

Evidência Científica

Volume 2

Resistência às fluoroquinolonas: minimizando este grave problema por meio de farmacocinética/ farmacodinâmica

James Albiero; CRF: 94855 – PR

*Farmacêutico Clínico, Doutorando em Infecções Hospitalares,
PBF/UEM, Professor de Uso Racional de Antimicrobianos,
Consultor da Albiero & Hara Serviços de Farmácia
Clínica Hospitalar – PR*



PERMANYER BRASIL

www.permanyer.com

Abreviaturas

%fT > CIM	porcentagem de tempo entre as doses que a concentração livre do antimicrobiano permanece sobre a CIM	CPM	concentração de prevenção de mutantes
ASC/CIM	razão da área sob a curva do antimicrobiano pela CIM	IMC	índice de massa corpórea
ASC	área sob a curva	MMR	<i>methyl-directed mismatch repair</i>
CG	Cockcroft & Gault	OMP	outer membrane proteins
CIM	concentração inibitória mínima	PI	peso ideal
CLcr	<i>clearance</i> de creatinina	PK/PD	farmacocinética/farmacodinâmica
C_{máx}/CIM	razão da concentração máxima do antimicrobiano pela CIM	PMQR	<i>plasmid-mediated quinolone resistance</i>
		PT	peso total
		QRDR	<i>quinolone resistance determining region</i>
		T_{1/2}	<i>tempo de meia-vida</i>
		VD	volume de distribuição



PERMANYER BRASIL

© 2016 Permanyer Brasil Publicações, Ltda.
Avenida Eng. Luiz Carlos Berrini, 1461, 4.º Andar
CEP 04571-011 São Paulo, Brasil
brasil@permanyer.com



www.permanyer.com

Edição impressa em Brasil

© 2016 P. Permanyer

Mallorca, 310 - 08037 Barcelona (Catalunha). Espanha
Tel.: +34 93 207 59 20 Fax: +34 93 457 66 42

ISBN da colecção: 978-84-9926-549-0

ISBN:

Ref.: 2655AR1512



Impresso em papel totalmente livre de cloro



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

Resistência às fluoroquinolonas: minimizando este grave problema por meio de farmacocinética/farmacodinâmica

Introdução

Os antimicrobianos são considerados uma das maiores invenções em saúde do século passado. São cruciais para a redução da mortalidade, possibilitando procedimentos invasivos e tratamentos de infecções que eram de alto risco de vida. Infelizmente a resistência bacteriana foi descoberta logo em seguida e entendida como de difícil solução, porque a origem do problema estava no uso desses medicamentos. Com o passar do tempo, tornou-se uma das maiores ameaças à saúde humana nos hospitais e na comunidade, responsável pela obsolescência dos antimicrobianos, desestímulo no desenvolvimento de novos agentes, causa de milhares de mortes e bilhões de dólares gastos em todo o mundo^{1,2}.

De maneira geral, a resistência bacteriana acontece por meio da seleção de alguns isolados resistentes em uma população bacteriana sensível, que sobrevivem na presença dos antimicrobianos e replicam-se, formando uma população dominante, ou por meio de alterações estruturais nas células denominadas de mutação^{1,3}.

O fato de as fluoroquinolonas agirem de forma potente em amplo espectro, usadas pelas vias oral e parenteral (exceto norfloxacino) e indicadas contra infecções em diversos sítios (respiratório, urinário, pele e tecidos moles, ósseo, intra-abdominal), favoreceu seu uso elevado em todo o mundo, contribuindo para a redução na sensibilidade à alguns destes agentes. Levantamentos

epidemiológicos na Europa realizados entre 2001 a 2012 mostraram que a Grécia teve o maior consumo de fluoroquinolonas, acompanhado da maior incidência de *Escherichia coli* resistente a esses antimicrobianos, e a Suécia, de forma inversa, teve o menor consumo e menor taxa de resistência⁴. Estudos realizados na América do Norte e no Brasil mostram também taxas de sensibilidade sub-ótimas⁵⁻⁶.

Ação das fluoroquinolonas e mecanismos de resistência

Conhecer a atuação das fluoroquinolonas na célula bacteriana é importante para entender os principais mecanismos de resistência, como também os diferentes níveis de susceptibilidade dos patógenos frente aos distintos agentes desta classe. Fluoroquinolonas atuam debilitando (em baixas concentrações) ou bloqueando (em concentrações adequadas) a DNA-girase (subunidades GyrA e GyrB) e a topoisomerase IV (subunidade ParC e ParE), importantes enzimas para o processo de replicação do DNA e vitais na manutenção celular microbiana.

A ação predominante em uma destas enzimas depende da espécie bacteriana e do agente em questão, existindo preferência pela DNA-girase em Gram-negativos e pela topoisomerase IV em Gram-positivos. No entanto, de maneira diferenciada, as fluoroquinolonas classificadas como 8-metóxi (moxifloxacino e gemifloxacino) atuam sem distinção nestas enzimas e de forma independente às

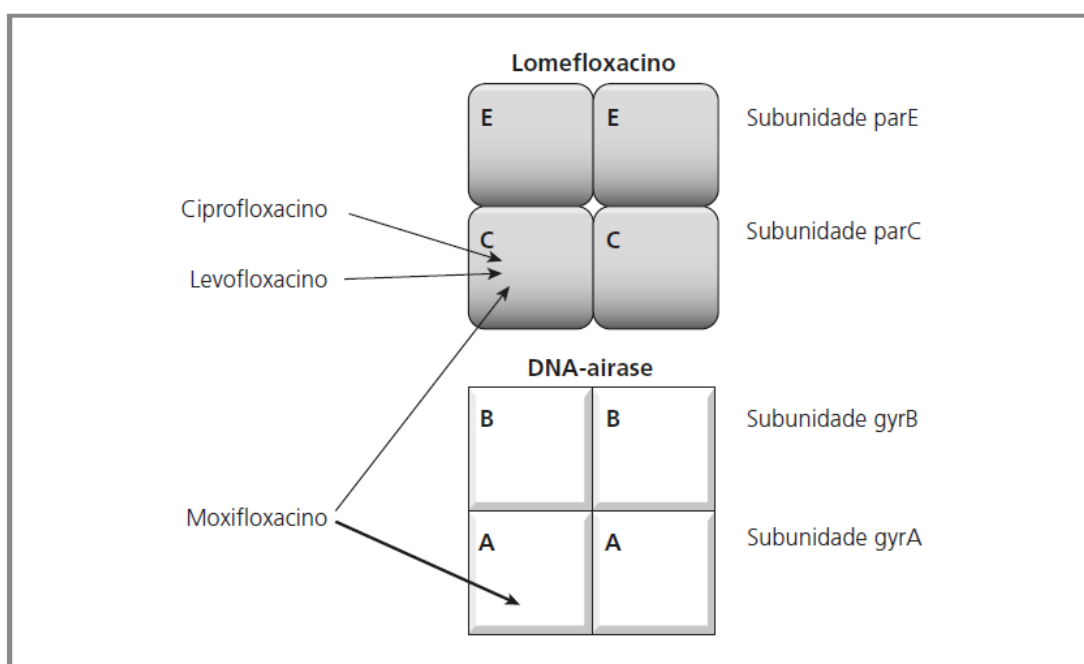


Figura 1. Diferença de especificidade nas enzimas entre fluoroquinolonas de 3ª geração (ciprofloxacino, levofloxacino) e 4ª geração (moxifloxacino).

características do Gram, resultando em maior poder de ação e espectro, além de dificultar o aparecimento de isolados resistentes (Fig. 1)^{4,7}.

Torna-se evidente e relevante para o manejo clínico da resistência bacteriana, a importância da atuação diferenciada das fluorquinolonas em agir seletivamente ou não nas distintas enzimas. Pacientes com infecções pulmonares causadas por *Streptococcus pneumoniae* resistentes a ciprofloxacino com alterações na subunidade ParC, puderam ser tratados com moxifloxacino, o qual atua indistintamente nas subunidades GyrA e ParC.

O desenvolvimento da resistência às fluoroquinolonas é causado principalmente por mutações em um ou mais genes, localizados em uma região de curta sequência de DNA conhecida como *quinolone resistance determining region* (QRDR), e responsáveis por codificar importantes alterações que dificultam ou impedem a ação destes antimicrobianos na célula bacteriana.

Importância do sistema *methyl-directed mismatch repair* e da resposta SOS

Fazem parte do processo de replicação do DNA bacteriano dois mecanismos naturais, com grande importância na resistência às fluoroquinolonas: *methyl-directed mismatch repair* (MMR), e a resposta SOS frente aos danos no DNA. O primeiro tem a função de reparar nucleotídeos introduzidos erroneamente durante a replicação do DNA, impedindo assim o desenvolvimento de uma geração mutante diferente dos pais. Já a resposta SOS é acionada quando existe alguma condição de estresse ambiental que danifique o DNA, como a presença de antimicrobiano, tendo a finalidade de promover o aumento na frequência mutacional cromossômica para que a bactéria consiga se adaptar ao meio e perpetuar a espécie^{4,8}.

A ação das fluoroquinolonas nas enzimas do DNA bacteriano atuam paralelamente nesses dois mecanismos, prejudicando a ação das proteínas do sistema MMR e estimulando

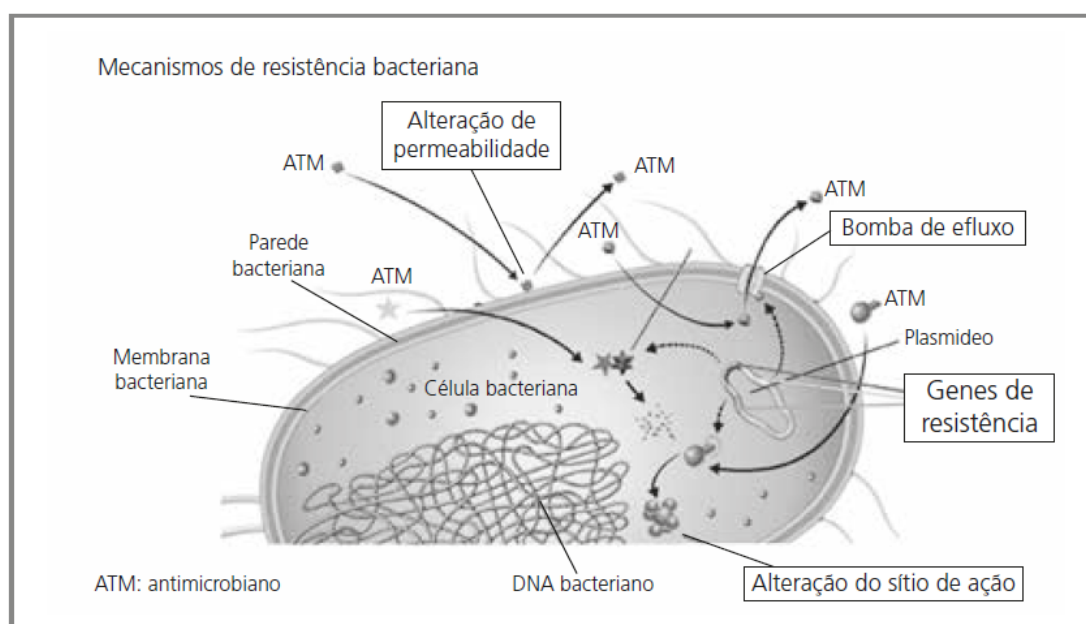


Figura 2. Esquema representativo dos 4 mecanismos de resistência mais importantes das fluoroquinolonas.

a resposta SOS, o que resulta em importante aumento na frequência de isolados hipermutantes resistentes. Esse comportamento está demonstrado em vários estudos, sobretudo em tratamentos prolongados (ex. pacientes com fibrose cística, DPOC [doença pulmonar obstrutiva crônica]) e também quando o patógeno é mantido em concentrações subinibitórias de fluoroquinolonas^{8,9}.

Mutações em genes que codificam estruturas responsáveis para o acesso ou a ligação desses agentes, podem resultar em vários níveis de resistência, desde uma leve redução na sensibilidade até mesmo na ausência de ação. Estas alterações podem ser causadas por apenas um mecanismo ou pela combinação destes ou, sendo os principais: alteração no alvo ligante, aumento na expressão das bombas de efluxo, redução na permeabilidade celular e resistência mediada por plasmídeo⁸.

Alteração no alvo ligante

Alteração no sítio de ligação em uma ou mais das subunidades (GyrA,

GyrB, ParC, ParE) é o mecanismo mais frequente e importante na resistência às fluoroquinolonas. A substituição de aminoácidos e alteração na estrutura proteica do sítio ligação nas enzimas DNA girase e topoisomerase IV, causa baixa afinidade do agente ao seu alvo e consequente resistência, a exemplo da substituição da serina 83 em GirA em Gram negativos, ou em sítios análogos em ParC nos Gram positivos (Fig. 2)⁴.

Bombas de efluxo

Bactérias Gram positivas e Gram negativas apresentam em sua membrana um sistema dependente de energia, denominado de bombas de efluxo. Os quais tem a função de extrusar da célula os agentes potencialmente tóxicos, incluindo os antimicrobianos como fluoroquinolonas (Fig. 2). O conjunto de bombas AcrAB-ToLC são as maiores colaboradoras para a resistência em *E. Coli*. Mutações em *acrR*, o qual reprime *acrAB*, podem aumentar a expressão dessas bombas, como também a mutação em *marR* (repressor

de *marA*) que ativa *acrAB* e *tolC*, causando o aumento da extrusão desses agentes¹⁰.

Pseudomonas aeruginosa e *Staphylococcus aureus*, comuns causadores de infecção hospitalar, também apresentam resistência às fluoroquinolonas mediada por esse mecanismo, sendo comum o aumento na expressão das bombas (*MexAB-OprM*, *MexCD-OprJ*, *MexEF-OprN*, *MexXY-OprM*, *MexVW-OprM*, *NorA* e *NorB*) nesses patógenos^{10,11}.

Participação das porinas

Outro mecanismo importante na resistência são os canais denominados *outer membrane proteins* (OMPs), localizados na membrana externa. Bactérias Gram negativas regulam a entrada de substâncias para dentro das células por meio deste sistema (Fig. 2). Mutações em *marA* também decrescem a expressão de *OmpF* e reduzem a entrada de fluoroquinolona na célula, reduzindo assim a sensibilidade de *E. coli* a esses agentes pela redução na permeabilidade de membrana¹⁰.

Resistência mediada por plasmídio

Vários genes que codificam diferentes mecanismos de resistência, localizados em plasmídeos, podem reduzir a susceptibilidade às fluoroquinolonas, sendo denominados genes *plasmid-mediated quinolone resistance* (PMQR). Esses elementos genéticos móveis favorecem a transmissão horizontal do mecanismo de resistência por meio da conjugação entre bactérias (Fig. 2). O primeiro gene PMQR identificado foi denominado *qnr*, encontrado no plasmídeo de um isolado clínico de *K. Pneumoniae*, o qual codifica uma proteína *qnr* capaz de proteger o alvo ligante na topoisomerase, impedindo fisicamente a ligação da fluoroquinolona com sua enzima-alvo e reduzindo a susceptibilidade. Em estudo *in vitro*, quando um plasmídeo *qnr* foi transferido para o isolado de *E. Coli*, hou-

ve aumento da concentração inibitória mínima (CIM) de ciprofloxacino de 16 vezes. Posteriormente outros *qnr* foram identificados, os quais atualmente são denominados família de genes *qnr* (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *qnrC*, *qnrD*)^{4,7}.

Estudos epidemiológicos realizados no Brasil em isolados de hospital mostraram que *P. Aeruginosa*, *K. Pneumoniae* e *E. Coli* apresentam taxa de resistência a ciprofloxacino de 42,9, 44,4 e 27,3%, respectivamente, e a taxa de resistência às quinolonas por genes transferíveis foi de 3% nos isolados clínicos de enterobactérias, saltando para 12,3% em 10 anos no mesmo local avaliado anteriormente^{12,13}.

Farmacocinética/farmacodinâmica das fluoroquinolonas

O sucesso de qualquer esquema antimicrobiano resume-se na erradicação do patógeno no sítio da infecção. Para alcançar esse resultado, muitos fatores relacionados ao paciente, antimicrobianos e ao patógeno, devem ser considerados no momento da escolha dos possíveis esquemas, sobretudo em pacientes críticos.

Abrangência de farmacocinética/farmacodinâmica

A farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) dos antimicrobianos estuda a interação entre as características do antimicrobiano (volume de distribuição [VD], depuração, solubilidade, ligação proteica, concentração no sítio de infecção, penetração celular, ação tempo dependente ou concentração dependente, toxicidade), do paciente (gravidade, sítio da infecção, idade, sistema imune, estado nutricional, alterações farmacocinéticas) e do microorganismo (CIM, tamanho do inóculo, mecanismos de resistência, virulência), tendo como objetivo fornecer aos clínicos

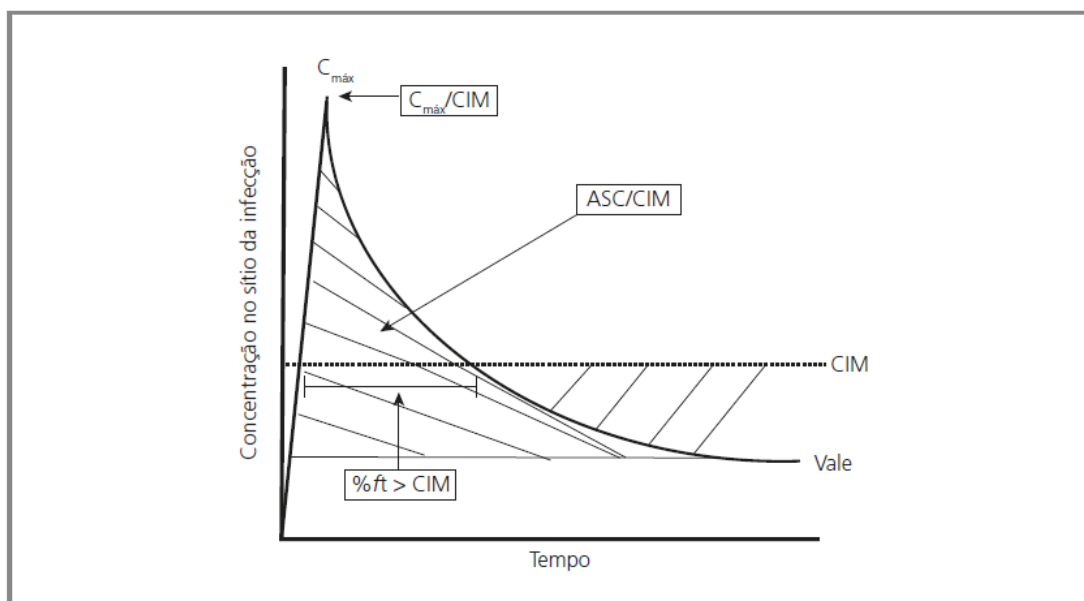


Figura 3. Esquema demonstrativo dos três parâmetros de PK/PD.

parâmetros para a escolha racional do esquema antimicrobiano^{14,15}.

Os três parâmetros de farmacocinética/farmacodinâmica

Com base em estudos *in vitro* e *in vivo* (animal e humano), a eficácia do esquema antimicrobiano pode ser predita por um dos três parâmetros de PK/PD: razão da concentração máxima do antimicrobiano pela CIM do patógeno ($C_{\max}/CIM$); razão da área sob a curva do antimicrobiano pela CIM (ASC/CIM); porcentagem de tempo entre as doses que a concentração livre do antimicrobiano permanece sobre a CIM ($\%ft > CIM$) (Fig. 3). Normalmente a ASC utilizada nestas avaliações considera a dose total administrada em 24 horas, representada pela ASC_{24h} ¹⁶.

Avaliando esquemas de fluoroquinolonas por farmacocinética/farmacodinâmica

Potencialmente as fluoroquinolonas exibem características de um antimicrobiano ideal. Apresentam alta potência, amplo espectro, alta biodisponibilidade (70-90%), possibilitam o uso de formulações orais e

intravenosa, altas concentrações séricas, grande VD, o que sugere concentrações adequadas para diversos tecidos, além de causar a morte rápida da bactéria no sítio de infecção. O parâmetro de PK/PD que melhor prediz a eficácia dos esquemas desses antimicrobianos é ASC_{24h}/CIM , que deve alcançar valores ≥ 40 em tratamentos contra *S. Pneumoniae* e ≥ 125 contra patógenos Gram negativos¹⁶⁻¹⁸.

Predizendo a área sob a curva de algumas fluoroquinolonas

A ASC_{24h} do esquema antimicrobiano no paciente pode ser predita por equações matemáticas, estando descritas para ciprofloxacino, levofloxacino e moxifloxacino a seguir¹⁸⁻²⁰.

Ciprofloxacino:

$$ASC_{24h-cipro} = \frac{\text{Dose 24h}}{\text{Peso} \times (0,167 + 0,00145 \times Clcr)}$$

Levofloxacino:

$$ASC_{24h-Levo} = \frac{\text{Dose 24h}}{5,945 + \text{etnia} + (\text{idade} \times 0,032) + (Clcr \times 0,07)}$$

Moxifloxacino:

$$ASC_{24h-Moxi} = \frac{\text{Dose 24h} \times T_{1/2}}{0,693 \times VD}$$

Em que: ASC_{24h} corresponde à área sob a curva de 24 horas; dose 24h corresponde à dose total da fluoroquinolona administrada em 24 horas (mg); peso refere-se ao peso do paciente (kg); o termo CLcr corresponde ao *clearance* de creatinina do paciente (ml/min); a etnia refere-se ao fator estimado específico da origem étnica do paciente (caucasianos: -1,486, negros: -0,484, hispânicos: -3,167); idade corresponde à idade do paciente em anos; $T_{1/2}$ refere-se ao tempo de meia-vida do antimicrobiano em horas; VD, ao volume de distribuição do paciente para o antimicrobiano (litros/kg).

O CLcr, classicamente é predito pela equação de Cockcroft & Gault (CG) para pacientes adultos (> 18 anos) com índice de massa corpórea (IMC) ≤ 30, sempre levando em consideração a diferença entre peso total (PT) e peso ideal (PI)²¹. Para pacientes obesos, crianças, idosos, entre outros, devem ser usadas equações que predizem o CLcr desenvolvidas por estudos que avaliaram as respectivas populações.

Equação de CG:

$$CLcr = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{Peso}}{72 \times CRser} = (\times 0,85) \text{ } \varnothing$$

Em caso do gênero feminino, multiplicar o resultado da razão por 0,85 (em destaque).

Equações de Divine: mensurar o PI de acordo com o gênero em pacientes ≥ 18 anos.

- Homens:
50 kg + (0,9 kg × nº de cm > 150 cm)
- Mulheres:
45 kg + (0,9 kg × nº de cm > 150 cm)

Em que: nº de cm > 150 cm corresponde à quantidade em cm que a

estatura do paciente apresenta acima de 150 cm (cm).

Avaliação dos pesos total e ideal: no cálculo preditivo de CLcr, deve-se mensurar o PI do paciente e comparar com PT. Quando PT for superior a 20% do PI, o valor do peso na equação deverá ser composto pelo PI acrescido de 40% do valor da diferença (PT – PI). Quando PT não atingir o valor de (PI + 20%), ou até mesmo ser inferior ao PI, o peso utilizado na equação será apenas o PT (da balança).

Concentração de prevenção de mutantes

A concentração de prevenção de mutantes (CPM) é um interessante alvo a ser alcançado na terapêutica com fluoroquinolonas, o qual tem objetivo de minimizar o risco da emergência de isolados resistentes. Seu conceito está baseado na janela de seleção de mutantes, que postula a existência de uma zona de concentração antimicrobiana no sítio de infecção capaz de selecionar isolados mutantes de reduzida susceptibilidade (Fig. 4)²².

Na prática clínica, isso significa que, entre os vários isolados do patógeno causador da infecção, existem alguns menos susceptíveis ao antimicrobiano e apontados como sensíveis no antibiograma. O intervalo de CIM entre os isolados mais susceptíveis e os menos susceptíveis (mutantes) seria esta janela, e a CIM dos mutantes deve ser alcançada pelo esquema posológico no sítio de infecção para a erradicação completa do patógeno. Quando não alcançada (concentração insuficiente), favorece o surgimento de gerações mutantes resistentes^{14,22}.

Estudos de PK/PD apontam que os esquemas de fluoroquinolonas devem apresentar valor de ASC/MIC ≥ 100 para reduzir o risco da seleção de mutantes, enquanto valores entre 25 a 100 estão dentro da janela de seleção de mutantes, e valores infe-

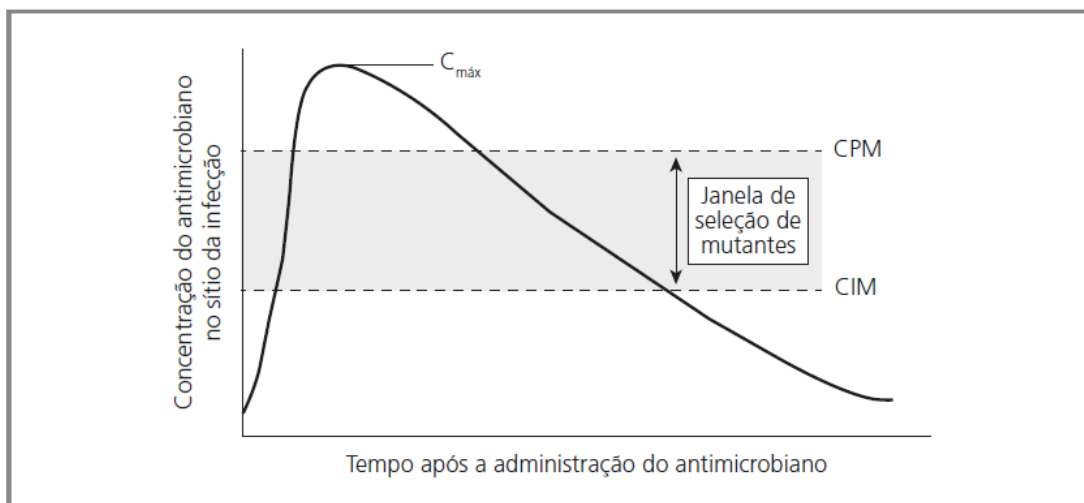


Figura 4. Curva de concentração versus tempo.

riores a 25 geralmente falham em suprimir até mesmo as populações susceptíveis^{23,24}.

Aplicação dos conceitos de farmacocinética/farmacodinâmica na prática clínica

Exemplo 1

Descrição sucinta de caso clínico: paciente do sexo masculino, 59 anos de idade, com peso de 71 kg, estatura de 1,66 m, creatinina sérica: 1,2 mg/dl (nível estável), não séptico, internado na unidade de terapia intensiva, apresentando pneumonia hospitalar. O laudo da cultura e antibiograma da secreção pulmonar afirma presença abundante de bacilos Gram negativo não fermentadores, com características de *P. Aeruginosa* sensível, entre outros, ao ciprofloxacino (CIM: 0,5 µg/ml). Para combatê-lo, está sendo utilizado o esquema de ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12 horas em 1 hora de infusão. O paciente apresentou melhora dos sinais e sintomas da infecção desde as primeiras 24 horas de tratamento com fluoroquinolona.

Pergunta: o esquema fluorquinolônico está adequado para alcançar o índice farmacodinâmico ASC_{24h} /

$CIM \geq 125$, o qual apresenta maior probabilidade de sucesso terapêutico e reduz o risco de seleção de mutantes resistentes durante o tratamento?

Avaliação farmacodinâmica do esquema de fluoroquinolona

1°. Calcular o PI do paciente por meio da equação de Divine:

Peso ideal (homens):

$$50 \text{ kg} + 0,9 \text{ kg} \times (\text{n}^\circ \text{ cm} > 150 \text{ cm}) = 50 + (0,9 \times 16) = 64,4 \text{ kg}$$

2°. Acrescer 20% ao valor de PI ($\times 1,2$) e comparar com PT.

$$64,4 \times 1,2 = 77,28 \text{ kg}$$

Considerando PT (71 kg) < (PI + 20%), utilizar o valor de PT na equação de CG.

3°. Calcular o CLcr por meio de CG.

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{72 \times Cr_{ser}} = \frac{(140 - 59) \times 71}{72 \times 1,2} = \frac{5.751}{86,4} = 66,56 \text{ ml/min}$$

4°. Calcular a ASC_{24h} fornecida pelo esquema de ciprofloxacino usado:

$$ASC_{24h-cipro} = \frac{\text{Dose 24h}}{\text{Peso} \times (0,167 + 0,00145 \times Clcr)}$$

$$ASC_{24h-cipro} = \frac{800}{(71 \times (0,167 + 0,00145 \times 66,56))} = 42,76$$

5°. Calcular a ASC_{24h}/CIM

$$CIM = 0,5 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$ASC_{24h}/CIM = 42,76/0,5 = 85,56$$

Comentário: considerando-se que ASC_{24h}/CIM fornecida pelo esquema apresenta valor < 100 , ou seja, estando dentro da janela de seleção de mutantes que favorece o aparecimento de isolados resistentes durante o tratamento, como também está distante do valor 125, que prediz eficácia terapêutica, deve-se avaliar se o aumento posológico no esquema para 400 mg IV de 8/8 horas, poderia melhorar o resultado.

6°. Calcular a ASC_{24h}/CIM do possível esquema de ciprofloxacino 400 mg IV de – 8/8 h.

$$ASC_{24h\text{-}cipro} = \frac{\text{Dose 24h}}{\text{Peso} \times (0,167 + 0,00145 \times Clcr)}$$

$$ASC_{24h\text{-}cipro} = \frac{1.200}{71 \times (0,167 + 0,00145 \times 66,56)} = 64,14$$

7°. Calcular a ASC_{24h}/CIM do possível esquema:

$$CIM = 0,5 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$ASC_{24h}/CIM = 64,14/0,5 = 128,27$$

Valor > 125 , considerado muito bom.

Comentário: sendo assim, o esquema de ciprofloxacino 400 mg IV 8/8 h deve substituir o esquema inicial porque apresenta $ASC_{24h}/CIM > 125$, o qual produzirá índice farmacodinâmico maior que o valor mínimo da seleção de mutantes (100) e superior ao índice mínimo de eficácia terapêutica (125), mesmo o paciente apresentando boa evolução clínica até o momento. Conforme abordado anteriormente, esquemas fluorquinolônicos com índices farmacodinâmicos de valor < 100 , e principalmente aqueles que fornecem concentrações subinibitórias, favorecem a hipermutação e a sele-

ção de isolados resistentes durante o tratamento. Para casos em que a maior posologia diária recomendada ainda fornece valor de ASC_{24h}/CIM entre 25 – 100, e não houver outra opção de agente em monoterapia, recomenda-se o uso de esquema combinado incluindo fluoroquinolona.

Exemplo 2

Descrição sucinta de caso clínico: paciente de sexo masculino de origem caucasiana, com 55 anos de idade, estatura de 1,75 m e peso de 79 kg, creatinina sérica de 0,9 mg/dl (níveis estáveis), internado em unidade clínica hospitalar com diagnóstico de pneumonia comunitária.

Pergunta: qual dos três esquemas abaixo fornece melhor índice farmacodinâmico para o tratamento deste paciente?

- Levofloxacino 500 mg IV – 24/24 h
- Levofloxacino 750 mg IV – 24/24 h
- Moxifloxacino 400 mg IV – 24/24 h.

Dados complementares: fator-levo (caucasianos): $-1,486$; $T_{1/2\text{-}moxi}$: 12h; VD-moxi: 2,05 l/kg; fator-levo para etnia caucasiana: $-1,486$; $T_{1/2\text{-}moxi}$: 12 h; VD-moxi: 2,05 l/kg. Observação: muitos estados brasileiros foram colonizados por população caucasiana, principalmente a região sul do país.

Comentário inicial: na escolha empírica do esquema antimicrobiano, a terapia deve ser direcionada pelos patógenos mais prevalentes e com boa margem de susceptibilidade, estando entre os agentes mais comuns da pneumonia comunitária o *S. Pneumoniae*, *M. Pneumoniae*, *C. Pneumoniae*, *H. Influenzae* e *Legionella sp*, sendo o primeiro mais prevalente. As fluoroquinolonas levofloxacino e moxifloxacino combatem esse tipo de infecção em monoterapia e possibilitam a transferência para a via oral posteriormente, entretanto, apresentam diferentes potenciais de ação principalmente contra *S. pneumoniae*. As CIM_{90} da

levofloxacino, moxifloxacino para o *S. Pneumoniae* no Brasil são 1,0 µ/ml e 0,125 µ/ml, respectivamente, devendo o índice de PK/PD ser atingido pelos esquemas fluorquinolônicos^{25,26}.

Avaliação farmacodinâmica dos esquemas de fluoroquinolona

1°. Calcular o PI do paciente por meio da equação de Divine:

Peso ideal (homens):

$$50 \text{ kg} + 0,9 \text{ kg} \times (\text{m}^{\circ} \text{ cm} > 150 \text{ cm}) = 50 + (0,9 \times 25) = 72,5 \text{ kg}$$

2°. Acrescer 20% ao valor de PI ($\times 1,2$) e comparar com PT.

$$72,5 \times 1,2 = 87 \text{ kg}$$

Considerando que PT (79 kg) < (PI + 20%), utilizar o valor de PT na equação de CG para prever CLcr.

3°. Calcular o CLcr por meio de CG

$$\text{CL}_{\text{cr}} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{72 \times \text{Cr}_{\text{ser}}} = \frac{(140 - 55) \times 79}{72 \times 0,9} = \frac{6.715}{64,8} = 103,6 \text{ ml/min}$$

4°.1. Calcular a $\text{ASC}_{24\text{h}}$ fornecida pelos esquemas de levofloxacino:

$$\text{ASC}_{24\text{h-Levo}} = \frac{\text{Dose 24h}}{5,945 + \text{etnia} + (\text{idade} \times 0,032) + (\text{CLcr} \times 0,07)}$$

Esquema 500 mg IV – 24/24 h

$$\text{ASC}_{24\text{h-Levo}} = \frac{500}{5,945 + (-1,486) + (55 \times 0,032) + (103,6 \times 0,07)} = 7,12$$

Esquema 750 mg IV – 24/24 h

$$\text{ASC}_{24\text{h-Levo}} = \frac{750}{5,945 + (-1,486) + (55 \times 0,032) + (103,6 \times 0,07)} = 55,68$$

4°.2. Calcular a $\text{ASC}_{24\text{h}}$ fornecida pelo esquema de moxifloxacino:

Esquema 400 mg IV – 24/24 h

$$\text{ASC}_{24\text{h-Moxi}} = \frac{\text{Dose 24h} \times T_{1/2}}{0,693 \times \text{VD}}$$

$$\text{ASC}_{24\text{h-Moxi}} = \frac{400 \times 12}{0,693 \times 161,95} = 42,77$$

5°.1. Calcular a $\text{ASC}_{24\text{h}}/\text{CIM}$ fornecida pelos esquemas de levofloxacino:

$$\text{CIM} = 1 \text{ µg/ml}$$

Esquema de 500 mg – 24/24 h

$$\text{ASC}_{24\text{h}}/\text{CIM} = 37,12/1,0 = 37,12$$

Esquema de 500 mg – 24/24 h

$$\text{ASC}_{24\text{h}}/\text{CIM} = 55,68/1,0 = 55,68$$

5°.2. Calcular a $\text{ASC}_{24\text{h}}/\text{CIM}$ fornecida pelo esquema de moxifloxacino.

$$\text{CIM} = 0,125 \text{ µg/ml}$$

$$\text{ASC}_{24\text{h}}/\text{CIM} = 42,77/0,125 = 342,16$$

Comentário: esses resultados evidenciam que o levofloxacino na dose de 500 mg IV a cada 24 h não alcança neste paciente, o índice farmacodinâmico basal (≥ 40), o qual que garantiria maior probabilidade de efetividade terapêutica, e que apenas é atingido pelo esquema de levofloxacino 750 mg IV a cada 24 h, com valor de 55,68. Entretanto, nenhum dos esquemas de levofloxacino alcançou o índice de valor 100, o qual proporcionaria redução máxima no risco da seleção de mutantes resistentes. Apenas o esquema de moxifloxacino sobrepôs facilmente este índice, fornecendo um valor de 342,16. Essas diferenças farmacodinâmicas corroboram para explicar um aumento na incidência de isolados de *S. Pneumoniae* com reduzida sensibilidade ao levofloxacino nos últimos anos, como também a manutenção da alta sensibilidade para a moxifloxacino⁴.

Conclusão

O presente fascículo abordou de forma resumida o problema da resistência bacteriana às fluoroquinolonas e como podemos minimizá-lo utilizando conceitos de PK/PD na prática clínica diária. De maneira geral, essa classe de antimicrobianos pertence aos agentes com farmacodinâmica dependente da concentração, em que a ação sobre o microorganismo

é diretamente proporcional ao tamanho da dose (“quanto maior a dose, melhor a resposta”). Entretanto, sempre devemos avaliar previamente os possíveis esquemas por meio de análises farmacodinâmicas, as quais incluem parâmetros dos três componentes de PK/PD (paciente, fármaco e patógeno), sobretudo em casos de pacientes críticos que apresentam desvios farmacocinéticos, antes de simplesmente aumentar a posologia diária.

Bibliografia

1. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(1):42-51.
2. Robert JG, Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clin Infect Dis.* 2011;52(Suppl 5):S397-S428.
3. Anderson DJ, Kaye KS. Antimicrobial resistance in the hospital. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(4):847-64.
4. Readgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJV. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *CellPress Trends in Microbiology.* 2014;22(8):438-45.
5. Benoit SR, Ellingson KD, Waterman SH, Pearson ML. Antimicrobial resistance in eight US hospitals along the US-Mexico border, 2000–2006. *Epidemiol Infect.* 2014;142: 2378-87.
6. Cuba GT, Pignatari ACC, Patekoski KS, Luchesi LJ, Kiffer CRV. Pharmacodynamic profiling of commonly prescribed antimicrobial drugs against *Escherichia coli* isolates from urinary tract. *Braz J Infect Dis.* 2014;18(5):512-17.
7. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry.* 2014;53:1565-74.
8. Jolivet-Gougeon A, Kovacs B, Gall-David SL, et al. Bacterial hypermutation: clinical implications. *J Med Microbiol.* 2011;60:563-73.
9. Mesak LR, Miao V, Davies J. Effects of Subinhibitory Concentrations of Antibiotics on SOS and DNA Repair Gene Expression in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(9):3394-97.
10. Kim ES, Hooper DC. Clinical Importance and Epidemiology of Quinolone Resistance. *Infect Chemother.* 2014;46(4):226-38.
11. Guan X, Xue X, Liu Y, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance—current knowledge and future perspectives. *J Int Med Res.* 2013;41(1):20-30.
12. Bonelli RR, Moreira BM, Picão RC. Antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae in South America: History, current dissemination status and associated socioeconomic factors. *Drug Resist Updat.* 2014;17(1-2):24-36.
13. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(4):354-60.
14. Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Infect Control.* 2006;119 (6 Suppl 1): S37-44.
15. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3): 840-51.
16. Nicolau DP. The challenge of prescribing treatment for respiratory tract infections. *The Am J Manag Care.* 2000;6(8 Suppl):S419-26.
17. Lode H. Preserving the efficacy of front-line fluoroquinolones through selective use to optimise clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43:497-507.
18. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of Intravenous Ciprofloxacin in Seriously Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(5):1073-81.
19. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al. Levofloxacin Population Pharmacokinetics and Creation of a Demographic Model for Prediction of Individual Drug Clearance in Patients with Serious Community-Acquired Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(5):1098-104.
20. Gibaldi M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics 4^a Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991.
21. Winter ME. Basic clinic pharmacokinetics 5^a Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
22. Drlica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:11-7.
23. Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis.* 2003;36(Suppl 1):S42-50.
24. Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med.* 2004;24(2):477-502.
25. Rossi F, Franco MRG, Rodrigues HMP, Andreazzi D. *Streptococcus pneumoniae*: sensibilidade a penicilina e moxifloxacina. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):66-71.
26. Kiffer CR, Pignatari AC. Pharmacodynamic evaluation of commonly prescribed oral antibiotics against respiratory bacterial pathogens. *BMC Infect Dis* 2011;11(286):1-9.