

# PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS NA OTIMIZAÇÃO DE TERAPIAS ANTIMICROBIANAS

Buffé, C.<sup>1</sup>; De Araújo, B.V.<sup>2</sup>; Dalla Costa, T.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, <sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia – UFRGS

**RESUMO:** Esta revisão de literatura mostra de que modo os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos têm sido integrados visando à otimização de posologias para antimicrobianos. De acordo com a literatura, a atividade de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e macrolídeos é dita tempo-dependente, pois o fator mais importante na morte bacteriana é o tempo de exposição do microrganismo ao fármaco. São relatados estudos da literatura que avaliaram a infusão contínua com  $\beta$ -lactâmicos em comparação com doses múltiplas diárias, visando obter-se o melhor resultado clínico. Como os macrolídeos apresentam um efeito pós-antibiótico prolongado, permitem a administração em intervalo de doses mais espaçado, sendo sua posologia ainda pouco avaliada clinicamente. Os aminoglicosídeos e as quinolonas são ditos concentração-dependentes, pois o efeito sobre a morte bacteriana é maior quando ocorre aumento da concentração do antimicrobiano, independente do tempo de exposição a este. A utilização de aminoglicosídeos em dose única diária é relatada, comparando-se os resultados obtidos em diferentes estudos clínicos, que visavam avaliar a redução de toxicidade desta posologia em relação à administração tradicional. O trabalho mostra que, apesar dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos serem utilizados na determinação de posologias para os antibióticos, esta relação ainda não é feita de modo a descrever a relação do efeito em função das concentrações flutuantes no local de infecção, sendo ainda um campo de investigação necessário.

**UNITERMOS:** FARMACOCINÉTICA, FARMACODINÂMICA, AMINOGLICOSÍDEOS,  $\beta$ -LACTÂMICOS, QUINOLONAS, MACROLÍDEOS

**ABSTRACT:** *PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC PARAMETERS FOR THE RATIONAL ANTIBACTERIAL THERAPY.* This review shows how pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters have been integrated aiming the improvement of antimicrobial schedule. According to literature, the activity of  $\beta$ -lactams and macrolides are described as time-dependent because the most important factor in the bacterial killing is time of microrganism exposure to the drug. There are reports in the literature evaluating the continuous infusion of  $\beta$ -lactams versus multiple daily doses, in order to improve clinical outcome. Macrolides produce prolonged postantibiotic effect allowing long dosing intervals. However its clinical dosing schedule has so far been poorly evaluated. Aminoglycosides and quinolones are known as concentration-dependent antibiotics because the most important factor in their bacterial killing is the antimicrobial concentration, regardless of drug exposure time. The evaluation of once-daily dosing of aminoglycosides aiming to reduce the toxicity of these drugs in comparison with traditional dose regimens is reported. This work shows that, despite pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters have been used to optimize antimicrobial drugs therapy, the relationship has not yet been made considering the effect of fluctuating drug concentrations at the infection site. This topic still deserves more investigation.

**KEYWORDS:** PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AMINOGLYCOSIDES,  $\beta$ -LACTAMS, QUINOLONAS, MACROLIDES

## INTRODUÇÃO

Embora os antibióticos estejam disponíveis há décadas, apenas recentemente começaram a surgir dados científicos adequados para a determinação do melhor modo de administração

deste grupo de fármacos (NICOLAU e col., 1995; NIGHTINGALE e col., 1994).

Para a maioria das classes dos antibióticos, pode-se correlacionar a eficácia antibacteriana com parâmetros clínicos que permitem aperfeiçoar

estratégias de dosagem visando otimizar a eficácia clínica e minimizar a toxicidade. A seleção apropriada e o uso dos agentes antimicrobianos são baseados nas características da infecção, do hospedeiro e do agente anti-infeccioso. As características do agente infeccioso e sua susceptibilidade ao agente antimicrobiano são fatores importantes na evolução da infecção. A severidade da infecção, o sítio onde ela ocorre, a situação do sistema imune do hospedeiro e sua capacidade de absorver e metabolizar o fármaco são também fundamentais para o curso do processo infeccioso. Em relação ao fármaco, dois aspectos devem ser considerados: suas propriedades farmacocinéticas, como absorção, distribuição nos tecidos infectados e eliminação, e suas características farmacodinâmicas, como o mecanismo de ação, a natureza bactericida ou bacteriostática do efeito antimicrobiano e a velocidade com que ocorre este efeito (KONRAD e col., 1993; LEVISON, 1992).

O objetivo da terapia antimicrobiana é maximizar a atividade bactericida contra o patógeno infectante. A simples inibição do crescimento do microrganismo pode facilitar o ressurgimento da infecção ou a propagação desta entre os indivíduos. A abordagem que incorpora todos os fatores relevantes com o propósito de obter a melhor terapia antimicrobiana ainda não está disponível. Um passo importante nesta direção é a combinação das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do antibiótico para prever a eficácia de uma terapia específica *in vivo* (CRAIG, 1996; NIGHTINGALE e col., 1994).

O objetivo desta revisão de literatura é avaliar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos importantes para a determinação de esquemas posológicos adequados, que aumentem a eficácia antimicrobiana e diminuam a toxicidade ou efeitos adversos, para quatro classes de antimicrobianos: aminoglicosídeos,  $\beta$ -lactâmicos, quinolonas e macrolídeos.

### FARMACODINÂMICA

O parâmetro farmacodinâmico mais utilizado para otimizar terapias antimicrobianas é a concentração inibitória mínima (CIM), que pode ser definida como a concentração mínima do antibiótico que previne o crescimento bacteriano visível em um ensaio padronizado *in vitro*. Outro parâmetro utilizado é a concentração bactericida mínima (CBM), que é a concentração mínima do antibiótico que mata 99,9 % do número original de bactérias. A CIM estima somente a inibição do crescimento e sua eficácia *in vivo* depende do sistema imune do hospedeiro para a erradicação do patógeno. A CBM reflete não somente a capacidade do antibiótico de inibir o crescimento, mas também seu efeito na morte bacteriana,

sendo, portanto, usada para avaliar a atividade anti-infecciosa em situações clínicas, onde o sistema imune do hospedeiro está menos efetivo na erradicação do patógeno, como em endocardites, osteomielite, meningites e infecções em pacientes neutropênicos. Quando a CIM e a CBM têm magnitude semelhante, o agente é chamado bactericida. Fármacos incluídos nesta classe são antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas. Quando o antibiótico não produz um efeito bactericida confiável em concentrações próximas à CIM, é chamado bacteriostático e, nestas situações, a CBM pode exceder largamente a CIM. Exemplos desta classe são os macrolídeos, as tetraciclínas e o cloranfenicol (CRAIG, 1993a; CRAIG e EBERT, 1992; NIGHTINGALE e col., 1994).

Apesar destes parâmetros farmacodinâmicos ainda serem utilizados para correlacionar o efeito do antimicrobiano com o efeito promovido pelo fármaco no local de ação, apresentam inúmeras desvantagens, sendo que a principal está relacionada com a metodologia para a sua determinação no que se refere ao uso de concentração constante do antibiótico, que não representa a situação *in vivo*, onde a bactéria fica exposta a concentrações flutuantes, devido a processos de metabolismo e eliminação do fármaco. Desse modo, a CIM e a CBM somente refletem a atividade antibacteriana de uma concentração em particular, não relatando o que ocorre com a bactéria em concentrações menores ou maiores (CRAIG e ANDES, 1995; CRAIG e EBERT, 1992). Desse modo, são necessários outros parâmetros que descrevam esta atividade antibacteriana mais precisamente como o efeito pós-antibiótico (PAE), o efeito de concentrações sub-inibitórias (sub-MIC), o aumento da ação dos leucócitos após o uso do antibiótico (*post-antibiotic leukocyte enhancement* - PALE) e o efeito de primeira exposição (CRAIG, 1993a; CRAIG, 1998).

O **efeito pós-antibiótico** é definido como a persistência da atividade inibitória de um antibiótico sobre um determinado microrganismo por um período de tempo após a concentração plasmática do fármaco estar abaixo da CIM (CRAIG, 1993a; TAVARES, 1996). Este fenômeno tem sido observado com diferentes antimicrobianos, variando o tempo de duração do efeito de acordo com o microrganismo estudado e o fármaco empregado (TAVARES, 1996). Em geral, os antibióticos cujo mecanismo de ação está relacionado com a síntese protéica ou com a inibição da síntese de DNA ou RNA, exercem efeito pós-antibiótico com a maioria das bactérias. Alguns exemplos são os aminoglicosídeos, as quinolonas e o cloranfenicol. Por outro lado, inibidores da síntese da parede celular, como antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, podem produzir PAE com algumas cepas Gram-positivas, mas raramente com bactérias Gram-negativas (CRAIG,

1993a).

O efeito pós-antibiótico pode ser resultante da ação de concentrações muito abaixo da CIM do antibiótico para o patógeno em avaliação. Estas concentrações são chamadas de sub-inibitórias, não sendo passíveis de doseamento mas, no entanto, sendo capazes de alterar a morfologia bacteriana e reduzir sua taxa de crescimento. Outra explicação razoável para este fenômeno é de que as bactérias que não sofreram danos letais devido à ação do antimicrobiano precisam de algum tempo para recuperar-se e reverter seu metabolismo ao estado normal (TAVARES, 1996).

A duração do efeito pós-antibiótico é influenciada por vários fatores, como o microrganismo infectante, a escolha do antimicrobiano, a concentração deste antimicrobiano e a duração da exposição do microrganismo ao antibiótico. A presença ou ausência do efeito pós-antibiótico influencia a relação entre a morte bacteriana e os parâmetros farmacocinéticos no organismo humano, afetando as estratégias de dosagem (NIGHTINGALE e col., 1994).

Para muitos microrganismos, o efeito pós-antibiótico parece ser mais longo *in vivo* do que *in vitro* (FERRIOLS-LISART e ALÓS-ALMIÑANA, 1996; URBAN e CRAIG, 1997). *In vivo*, observa-se a manutenção da inibição do crescimento por várias horas após as concentrações do fármaco estarem abaixo da CIM (PECHÈRE e col., 1991). Além disso, este efeito é dependente da magnitude do pico de concentração inicial e pode durar até 10 horas. Nos modelos animais esse efeito pode se estender por até 24 horas (BATES e NAHATA, 1994; FERRIOLS-LISART e ALÓS-ALMIÑANA, 1996; GILBERT, 1997; TERBRAAK e col., 1990).

Em geral, microrganismos, na fase do efeito pós-antibiótico, são mais suscetíveis à atividade antibacteriana dos leucócitos humanos do que as bactérias não expostas. Este fenômeno é chamado de **aumento da ação dos leucócitos após o uso do antibiótico** (PALE) (CRAIG, 1993a; CRAIG, 1993b; URBAN e CRAIG, 1997). Em geral, agentes antimicrobianos que apresentam um efeito pós-antibiótico prolongado, exibem um PALE máximo (CRAIG, 1993a).

A exposição inicial da bactéria a aminoglicosídeos resulta em redução (*down-regulation*) da penetração deste antibiótico nos microrganismos sobreviventes. Este fenômeno é chamado de efeito de primeira exposição. Durante este período de *down-regulation*, os organismos são resistentes ou muito menos suscetíveis à re-exposição do antibiótico do que as bactérias ainda não expostas ao antimicrobiano. Este efeito de primeira exposição pode durar por várias horas antes dos organismos se tornarem totalmente

suscetíveis à ação do fármaco (CRAIG, 1993a).

## FARMACOCINÉTICA

Os parâmetros farmacocinéticos plasmáticos utilizados para relacionar a farmacocinética com a farmacodinâmica de antibióticos são: a área sobre a curva de concentração plasmática por tempo (ASC), a concentração máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) e o tempo de meia-vida do fármaco ( $t_{1/2}$ ). O tempo em que a concentração plasmática excede um valor base, geralmente a CIM ( $t > CIM$ ), também é utilizado. A ASC, o nível de concentração acima da CIM e o  $t > CIM$  são parâmetros dependentes da dose e do intervalo entre as doses. Para uma determinada dose diária total, a ASC por 24 horas é independente do esquema de dosagem. A mesma dose total diária administrada em intervalos prolongados resultará em uma alta razão de  $C_{m\acute{a}x}/CIM$ , mas menores  $t > CIM$ . O oposto ocorrerá quando pequenas doses são administradas mais freqüentemente (NIGHTINGALE e col., 1994; PATEL e col., 1995; VONDRACEK, 1995).

Com base nos parâmetros cinéticos e dinâmicos, os antibióticos foram classificados como concentração ou tempo dependentes. Se o efeito sobre a morte bacteriana é maior quando ocorre aumento da concentração do antimicrobiano, independentemente do tempo de exposição a ele, esse fármaco é chamado de concentração-dependente. Por outro lado, se o tempo de exposição for o fator mais importante, o fármaco é classificado como tempo-dependente (CRAIG, 1993a; NIGHTINGALE e col., 1994; VONDRACEK, 1995).

## AMINOGLICOSÍDEOS

Os antibióticos aminoglicosídeos são amplamente utilizados para tratar infecções graves, apesar de seu espectro antibacteriano limitado, alto potencial de toxicidade e a disponibilidade de muitos outros antibióticos potentes. A rápida atividade bactericida contra bacilos Gram-negativos suscetíveis e seu sinergismo com antibióticos  $\beta$ -lactâmicos podem justificar seu uso continuado (ALI e GOETZ, 1997; FERRIOLS-LISART e ALÓS ALMIÑANA, 1996; HATALA e col., 1997; PECHÈRE e col., 1991; WAGNER e PFENNINGER, 1994), aliado à pronunciada atividade contra estafilococos e enterococos (NORDSTRÖM e col., 1990; RODMAN e col., 1994). No entanto, o alto potencial de toxicidade desses antibióticos é a principal razão pela qual há necessidade da determinação de regimes de dosagem que otimizem sua eficácia e minimizem seus efeitos colaterais (BAILEY e col., 1997).

Os aminoglicosídeos exercem seu efeito bactericida pela ligação irreversível à sub-unidade 30S ribossômica de bactérias suscetíveis,

resultando na inibição da síntese protéica (CHAMBERS e SANDE, 1996; LACY e col., 1998).

A nefrotoxicidade destes antibióticos é estreitamente relacionada à sua reabsorção no lúmen tubular renal por endocitose, a qual leva ao armazenamento do fármaco nos lisossomos das células tubulares (BAILEY e col., 1997; FERRIOLS-LISART e ALÓS-ALMIÑANA, 1996; URBAN e CRAIG, 1997), com um tempo de meia-vida de eliminação de 74 a 134 horas (BATES e NAHATA, 1994). O efeito mais comum é um aumento discreto da creatinina plasmática, podendo raramente ocorrer necrose tubular aguda grave. A disfunção renal quase sempre é reversível, pois as células tubulares proximais têm capacidade de regeneração. A consequência mais importante da nefrotoxicidade é a diminuição da excreção do fármaco que conduz à ototoxicidade que é, na maior parte das vezes, irreversível. A ototoxicidade resulta da destruição progressiva das células sensitivas vestibulares ou cocleares, altamente sensíveis ao dano produzido pelo acúmulo desses fármacos na perilinfa e endolinfa do ouvido interno (CHAMBERS e SANDE, 1996).

Quando os primeiros aminoglicosídeos foram introduzidos na prática clínica em 1960, o intervalo entre as doses foi estabelecido como sendo de 8 horas, ou seja, dois ou três tempos de meia-vida, conhecido como sendo de 2,5 a 3 horas em plasma de voluntários sadios (URBAN e CRAIG, 1997).

Esses agentes ainda são administrados a cada 8 horas em pacientes com função renal normal (RODMAN e col., 1994; TAVARES, 1996) ou a cada 12 horas, considerando o tempo de meia-vida e a eliminação de cada fármaco (TAVARES, 1996), em doses que variam de 3 a 7 mg/kg/dia para gentamicina (fig. 1), tobramicina e netilmicina e 14 a 20 mg/kg/dia para amicacina (BEGG e col., 1999; URBAN e CRAIG, 1997). No entanto, dados experimentais recentes sugerem que o aumento do intervalo entre as doses, utilizando-se uma dose diária única, poderia assegurar máxima eficácia e limitar o desenvolvimento de nefrotoxicidade (ALI

e GOETZ, 1997; BARCLAY e col., 1999; BATES e NAHATA, 1994; NIGHTINGALE e col., 1994; PECHÈRE e col., 1991; RYBAK e col., 1999; TERBRAAK e col., 1990), que é o seu efeito colateral mais comum.

As características farmacodinâmicas dos aminoglicosídeos favorecem a utilização de um regime de dosagem que otimize a concentração máxima, empregando a dose mais alta possível, de acordo com os aspectos toxicológicos, se for considerado que estes agentes possuem efeito bactericida concentração-dependente e um efeito pós-antibiótico prolongado sobre diversos patógenos (BERTINO e ROTSCHAFFER, 1997; FERRIOLS-LISART e ALÓS-ALMIÑANA, 1996; LACY e col., 1998; NIGHTINGALE e col., 1994; NORDSTRÖM e col., 1990; RODMAN e col., 1994; WAGNER e PFENNINGER, 1994), apesar de seu tempo de meia-vida ser curto (RODMAN e col., 1994). Outro efeito farmacodinâmico demonstrado pelos aminoglicosídeos é o efeito de primeira exposição, que consiste na maior efetividade da primeira dose em relação às subseqüentes. Como as doses subseqüentes se tornam menos efetivas na morte bacteriana, a terapia de uma dose única diária teria menor probabilidade de ocorrência deste fenômeno, uma vez que há uma diminuição no número de administrações (CRAIG, 1993a; RODMAN e col., 1994).

Em relação à toxicidade, de acordo com estudos em animais e humanos, a administração menos freqüente de aminoglicosídeos é desejável para permitir o efluxo das moléculas de aminoglicosídeos do túbulo renal e das células cocleares (FREEMAN e col., 1997).

Na prática clínica, o parâmetro mais relevante utilizado na otimização de terapias com aminoglicosídeos tem sido a razão entre o pico de concentração plasmática do antibiótico no paciente e a CIM do organismo infectante ( $C_{m\max}/CIM$  patógeno) (BERTINO e ROTSCHAFFER, 1997; FERRIOLS-LISART e ALÓS-ALMIÑANA, 1996; FREEMAN e col., 1997; NIGHTINGALE e col., 1994; NORDSTRÖM e col., 1990; TERBRAAK e col., 1990). Uma vez que a concentração

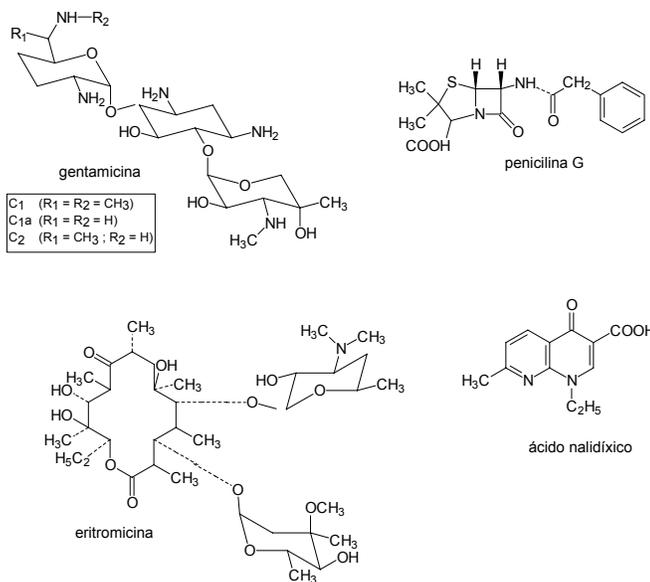


Figura 1- Agentes antimicrobianos

de pico plasmático, necessária para obter efeito adequado, não é conhecida, foi estabelecido, arbitrariamente, um valor correspondente a dez vezes a CIM como sendo aceitável (CRAIG, 1993a; FREEMAN e col., 1997; LACY e col., 1998; NICOLAU e col., 1995; NIGHTINGALE e col., 1994; RODMAN e col., 1994; URBAN e CRAIG, 1997). Quando esta razão é inferior a dez, o tempo de exposição da bactéria ao fármaco deve ser considerado e a  $ASC_{0-\infty}$  deve ser utilizada na avaliação farmacodinâmica (LACY e col., 1998). Além da otimização da atividade bactericida, a razão  $C_{máx}/CIM$  de 10:1 foi associada com a diminuição da seleção e do recrescimento de subpopulações resistentes presentes no inóculo inicial de cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, quando tratadas com enoxacino e netilmicina *in vitro* (BLASER e col., 1987).

Vários estudos clínicos foram realizados com o objetivo de avaliar a eficácia e a toxicidade da dose única diária para aminoglicosídeos (BODEY e col., 1980; KONRAD e col., 1993; NICOLAU e col., 1995; NORDSTRÖM e col., 1990; RYBAK e col., 1999; TERBRAAK e col., 1990; TOD e col., 1998; WAGNER e PFENNINGER, 1994). NICOLAU e col. (1995) comprovaram que o esquema de uma dose única diária permite um tratamento custo efetivo mais adequado, possibilitando a redução do número de administrações e monitoramento do fármaco. Cabe ressaltar que, para o monitoramento plasmático de aminoglicosídeos, tradicionalmente, são realizadas medidas de concentração do fármaco no pico e no vale. O momento ideal para se fazer a medida é 30 minutos após a administração da dose (pico) e 30 minutos antes da administração da nova dose do fármaco (vale) (BEGG e col., 1999).

NICOLAU e col. (1995) e RYBAK e col. (1999) obtiveram dados que sugerem que uma dose diária de um aminoglicosídeo, quando administrada a pacientes com função renal normal, tem uma probabilidade menor de causar nefrotoxicidade. FERRIOLS-LISART e ALÓS-ALMIÑANA (1996), realizando uma meta-análise dos trabalhos relatados da literatura entre 1988 a 1995, concluíram que, comparados aos grupos controle que receberam a mesma dose de aminoglicosídeos dividida em múltiplas doses diárias, a eficácia clínica em pacientes que receberam dose única diária foi aproximadamente 47 % maior, a ototoxicidade foi 44 % menor e a nefrotoxicidade foi 40 % menor.

Resultados contraditórios foram obtidos por NORDSTRÖM e col. (1990) e TERBRAAK e col. (1990), que não encontraram diferenças significativas na toxicidade da netilmicina, usada sozinha ou em associação com  $\beta$ -lactâmicos, quando administrada em dose única diária ou em

três doses diárias, em pacientes hospitalizados. Estes autores concluíram que a administração em intervalos prolongados pode até piorar os resultados em algumas situações. Por exemplo, em pacientes com função renal deficiente, o esquema de dose diária única somente pode ser utilizado se a dose for adaptada e reduzida. Entretanto, KONRAD e col. (1993) sugerem que, dependendo do prejuízo da função renal do paciente, altas concentrações plasmáticas no pico não podem ser obtidas, o que seria possível somente com o aumento da dose e o prolongamento do intervalo de dose para 48 horas ou mais. Portanto, a probabilidade de ocorrência de toxicidade é aumentada em pacientes com função renal anormal devido à dose elevada dos aminoglicosídeos, que pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos do fármaco (REICHLEY e col., 1995 *apud* \* BAILEY e col., 1997). ALI e GOETZ (1997) e BAILEY e col. (1997) realizaram meta-análise dos trabalhos de literatura comparando a utilização de aminoglicosídeos em dose única diária e multidose diária publicados entre 1966 a 1996. Estes autores não encontraram diferenças na efetividade microbiológica e clínica, nem na nefrotoxicidade ou ototoxicidade entre os regimes de dose múltipla ou dose única diária. Em conclusão, os trabalhos de literatura mostram que a efetividade clínica dos aminoglicosídeos é semelhante em dose única ou multidose diária, para pacientes com função renal normal. No entanto, há controvérsias com relação à redução de toxicidade com dose única diária. Para paciente com disfunção renal, a vantagem clínica da dose única diária é progressivamente perdida quanto maior for o comprometimento renal (BEGG e col., 1999).

FREEMAN e col. (1997) sugerem outro esquema posológico, adaptado ao nível de função renal do paciente, para gentamicina, tobramicina e netilmicina: 7 mg/kg a cada 24 horas para pacientes com  $CL_{CREAT} \geq 60$  mL/min, 7 mg/kg a cada 36 horas para pacientes com  $CL_{CREAT}$  de 60 a 40 mL/min, 7 mg/kg a cada 48 horas para pacientes com  $CL_{CREAT}$  de 40 a 20 mL/min e 7 mg/kg com monitoramento para determinar o horário da próxima dose em pacientes com  $CL_{CREAT} < 20$  mL/min.

Há casos em que a dose convencional e o monitoramento mais extensivo são mais

( REICHLEY, R.M.; ABRAHAM, M.; LITTLE, J.R.; BAILEY, T.C. Prospective Evaluation of Extended Interval (EI) Aminoglycoside Dosing at a 1200 Bed Institution. In: INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 35, San Francisco, 1995. **Program and Abstracts**... Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995. [abstract nr. 1428] *apud* BAILEY, T. C.; LITTLE, J. R.; LITTENBERG, B. e col., A Meta-analysis of Extended-interval Dosing Versus Multiple Daily Dosing of Aminoglycosides. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, p. 786-795, 1997.

apropriados para o tratamento com aminoglicosídeos, principalmente quando o estado clínico do paciente é caracterizado pela rápida depuração (*clearance*) e destes antibióticos. É o caso de queimaduras extensivas, septicemia em pacientes com função renal normal, fibrose cística e em pacientes com farmacocinética não previsível, como por exemplo, nos neonatos, nos pacientes com ascites maciços, nos pacientes com endocardite e nas pacientes grávidas, uma vez que existem poucos dados sobre a administração de aminoglicosídeos em intervalos de dose prolongados durante este período (BAILEY e col., 1997; URBAN e CRAIG, 1997). Nestas situações, em que os pacientes apresentam alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos, não há dados suficientes para sugerir o regime de dose ótimo, sendo recomendada a utilização dos regimes tradicionais (FREEMAN e col., 1997).

Em pacientes neutropênicos, as infecções continuam sendo a primeira causa de morbidade e mortalidade. Os aminoglicosídeos combinados com antibióticos  $\beta$ -lactâmicos são ainda comumente prescritos como a associação de primeira escolha para pacientes com neutropenia severa, devido ao amplo espectro de ação, à atividade bactericida concentração-dependente, ao acentuado efeito pós-antibiótico e à capacidade de prevenir o surgimento de cepas mutantes resistentes (TOD e col., 1998).

Estudos comparativos feitos entre esquemas de infusão contínua e doses múltiplas de aminoglicosídeos em pacientes neutropênicos demonstraram uma taxa de cura maior no grupo que recebeu infusão contínua do que nos pacientes que receberam o regime intermitente. A infusão contínua também foi relacionada com menor frequência de nefrotoxicidade quando elevadas doses de aminoglicosídeos foram administradas (BODEY e col., 1980).

TOD e col. (1998) observaram que pacientes severamente enfermos, incluindo imunocomprometidos, têm picos de concentração de aminoglicosídeos menores que outras populações, para a mesma dose administrada. Estes autores relataram que, pacientes neutropênicos com infecções causadas por bactérias Gram-negativas, requerem maior pico de concentração do antibiótico do que pacientes não-neutropênicos, para obter os mesmos resultados. Além disso, foi demonstrado que o efeito pós-antibiótico dos aminoglicosídeos é reduzido em animais neutropênicos (ALI e GOETZ, 1997; TOD e col., 1998). Baseando-se nestes resultados, os autores propuseram um esquema posológico para a população de pacientes imunocomprometidos em função do *clearance* da creatinina ( $CL_{CREAT}$ ). Para pacientes com função renal normal ( $CL_{CREAT}$  de 80 a 130 mL/min), a dose preconizada de

amicacina foi de 20 mg/kg a cada 24 horas; contudo, para pacientes com comprometimento renal severo ( $CL_{CREAT}$  de 10 a 20 mL/min) a dosagem recomendada foi de 17 mg/kg a cada 48 horas. Segundo estes autores, este esquema posológico garante que 90 % dos pacientes terão um pico plasmático de amicacina maior que 60 mg/L, uma hora após o início da primeira administração, já que a eficácia deste fármaco é dependente da concentração plasmática.

Segundo LEVISON (1992), somente em poucas situações clínicas os aminoglicosídeos podem ser usados com segurança em regime de uma vez ao dia: 1) quando um aminoglicosídeo é usado em combinação com um  $\beta$ -lactâmico e são mantidas as concentrações acima da CIM através do intervalo de dose; ou 2) na rara circunstância em que um aminoglicosídeo é utilizado sozinho para tratar infecções não complicadas no trato urinário causadas por patógenos resistentes a outros agentes antimicrobianos.

Mesmo que o intervalo de dose prolongado não apresente diferenças significativas na eficácia terapêutica ou toxicidade, pode oferecer importantes vantagens práticas. Estas vantagens incluem um regime de dose simples, menor intervenção intravenosa, maior porcentagem do pico de concentração do fármaco dentro da faixa terapêutica e a conveniência para o paciente (BAILEY e col., 1997). Além do mais, o uso de um regime de dosagem prolongado resulta em redução do monitoramento dos níveis plasmáticos e do número de administrações, menor tempo de cuidados de enfermagem com uso reduzido de materiais resultando em um tratamento economicamente mais acessível (BAILEY e col., 1997; BATES e NAHATA, 1994; BERTINO e ROTSCHAFER, 1997; HATALA e col., 1997; NICOLAU e col., 1995; URBAN e CRAIG, 1997), já que estes antibióticos só são administrados por via intravenosa ou intramuscular para ação sistêmica, não sendo absorvidos por via oral (CHAMBERS e SANDE, 1996).

Portanto, a administração de uma dose única diária supera administrações frequentes devido às vantagens práticas oferecidas por este esquema posológico, além de trabalhos demonstrarem que a eficácia clínica é mantida em pacientes com função renal normal. Em pacientes pertencentes a grupos especiais ou com função renal comprometida, a terapia de dose múltipla diária apresenta vantagens, sendo ainda recomendada.

## $\beta$ -LACTÂMICOS

O primeiro  $\beta$ -lactâmico, a penicilina G (fig. 1), foi introduzida na prática clínica há mais de 50 anos. Os pesquisadores imediatamente observaram que a penicilina era rapidamente eliminada do organismo e que eram necessárias

doses freqüentes para manter os níveis sanguíneos adequados (TURNIDGE, 1998). Tradicionalmente, estes antibióticos são administrados em doses que variam de 20 a 200 mg/kg/dia, dependendo do fármaco e do tipo de infecção, em intervalos de 4 ou 6 horas (TAVARES, 1996).

Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos inibem a última etapa da síntese do peptídeoglicano, componente da parede celular, ligando-se às proteínas de ligação das penicilinas (PBP) existentes na superfície externa da membrana citoplasmática, que atuam enzimaticamente na biossíntese do peptídeoglicano (TAVARES, 1996; MANDELL e PETRI, 1996a).

Esta classe de antibióticos tem atividade contra bactérias em sua fase logarítmica de crescimento e possui um efeito limitado sobre os microrganismos na fase estacionária, quando a bactéria não está sintetizando componentes da parede celular. Desse modo, a intensidade e a duração das terapias com  $\beta$ -lactâmicos necessárias para curar infecções instaladas a algum tempo devem ser maiores quanto maior for o tempo de duração da infecção, uma vez que as bactérias já não estão se multiplicando tão rapidamente quanto em uma infecção recente (MANDELL e PETRI, 1996a).

Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, incluindo as penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos, demonstram pouca atividade bactericida dependente da concentração. A morte bacteriana por estes fármacos é dita tempo-dependente, com pouca relação com a magnitude da concentração do fármaco durante a exposição (CRAIG, 1993a; CRAIG, 1996; CRAIG e ANDES, 1995; CRAIG e EBERT, 1992; MOUTON e VINKS, 1996; NIGHTINGALE e col., 1994; TURNIDGE, 1998; VONDRACEK, 1995; VUORISALO e col., 1997). Isto não quer dizer que a concentração não é importante, pois a concentração sanguínea leva o fármaco ao sítio de ligação do microrganismo. Contudo, a contribuição é relativamente pequena se comparada com a contribuição do tempo de exposição prolongada do fármaco a uma certa concentração específica (NIGHTINGALE e col., 1994). Portanto, o objetivo de um regime de dosagem para estes fármacos seria maximizar o tempo de exposição a níveis ativos do antibiótico através da manutenção de concentrações plasmáticas e teciduais acima da CIM (CRAIG, 1993a; CRAIG, 1996; CRAIG e ANDES, 1995; MOUTON e VINKS, 1996; TURNIDGE, 1998).

Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos não exibem efeito pós-antibiótico sobre muitas bactérias, especialmente bacilos Gram-negativos (CRAIG, 1993a; CRAIG e ANDES, 1995; CRAIG e EBERT, 1992). Somente com estafilococos há um efeito pós-antibiótico prolongado *in vivo* para estes

antimicrobianos (CRAIG e EBERT, 1992; MACGOWAN e BOWKER, 1998; TURNIDGE, 1998). Por isso, o crescimento dos microrganismos reinicia quando os níveis séricos e teciduais ficam abaixo da CIM (CRAIG, 1993a; CRAIG e EBERT, 1992; DUDLEY, 1991). A única exceção a esta regra é observada com os antibióticos carbapenêmicos, como imipenema e meropenema. Concentrações destes fármacos próximas à CIM exibem efeito pós-antibiótico por várias horas com bacilos Gram-negativos, especialmente com *Pseudomonas aeruginosa* (CRAIG e EBERT, 1992; MACGOWAN e BOWKER, 1998; TURNIDGE, 1998; VONDRACEK, 1995), e com bactérias Gram-positivas (TURNIDGE, 1998), além de apresentarem morte bacteriana concentração-dependente (MACGOWAN e BOWKER, 1998).

Em alguns casos, bactérias pré-tratadas com  $\beta$ -lactâmicos mostraram não apenas atrasar seu recrescimento mas também aumentar sua susceptibilidade ao efeito dos neutrófilos do hospedeiro, efeito conhecido como PALE (TURNIDGE, 1998; VONDRACEK, 1995). Notou-se modesto PALE com o uso de penicilina e amoxicilina contra *S. aureus* suscetível e com ampicilina, amoxicilina e cefoxitima contra *E. coli* suscetível (TURNIDGE, 1998).

Utilizando estudos de curva de morte bacteriana *in vitro*, determinou-se que a concentração necessária para obter morte bacteriana com  $\beta$ -lactâmicos é de 3 a 4 vezes a CIM (MACGOWAN e BOWKER, 1998; MOUTON e VINKS, 1996; PATEL e col., 1995; TURNIDGE, 1998). Análises de dados de modelos animais sugerem que o tempo que as concentrações plasmáticas devem permanecer acima da CIM precisa ser 90 a 100 % do intervalo de dose quando não há efeito pós-antibiótico, como para bacilos Gram-negativos e estreptococos, por exemplo, e 50 a 60 % quando há efeito pós-antibiótico, como para estafilococos, por exemplo (TURNIDGE, 1998).

A manutenção da concentração constantemente acima da CIM pode ser obtida de várias maneiras: 1) pela utilização de doses freqüentes do antibiótico; 2) pelo aumento da dose do antibiótico; 3) pela utilização de um antibiótico com um tempo de meia-vida prolongado; 4) pela administração do antibiótico por infusão contínua.

Economicamente, as duas primeiras opções não são aceitas, pois tendem a aumentar o custo da terapia desnecessariamente (NIGHTINGALE e col., 1994). Além do mais, embora o aumento da freqüência das doses possivelmente aumenta o tempo em que concentrações plasmáticas excedem à CIM, também pode reduzir a adesão do paciente à terapia e, com isso, se perder o objetivo terapêutico inicial (CRAIG, 1996). Sabe-

se, também, que o aumento da dose de  $\beta$ -lactâmicos é geralmente ineficiente, pois altos níveis plasmáticos destes agentes não levam a maior concentração intracelular ou tecidual, pois estes agentes apresentam uma penetração intracelular insignificante. Segundo NIGHTINGALE e col. (1994), uma dose de 1 g de ceftazidima rende um tempo acima da CIM de 6,6 horas. Dobrando a dose, o tempo acima da CIM aumenta para 8,6 horas, ou seja, um aumento de 30 %. Contudo, há um aumento de 100 % na  $C_{máx}$ , o que não é necessário para se obter eficácia. Também há um aumento de 100 % no custo da terapia.

A terceira opção é a utilização de um antibiótico com um **tempo de meia-vida mais prolongado**, o que é recomendado por alguns autores mas, possivelmente, resulta no uso de um fármaco mais oneroso. A última opção, a administração do antibiótico por infusão contínua, parece satisfazer os critérios para a otimização da atividade antibacteriana desta classe de agentes, pois a velocidade da infusão pode ser ajustada para manter a concentração acima da CIM por todo o período de tratamento (NIGHTINGALE e col., 1994).

Artigos de revisão de literatura sobre a superioridade terapêutica de tratamentos com  $\beta$ -lactâmicos em infusão contínua, como os publicados por CRAIG e EBERT em 1992, PATEL e colaboradores em 1995 e MOUTON e VINKS em 1996, mostram que os dados sobre o tema são controversos. Alguns estudos em animais relataram aumento da eficácia com infusão contínua, o que ocorre principalmente com bacilos Gram-negativos. Outros não encontraram diferenças significativas, principalmente com cocos Gram-positivos. Da mesma forma, estudos clínicos têm resultados contraditórios. Estudos com pacientes neutropênicos mostraram aumento da eficácia terapêutica quando  $\beta$ -lactâmicos são administrados por infusão contínua, fato este não observado em dois estudos realizados com pacientes não-neutropênicos.

A infusão contínua de  $\beta$ -lactâmicos tem mostrado superioridade em relação à administrações intermitentes para membros da família *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa* em modelos animais. A infusão contínua ou a administração de doses freqüentes demonstrou ser, pelo menos, oito vezes mais ativa que as administrações intermitentes. Com estes regimes de dosagem, 90 a 100 % da eficácia foi obtida com níveis de antibióticos que foram somente 1 a 4 vezes a CIM (CRAIG e EBERT, 1992).

Em pacientes neutropênicos há total dependência do antibiótico no controle das infecções, já que estes pacientes não são capazes de gerar resposta inflamatória. BODEY e col. (1980) obtiveram evidência clara da superioridade

da infusão contínua de cefalosporinas para pacientes neutropênicos. Estes dados sugerem que o esquema de administração do fármaco tem um papel importante no resultado da quimioterapia destes pacientes.

Além das características farmacodinâmicas favoráveis, os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, administrados por infusão contínua, apresentam outra vantagem que é a diminuição do custo do tratamento por reduzir a quantidade total de fármaco administrado por dia, apesar do maior custo em termos de preparação e administração do mesmo (PATEL e col., 1995).

Apesar do regime de dosagem ótimo para  $\beta$ -lactâmicos requerer exposição contínua dos organismos a níveis ativos do fármaco, não quer dizer que a infusão contínua seja essencial. O tempo de meia-vida prolongado de alguns  $\beta$ -lactâmicos gera níveis plasmáticos persistentes para o uso de doses intermitentes freqüentes (CRAIG, 1993a). É o caso da ceftriaxona, uma cefalosporina de terceira geração, que tem um tempo de meia-vida de 8 horas, e de outras cefalosporinas de segunda geração, como a cefonicida, o cefotenano e a ceforanida (MANDELL e PETRI, 1996a).

Segundo MOUTON e VINKS (1996), há alguns argumentos contra o regime de infusão contínua para estes antibióticos, embora estes tenham maior interesse teórico do que importância prática. O primeiro estaria relacionado a casos de infecções em sítios que tenham a velocidade limitante de eliminação do fármaco por transporte ativo. O fármaco seria eliminado a uma velocidade constante durante todo o tempo, resultando em concentrações baixas no sítio de ação se a administração fosse feita por infusão. No entanto, em doses intermitentes mais elevadas, as concentrações eficazes no sítio de ação seriam mantidas por certo período de tempo. Exemplos destes sítios de ação seriam os olhos e o líquido cefalorraquidiano. Esta situação pode ocorrer apenas com antibióticos que são eliminados destes locais por mecanismos de transporte ativos. A segunda situação estaria relacionada à degradação do antibiótico por  $\beta$ -lactamases, que degradam o fármaco, levando a concentrações do antibiótico próximas a zero durante a infusão contínua. As doses intermitentes mais elevadas, novamente, poderiam saturar estas enzimas por um certo período de tempo, mantendo concentrações mais elevadas destes antibióticos no local infectado. A terceira situação está relacionada com a estabilidade do fármaco, uma vez que vários  $\beta$ -lactâmicos são instáveis à temperatura ambiente, não podendo ser administrados por infusão contínua. Além deste fato, algumas penicilinas geram produtos de degradação que podem causar reações de hipersensibilidade.

Segundo CRAIG e EBERT (1992) e MACGOWAN e BOWKER (1998), a administração de uma dose de ataque antes da infusão contínua elimina outra desvantagem farmacocinética da infusão contínua, que seria o tempo necessário para se obter o *steady state* e assegura o rápido início da atividade antibacteriana.

Em relação aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos pode-se concluir que, a administração por infusão contínua mostrou-se eficiente e pode ser vantajosa, desde que realizada de modo a manter as concentrações sanguíneas 3 a 4 vezes acima da CIM. A escolha deste regime de administração dependerá do antibiótico a ser utilizado, do custo que pode ser despendido na terapia, do fato do paciente estar ou não hospitalizado e da estabilidade do fármaco que será utilizado.

### QUINOLONAS

A primeira quinolona utilizada foi o ácido nalidixico (fig. 1), que revelou-se uma substância quimioterápica com ação bactericida contra bactérias Gram-negativas, mas sem ação contra *Pseudomonas aeruginosa*, e com pequena ação contra bactérias Gram-positivas. Em seguida, as quinolonas receberam um novo reforço com a descoberta do ácido pipemídico. Como estes fármacos não atingem concentrações terapêuticas em vários órgãos, seu uso foi restrito às infecções urinárias. O maior avanço desta classe de antibióticos ocorreu em 1980, com o desenvolvimento das quinolonas fluoradas na posição seis, o que conferiu ao grupo notável aumento na potência antimicrobiana contra microrganismos Gram-negativos (TAVARES, 1996).

As fluoroquinolonas exibem um largo espectro de atividade antibacteriana contra bactérias aeróbias Gram-negativas, particularmente *Enterobacteriaceae*, bem como contra patógenos Gram-positivos como estafilococos, incluindo cepas meticilina-resistentes (LODE e col., 1998). Em geral, apesar de haver algumas diferenças marcantes entre agentes de uma classe, a potência *in vitro* dos aminoglicosídeos, aminopenicilinas, cefalosporinas e fluoroquinolonas para bactérias Gram-positivas é similar. Contudo, para bacilos aeróbicos Gram-negativos, as fluoroquinolonas estão entre os agentes mais potentes viáveis para uso clínico (DUDLEY, 1991).

As quinolonas exercem seu efeito antibacteriano pela inibição da DNA-girase bacteriana, responsável pela separação dos dois filamentos de DNA da dupla hélice, essencial para ocorrer a replicação ou transcrição do DNA (MANDELL e PETRI, 1996b).

Estes agentes normalmente são administrados em doses orais que variam de 250

a 750 mg divididas em duas doses diárias (CONTE e BARRIERE, 1995).

Em contraste aos  $\beta$ -lactâmicos, as fluorquinolonas são caracterizadas pelo aumento da taxa de morte bacteriana com altas concentrações do fármaco (CRAIG, 1993a; CRAIG e ANDES, 1995; LODE e col., 1998; NIGHTINGALE e col., 1994), ou seja, apresentam morte bacteriana concentração-dependente (NIGHTINGALE, 1993). Esta característica faz com que elas se assemelhem aos aminoglicosídeos em termos de suas propriedades microbiológicas (LODE e col., 1998). Além disso, as fluorquinolonas também produzem um prolongado efeito pós-antibiótico (CRAIG, 1993a; CRAIG e ANDES, 1995; LODE e col., 1998; NIGHTINGALE, 1993). Estes fármacos se caracterizam por uma liberação lenta a partir do tecido, apresentando, portanto, tempos de meia-vida relativamente longos (NIGHTINGALE, 1993), o que assegura o prolongamento do intervalo entre as doses, permitindo a administração de uma dose única diária.

Outra razão para a administração de altas doses únicas diárias é que as quinolonas apresentam efeito bacteriostático em baixas concentrações. Contudo, em altas concentrações, a atividade se torna bactericida (NIGHTINGALE e col., 1994).

É relatado na literatura que o ciprofloxacino e o ofloxacino são ativos contra a fase estacionária da bactéria tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Por outro lado, o norfloxacino é inativo nesta fase. Além disso, o ciprofloxacino e o fleroxacino, além de inibirem a atividade da DNA girase, alvo comum de todas as fluoroquinolonas, também afetam as membranas bacterianas, tanto a interna quanto a externa, exibindo um efeito máximo na membrana externa quando as concentrações são dez vezes a CIM para o patógeno. A atividade desestabilizadora da membrana (*membrane disrupting effect*) pode contribuir para a eficácia destas fluoroquinolonas, quando agindo na fase estacionária bacteriana (LODE e col., 1998).

Como já mencionado para as fluoroquinolonas, a taxa de morte bacteriana aumenta com o aumento da concentração do fármaco, mas atinge um máximo quando as concentrações excedem duas vezes a CIM. Estudos com ciprofloxacino e ofloxacino indicam que os efeitos bactericidas diminuem com concentrações muito altas, por exemplo, 40 vezes a CIM. Esta redução pode resultar da inibição da síntese do RNA, o qual é necessário para o efeito bactericida (DUDLEY, 1991).

KANG e col. (1994) utilizaram um modelo de dois compartimentos *in vitro* que simula a farmacocinética do antibiótico em humanos em uma infecção sistêmica severa por

*Staphylococcus aureus*. Os autores avaliaram o levofloxacino e o ofloxacino e concluíram que as quinolonas, administradas em uma dose única diária, são mais efetivas do que se administradas em dose equivalente dividida em duas tomadas diárias. Em 1998, ANDES e CRAIG avaliaram fluoroquinolonas usando o modelo experimental de endocardite e concluíram que a razão  $ASC_{24h}/CIM$  é o parâmetro farmacocinético que melhor determina a eficácia destes antibióticos.

Como pode ser observado, o parâmetro farmacocinético mais fidedigno para otimizar terapias com quinolonas ainda é controverso. Embora todos os autores concordem que esta classe de antibióticos tem efeito concentração-dependente, ainda não está completamente estabelecido qual o parâmetro que garantiria melhor eficácia para dose única diária, se  $C_{máx}$  ou  $ASC_{24h}$ .

### MACROLÍDEOS

Os antibióticos macrolídeos, há muitos anos, são considerados seguros e viáveis para o tratamento de várias infecções do trato respiratório superior e inferior, da pele e de tecidos moles, como terapia de primeira escolha ou como uma alternativa às penicilinas, em pacientes alérgicos (CARBON, 1998).

Os macrolídeos são agentes bacteriostáticos que inibem a síntese protéica através da ligação reversível com as sub-unidades ribossômicas 50S de microrganismos sensíveis (ALVAREZ-ELCORO e ENZLER, 1999; KAPUSNIK-UNER e col., 1996).

Há alguns anos, o único macrolídeo até então existente, a eritromicina (fig. 1), teve seu uso reduzido devido ao aparecimento de microrganismos resistentes e aos problemas de intolerância gastrointestinal (ALVAREZ-ELCORO e ENZLER, 1999). A eritromicina é administrada em doses que variam de 250 a 500 mg de 6/6 horas, via oral ou endovenosa, para adultos e crianças. Para recém-nascidos e lactentes a posologia é de 30 a 50 mg/kg/dia (CONTE e BARRIERE, 1995).

Com a diminuição do uso da eritromicina, a azitromicina e a claritromicina se tornaram disponíveis. Estes antibióticos são ativos contra bactérias Gram-positivas, micoplasma e *Legionella* spp., com melhor tolerância do que a eritromicina. Também apresentam espectro de ação mais amplo, com atividade contra *Haemophilus influenzae* e *Mycobacterium avium-intracellulare* (ALVAREZ-ELCORO e ENZLER, 1999). A claritromicina geralmente é empregada em um regime de 250 mg duas vezes ao dia para crianças maiores de 12 anos e adultos com infecção de gravidade média à moderada. Doses de 500 mg duas vezes ao dia são recomendadas no caso de infecções mais graves, como pneumonia, ou quando as infecções são causadas

por microrganismos mais resistentes, como *H. influenzae*. As crianças com menos de 12 anos de idade recebem 7,5 mg/kg duas vezes ao dia (KAPUSNIK-UNER e col., 1996).

Atualmente, a azitromicina é indicada apenas para pacientes adultos, sendo administrada uma hora antes ou duas horas após a ingestão de alimentos. Os regimes de dose única diária são utilizados com uma dosagem plena de 500 mg no primeiro dia, seguida por 250 mg ao dia nos dias subsequentes (KAPUSNIK-UNER e col., 1996).

Os macrolídeos se acumulam e apresentam concentrações elevadas em leucócitos e macrófagos (ALVAREZ-ELCORO e ENZLER, 1999; CARBON, 1998; KAPUSNIK-UNER e col., 1996; OLDENHOLT-TORNQVIST e col., 1995). Apesar disso, estudos clínicos demonstram sua eficácia no tratamento de infecções por patógenos extracelulares, o que se atribuiu à liberação fagocítica do antibiótico para o sítio de infecção (OLDENHOLT-TORNQVIST e col., 1995).

A eficácia desta classe de antibióticos contra patógenos extracelulares depende da concentração livre extracelular do fármaco e do nível de suscetibilidade dos microrganismos (CARBON, 1998). Assim, como os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, os macrolídeos exercem um efeito bacteriano tempo-dependente, principalmente para estreptococos, apresentando pouca influência dos altos picos de concentração na taxa de morte bacteriana (CARBON, 1998; CRAIG, 1996; CRAIG e ANDES, 1995).

Apesar disso, diferentemente dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, os macrolídeos têm, como característica comum da classe, o efeito pós-antibiótico (CARBON, 1998; OLDENHOLT-TORNQVIST e col., 1995). A duração deste efeito farmacodinâmico é maior para cocos Gram-positivos do que para *H. influenzae*, e maior para estreptococos do que para estafilococos (CARBON, 1998).

Embora a otimização do esquema posológico para os antibióticos macrolídeos ainda não seja clara, dados indicam que o parâmetro farmacocinético mais importante a ser considerado seja o tempo em que a concentração plasmática permanece acima da CIM (CARBON, 1998; CRAIG, 1997; OLDENHOLT-TORNQVIST e col., 1995; VOGELMAN e col., 1988). Mesmo assim, o regime de dosagem utilizado clinicamente, com doses administradas uma ou duas vezes ao dia, tem se mostrado eficaz, provavelmente devido ao efeito pós-antibiótico apresentado por estes antibióticos, permitindo intervalos de dose prolongados (OLDENHOLT-TORNQVIST e col., 1995).

## CONCLUSÕES

Os antibióticos estão disponíveis há décadas e ainda geram controvérsias em relação ao seu modo de utilização. Apesar dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos estarem sendo utilizados na otimização de terapias antimicrobianas, ainda não está claramente estabelecida a relação destas duas áreas para a otimização de posologias antibióticas, uma vez que ainda utilizam parâmetros farmacodinâmicos estáticos, como a CIM, não levando em consideração o cenário complexo das concentrações flutuantes do antibiótico no sítio de ação.

Ao contrário do que ocorre com os aminoglicosídeos, os quais apresentam uma variedade de estudos relatados na literatura e têm alguns trabalhos estabelecendo vantagens da administração de uma dose diária única através da utilização destes parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, as outras classes de antibióticos apresentam poucos estudos relatados e continuam apresentando estudos controversos em relação ao esquema posológico ótimo.

A realização de estudos clínicos e a definição de modelos, que melhor descrevam a variação do efeito antibiótico em função das concentrações flutuantes do fármaco nos tecidos infectados, se torna cada vez mais necessária e atual, a fim de se otimizar terapias que permitam uma melhora clínica rápida e duradoura, evitando o desenvolvimento de resistência bacteriana.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, M. Z.; GOETZ, M. B. A Meta-analysis of the Relative Efficacy and Toxicity of Single Daily Dosing versus Multiple Daily Dosing of Aminoglycosides. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, p. 796-809, 1997.

ALVAREZ-ELCORO, S.; ENZLER, M. J. The Macrolides: Erythromycin, Clarithromycin, and Azithromycin. **Mayo Clinical Procedure**, v. 74, p. 613-634, 1999.

ANDES, D. R.; CRAIG, W. A. Pharmacodynamics of Fluoroquinolones in Experimental Models of Endocarditis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 27, p. 47-50, 1998.

BAILEY, T. C.; LITTLE, J. R.; LITTENBERG, B.; REICHLEY, R. M.; DUNAGAN, W. C. A Meta-analysis of Extended-interval Dosing Versus Multiple Daily Dosing of Aminoglycosides. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, p. 786-795, 1997.

BARCLAY, M. L.; KIRKPATRICK, C. M. J.; BEGG, E. J. Once Daily Aminoglycoside Therapy - is it Less Toxic than Multiple Daily Doses and How Should it be Monitored? **Clinical Pharmacokinetics**, v. 36, n. 2, p. 89-98, 1999.

BATES, R. D.; NAHATA, M. C. Once-daily Administration of Aminoglycosides. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 28, p. 757-766, 1994.

BEGG, E. J.; BARCLAY, M. L.; KIRKPATRICK, C. J. M. The Therapeutic Monitoring of Antimicrobial Agents. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 47, n. 1, p. 23-30, 1999.

BERTINO, J. S.; ROTSCHAFFER, J. C. Editorial Response: Single Daily Dosing of Aminoglycosides - a Concept whose Time has not yet Come. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, p. 820-823, 1997.

BLASER, J.; STONE, B. B.; GRONER, M. C.; ZINNER, S. H. Comparative Study with Enoxacin and Netilmicin in a Pharmacodynamic Model to Determine Importance of Ratio of Antibiotic Peak Concentration to MIC for Bactericidal Activity and Emergence of Resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 31, n. 7, p. 1054-1060, 1987.

BODEY, G.P.; VALDIVIESO, M.; YAP, B. S. The Role of Schedule in Antibiotic Therapy of the Neutropenic Patients. **Infection**, v. 8, suppl. 1, p. S75-S81, 1980.

CARBON, C. Pharmacodynamics of Macrolides, Azalides, and Streptogramins: Effect on Extracellular Pathogens. **Clinical Infectious Diseases**, v. 27, p. 28-32, 1998.

CHAMBERS, H. F.; SANDE, M. A. Fármacos antimicrobianos: os aminoglicosídeos. In: HARDMAN, J.G. e LIMBIRD, L.E. (Ed.) **Goodman e Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. Cap. 46, p. 812-825.

CONTE, J. E.; BARRIERE, S. L. **Antibióticos e doenças infecciosas**. 7. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1995.

CRAIG, W. Pharmacodynamics of Antimicrobial Agents as a Basis for Determining Dosage Regimens. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 12, suppl.1, p. 6-8, 1993a.

CRAIG, W. A. Antimicrobial Resistance Issues of the Future. **Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases**, v. 25, p. 213-217, 1996.

CRAIG, W. A. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. **Clinical Infectious Diseases**, v. 26, p. 1-12, 1998.

CRAIG, W. A. Post-antibiotic Effects in Experimental Infection Models: Relationship to *in vitro* Phenomena and to Treatment of Infections in Man. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 31, suppl. D, p. 149-158, 1993b.

- CRAIG, W. A. The Future - Can we Learn from the Past? **Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, p. 49-53, 1997.
- CRAIG, W. A.; ANDES, D.R. Parenteral Versus Oral Antibiotic Therapy. **Medical Clinical of North America**, v. 79, n.3, p. 497-508, 1995.
- CRAIG, W. A.; EBERT, S. C. Continuous Infusion of  $\beta$ -Lactam Antibiotics. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 36, n. 12, p. 2577-2583, 1992.
- DUDLEY, M. N. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Antibiotics with Special Reference to the Fluoroquinolones. **The American Journal of Medicine**, v. 91, suppl. 6A, p. 45S-50S, 1991.
- FERRIOLS-LISART, R.; ALÓS-ALMIÑANA, M. Effectiveness and Safety of Once-daily Aminoglycosides: a Meta-analysis. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 53, p. 1141-1150, 1996.
- FREEMAN, C. D.; NICOLAU, D. P.; BELLIVEAU, P. P.; NIGHTINGALE, C. H. Once-daily Dosing of Aminoglycosides: Review and Recommendations for Clinical Practice. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 39, p. 677-686, 1997.
- GILBERT, D. N. Editorial Response: Meta-Analyses are no Longer Required for Determining the Efficacy of Single Daily Dosing of Aminoglycosides. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, p. 816-819, 1997.
- HATALA, R.; DINH, T. T.; COOK, D. J. Single Daily Dosing of Aminoglycosides in Immunocompromised Adults: a Systematic Review. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, p. 810-815, 1997.
- KANG, S. L.; RYBAK, M. J.; MCGRATH, B., J.; KAATZ, G. W.; SEO, S. M. Pharmacodynamics of Levofloxacin, Ofloxacin, and Ciprofloxacin, Alone and in Combination with Rifampin, Against Methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* in an *in vitro* Infection Model. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, n. 12, p. 2702-2709, 1994.
- KAPUSNIK-UNER, J. E.; SANDE, M. A.; CHAMBERS, H. F. Fármacos antimicrobianos: tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina e outros fármacos antimicrobianos. In: HARDMAN, J.G. e LIMBIRD, L.E. (Ed.) **Goodman e Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica**. 91. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. Cap. 47, p. 826-848.
- KONRAD, F.; WAGNER, R.; NEUMEISTER, B.; ROMMEL, H.; GEORGIEFF, M. Studies on Drug Monitoring in Thrice and Once Daily Treatment with Aminoglycosides. **Intensive Care Medicine**, v. 19, p. 215-220, 1993.
- LACY, M. K.; NICOLAU, D. P.; NIGHTINGALE, C. H.; QUINTILIANI, R. The Pharmacodynamics of Aminoglycosides. **Clinical Infectious Diseases**, v. 27, p. 23-27, 1998.
- LEVISON, M. E. New Dosing Regimens for Aminoglycoside Antibiotics. **Annals of Internal Medicine**, v. 117, p. 693-694, 1992.
- LODE, H.; BORNER, K.; KOEPPE, P. Pharmacodynamics of Fluoroquinolones. **Clinical Infectious Diseases**, v. 27, p. 33-39, 1998.
- MACGOWAN, A. P.; BOWKER, K. E. Continuous Infusion of  $\beta$ -lactam Antibiotics. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 25, n. 5, p. 391-402, 1998.
- MANDELL, G. L.; PETRI, W. A. Fármacos antimicrobianos: sulfonamidas, trimetoprima, sulfametoxazol, quinolonas e agentes para infecções das vias urinárias. In: HARDMAN, J.G. e LIMBIRD, L.E. (Ed.) **Goodman e Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996b. Cap. 44, p. 777-789.
- MANDELL, L. M.; PETRI, W. A. Fármacos antimicrobianos: penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. In: HARDMAN, J.G. e LIMBIRD, L.E. (Ed.) **Goodman e Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996a. Cap. 45, p. 790-811.
- MOUTON, J. W.; VINKS, A. A. T. M. M. Is Continuous Infusion of  $\beta$ -lactam Antibiotics Worthwhile? - Efficacy and Pharmacokinetic Considerations. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 38, p. 5-15, 1996.
- NICOLAU, D. P.; FREEMAN, C. D.; BELLIVEAU, P. P.; NIGHTINGALE, C. H.; ROSS, J. W.; QUINTILIANI, R. Experience with a Once-daily Aminoglycoside Program Administered to 2184 Adult Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 39, n. 3, p. 650-655, 1995.
- NIGHTINGALE, C. H. Pharmacokinetic Considerations in Quinolone Therapy. **Pharmacotherapy**, v. 13 (2 Pt 2), p. 34S-38S, 1993.
- NIGHTINGALE, C. H.; QUINTILIANI, R.; NICOLAU, D. P. Intelligent Dosing of Antimicrobials. **Current Clinical Topics in Infectious Diseases**, v. 14, p. 252-265, 1994.
- NORDSTRÖM, L.; RINGBERG, H.; CRONBERG, S.; TJERNSTRÖM, O.; WALDER, M. Does Administration of an Aminoglycoside in a Single Daily Dose Affect its Efficacy and Toxicity? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 25, p. 159-173, 1990.
- ODENHOLT-TORNQVIST, I.; LÖWDIN, E.; CARL, O. Postantibiotic Effects and Postantibiotic sub-MIC Effects of Roxithromycin, Clarithromycin, and

Azithromycin on Respiratory Tract Pathogens. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 39, n. 1, p. 221-226, 1995.

PATEL, K. B.; NICOLAU, D. P.; NIGHTINGALE, C. H.; QUINTILIANI, R. Continuous Infusion of  $\beta$ -lactam Antibiotics: a Rational Dosing Approach. **Connecticut Medicine**, v. 59, n. 8, p. 471-474, 1995.

PECHÈRE, J. C.; CRAIG, W. A.; MEUNIER, F. Once Daily Dosing of Aminoglycoside: One Step Forward. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.27, suppl. C, p. 149-152, 1991.

RODMAN, D. P.; MAXWELL, A. J.; MCKNIGHT, J. T. Extended Dosage Intervals for Aminoglycosides. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 51, p. 2016-2021, 1994.

RYBAK, M. J.; ABATE, B. J.; KANG, S. L.; RUFFING, M. J.; LERNER, S. A.; DRUSANO, G. L. Prospective Evaluation of the Effect of an Aminoglycoside Dosing Regimen on Rates of Observed Nephrotoxicity and Ototoxicity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n. 7, p. 1549-1555, 1999.

TAVARES, W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1996.

TERBRAAK, W.; DEVRIES, P. J.; BOUTER, P.; VEGT, S. G.; DORRESTEIN, G. C.; NORTIER, J. W.; DIJK, A.; VERKOOYEN, R. P.; VERBRUGH, H. A. Once-daily Dosing Regimen for Aminoglycoside Plus  $\beta$ -lactam Combination Therapy of Serious Bacterial Infections: Comparative Trial with Netilmicin Plus Ceftriaxone. **The American Journal of Medicine**, v.89, p. 58-66, 1990.

TOD, M.; LORTHOLARY, O.; SEYTRE, D.; SEMAOUN, R.; UZZAN, B.; GUILLEVIN, L.; CASASSUS, P.; PETITJEAN, O. Population Pharmacokinetic Study of Amikacin Administered Once or Twice Daily to Febrile, Severely Neutropenic Adults. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 42, n. 4, p. 849-856, 1998.

TURNIDGE, J. D. The Pharmacodynamics of  $\beta$ -Lactams. **Clinical Infectious Diseases**, v. 27, p. 10-22, 1998.

URBAN, A. W.; CRAIG, W. A. Daily Dosage of Aminoglycosides. **Current Clinical Topics in Infectious Diseases**, v. 17, p. 236-255, 1997.

VOGELMAN, B.; GUDMUNDSSON, S.; LEGGETT, J.; TURNIDGE, J.; EBERT, S.; CRAIG, W. A. Correlation of Antimicrobial Pharmacokinetic Parameters with Therapeutic Efficacy in an Animal Model. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 158, n. 4, p. 831-847, 1988.

VONDRACEK, T. G. Beta-lactam Antibiotics: is Continuous Infusion the Preferred Method of Administration? **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 29, p. 415-424, 1995.

VUORISALO, S.; POKELA, R.; SYRJÄLÄ, H. Is Single-dose Antibiotic Prophylaxis Sufficient for Coronary Artery Bypass Surgery? An Analysis of Peri- and Postoperative Serum Cefuroxime and Vancomycin Levels. **Journal of Hospital Infection**, v. 37, p. 237-247, 1997.

WAGNER, B. P.; PFENNINGER, J. Once Daily Dosing of Netilmicin in Neonatal and Pediatric Intensive Care. **Intensive Care Medicine**, v. 20, p. 365-367, 1994.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq pelas bolsas de Iniciação Científica, Mestrado e Produtividade em Pesquisa recebidas e ao Acadêmico de Farmácia Gustavo Freire Petrovick pela montagem da figura apresentada neste trabalho.

#### Endereço para correspondência:

Prof<sup>ª</sup>.Dr. Teresa Dalla Costa  
Faculdade de Farmácia/UFRGS  
Av. Ipiranga, 2752  
90610-000 Porto Alegre RS  
e-mail: teresadc@farmacia.ufrgs.br

Recebido em: 7.3.2001

Aceito em: 16.4.2001

Revisão final: 23.5.2001

