapia antimicrobiana, de modo a otimizar sua efetividade e limitar o potencial de seleção de cepas resistentes

Nota: Revisão e adaptação do texto feita pelos organizadores: VRB, CSF, RCS.

Referências

1. 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. Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.
3. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014; 58(7):3921-3926.
4. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43(3): 623–629.
5. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56(2):236–244.
6. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 1993, 37(5):1073-1081.
7. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Mar 16. pii: dkw057. [Epub ahead of print]