

Seção

VII

**Quimioterapia das doenças
microbianas**

Capítulo 48

Princípios gerais do tratamento antimicrobiano

QUIMIOTERAPIA ANTIMICROBIANA

Os microrganismos importantes sob a perspectiva médica podem ser classificados em quatro grupos gerais: bactérias, vírus, fungos e parasitos. De forma similar, os antibióticos são diretamente classificados como (1) antibacterianos, (2) antivirais, (3) antifúngicos e (4) antiparasitários. As moléculas antimicrobianas devem ser entendidas como ligantes, cujos receptores são proteínas microbianas. As proteínas microbianas atingidas pelo antibiótico são componentes essenciais das reações bioquímicas dos microrganismos e a interferência com estes processos fisiológicos resulta na sua destruição. Os processos bioquímicos geralmente inibidos incluem a síntese das paredes celulares das bactérias e dos fungos; as sínteses da membrana celular e das subunidades ribossômicas 30s e 50s; o metabolismo dos ácidos nucleicos; as funções das topoisomerases e das proteases e integrases virais; as proteínas de fusão do envoltório viral; a síntese do folato pelos parasitos; e os processos de desintoxicação química dos parasitos.

A classificação de um antibiótico baseia-se nos seguintes fatores:

- A classe e o espectro de microrganismos que ele destrói
- Os processos bioquímicos com os quais interfere
- A estrutura química do seu farmacóforo

A relação entre a concentração do fármaco e o efeito em uma população de microrganismos ainda é representada pela curva-padrão de Hill para receptores e agonistas ([Capítulos 2 e 3](#)), que se caracteriza por

três parâmetros: concentração inibitória de 50%, ou CI_{50} (também conhecida como CE_{50}), uma medida que reflete a potência do antimicrobiano; o efeito máximo, ou $E_{máx}$; e H, ou fator de Hill, que representa a inclinação da curva. Com relação ao tratamento antimicrobiano, essa relação geralmente é expressa por um modelo sigmoide de $E_{máx}$ inibitório, de modo a levar em consideração o controle da população bacteriana sem tratamento (E_{con}) como quarto parâmetro (Equação 48-1 e Figura 48-1), em que E representa o efeito avaliado com base na contagem bacteriana.

$$E = E_{con} - E_{máx} \times [CI]^H / ([CI]^H + [CI_{50}]^H) \text{ (Equação 48-1)}$$

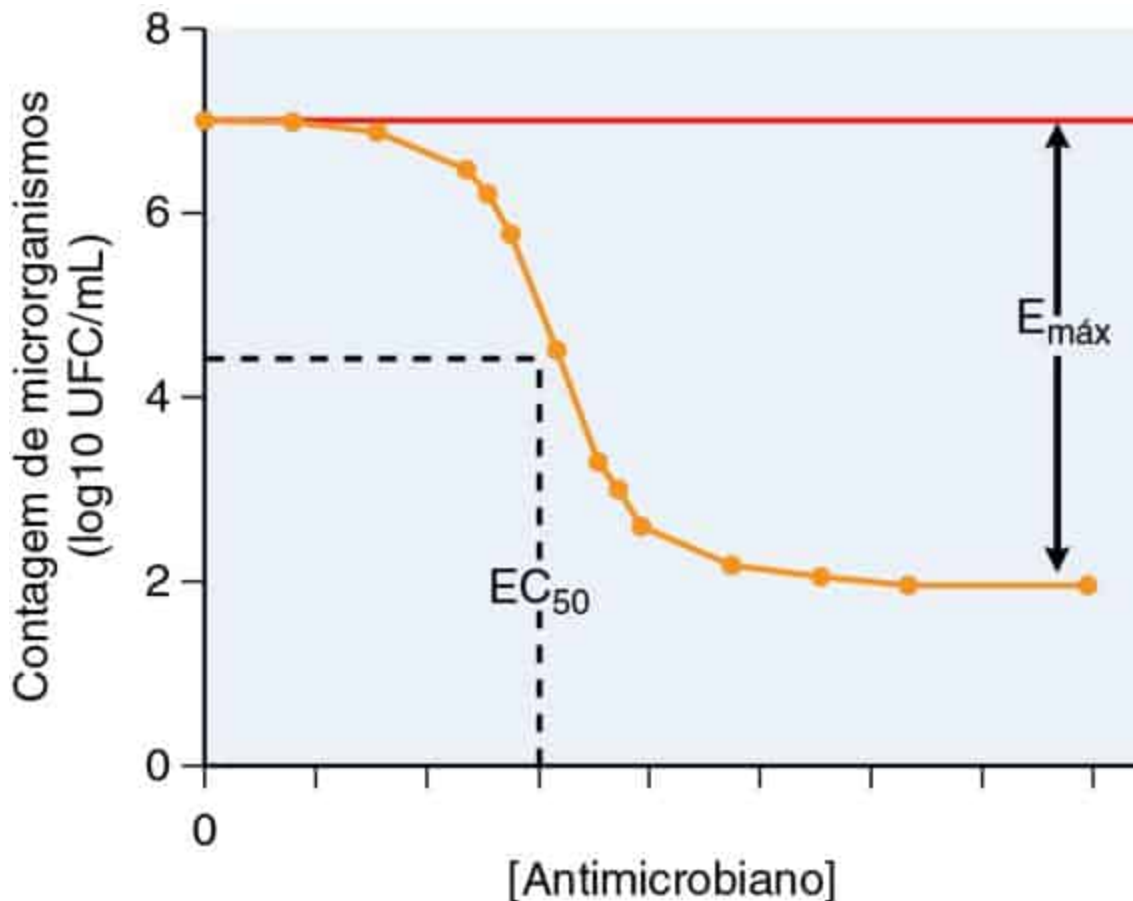


Figura 48-1 Curva sigmoide de $E_{máx}$ inibitório. UFC, unidades formadoras de colônias.

BASES FARMACOCINÉTICAS DO TRATAMENTO ANTIMICROBIANO

PENETRAÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS NOS COMPARTIMENTOS ANATÔMICOS.

Em muitas infecções, o patógeno não causa doença em todo o organismo, mas em órgãos específicos. Os antibióticos geralmente são administrados a uma distância considerável desses focos infecciosos. Por essa razão, antes de escolher um antimicrobiano para tratar determinado paciente, uma consideração crucial é se o fármaco consegue penetrar no local da infecção.

Por exemplo, o antibiótico levofloxacino alcança as seguintes razões entre as concentrações de pico 1,4 entre a pele e o plasma, 2,8 entre o líquido do revestimento epitelial e o plasma e 67 entre a urina e o plasma. Em uma experiência com pacientes tratados com levofloxacino, os índices de falência terapêutica foram de 0% entre os pacientes com infecções urinárias, de 3% nos indivíduos com infecções pulmonares e de 16% entre os pacientes com infecções da pele e dos tecidos moles. Evidentemente, quanto pior a penetração em determinado compartimento anatômico, maiores são as chances de falência terapêutica. A penetração do fármaco em determinado compartimento anatômico depende das barreiras físicas que a molécula precisa atravessar, das propriedades químicas do antimicrobiano e da existência de transportadores para múltiplos fármacos. Em geral, as barreiras físicas são representadas pelas camadas de células epiteliais e endoteliais e pelos tipos de junções formadas entre estas células. A penetração por meio dessas barreiras físicas geralmente se correlaciona com o coeficiente de partição do antimicrobiano em octanol-água, que é uma medida da hidrofobicidade. As moléculas hidrofóbicas ficam concentradas na bicamada lipídica da membrana celular, enquanto as moléculas hidrofílicas tendem a concentrar-se no sangue, no citosol e nos outros compartimentos aquosos (Figura 2-3).

Outro obstáculo é representado pelos transportadores de membrana, que exportam ativamente os fármacos do compartimento celular ou tecidual de volta à corrente sanguínea ([Capítulo 5](#)). Um exemplo bem conhecido é a *glicoproteína P*. Embora o coeficiente de partição em

octanol-água favoreça a transferência das moléculas lipofílicas pelas barreiras celulares, a glicoproteína P exporta as moléculas anfifílicas e lipofílicas estruturalmente não relacionadas de 3-4 kDa, dificultando sua penetração eficaz. Outros exemplos de antimicrobianos que funcionam como substratos para a glicoproteína P incluem os inibidores de protease do HIV, o antiparasitário ivermectina, o antibacteriano telitromicina e o antifúngico itraconazol.

O sistema nervoso central (SNC) está protegido pela *barreira hematoencefálica*. A transferência dos antibióticos pela barreira hematoencefálica é dificultada pelas junções estreitas que interconectam as células endoteliais da microcirculação cerebral do parênquima cerebral, assim como pelos transportadores de proteínas. Os antimicrobianos polares no pH fisiológico geralmente não penetram de modo satisfatório; alguns deles, inclusive a *penicilina G*, são transportados ativamente para fora do líquido cefalorraquidiano (LCS) e alcançam concentrações líquóricas de apenas 0,5-5,0% em comparação com o nível alcançado no plasma. Entretanto, a integridade da barreira hematoencefálica diminui durante as infecções bacterianas ativas; as junções estreitas dos capilares cerebrais abrem e isto resulta no aumento acentuado da penetração, mesmo dos fármacos polares.

Os olhos, o líquido do revestimento epitelial do pulmão e a biopelícula e vegetações nas valvas cardíacas artificiais e cateteres intravasculares são um problema especial para a penetração do fármaco e terapia eficiente.

COMPARTIMENTOS FARMACOCINÉTICOS. Depois que um antibiótico penetrou no foco infeccioso, ele pode ficar sujeito aos processos de distribuição e eliminação, que são diferentes dos que ocorrem no sangue. Os locais nos quais os perfis de concentração-tempo diferem entre si são considerados como compartimentos farmacocinéticos separados e, por esta razão, o corpo humano é entendido como multicompartimental. A concentração do antibiótico em cada compartimento é supostamente homogênea. O modelo também é definido como *aberto* ou *fechado*; o modelo aberto é aquele a partir do qual o fármaco é eliminado do organismo (p. ex., rins). A ordem do processo também deve ser

especificada ([Capítulo 2](#)): um processo de primeira ordem correlaciona-se diretamente com a concentração do fármaco D, ou $[D]^1$, em contraste com a ordem zero, que é independente da $[D]$ e reflete um processo que fica saturado com os níveis ambientes de D.

Suponhamos que um paciente tenha pneumonia causada por um patógeno presente no líquido de revestimento do epitélio respiratório (LRER). O paciente ingere um antibiótico que é absorvido pelo trato GI (g) para a corrente sanguínea ou para o compartimento central (compartimento 1) por uma cinética de primeira ordem. Nesse processo, a constante de transferência do trato GI para o compartimento central é conhecida como *constante de absorção* e designada pelo termo k_a . Em seguida, o antibiótico presente no compartimento central é liberado para os pulmões, em que penetra no LRER (compartimento 2). Contudo, o fármaco também penetra nos outros tecidos corporais periféricos ao foco infeccioso, que são conhecidos como *compartimento periférico* (compartimento 3). Desse modo, temos quatro compartimentos (incluindo g , um compartimento específico, o trato GI, a partir do conjunto de compartimentos de absorção inicial rotulado como “p” na Figura 48-2), cada qual com seu perfil próprio de concentração-tempo, conforme se pode observar na Figura 48-2. A penetração do antibiótico do compartimento 1 para 2 depende dos fatores de penetração descritos antes e é definida pela constante de transferência k_{12} . Entretanto, o fármaco também é redistribuído do compartimento 2 de volta ao 1, um processo definido pela constante de transferência k_{21} . Um processo semelhante entre o sangue e os tecidos periféricos resulta nas constantes de transferência k_{13} e k_{31} . O antibiótico também pode ser eliminado do corpo (*ou seja*, sistema aberto) pelos pulmões e por outros tecidos periféricos (p. ex., rins ou fígado) a uma taxa proporcional à concentração.

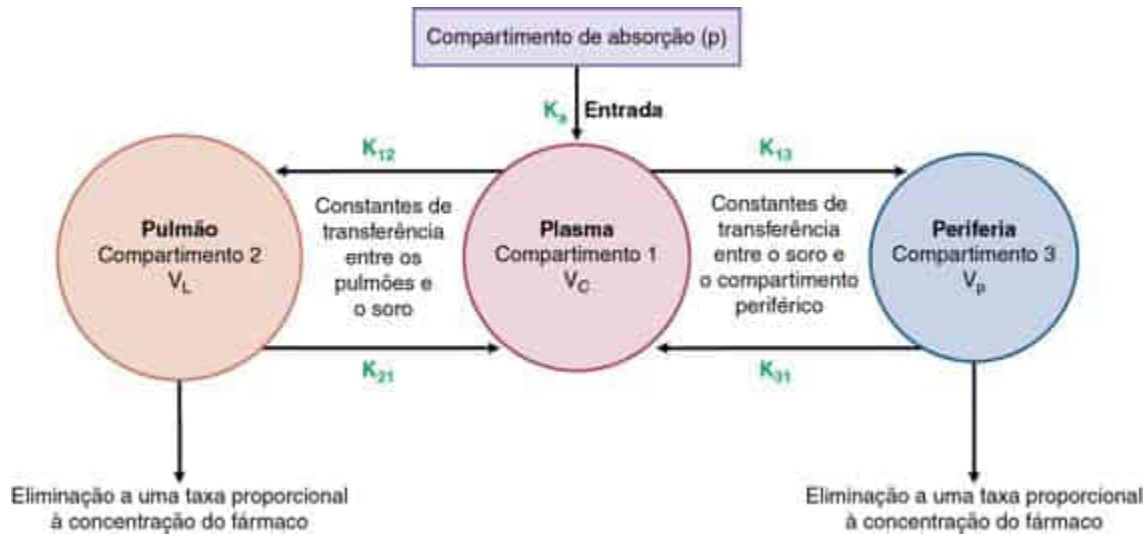


Figura 48-2 Representação esquemática de um modelo multicompartmental.

As concentrações do antibiótico em cada compartimento alteram-se com o tempo (as alterações das quantidades do antibiótico em cada compartimento ao longo do tempo são descritas por equações diferenciais padronizadas). Se X for a quantidade do antibiótico num compartimento, SCL for a depuração do fármaco e V_c for o volume do compartimento central, então as equações para o compartimento de absorção (Equação 48-2), o compartimento central (Equação 48-3), o foco infeccioso ou compartimento 2 (Equação 48-4) e o compartimento periférico (Equação 48-5) seriam as seguintes:

$$dX_g/dt = -K_a \cdot X_g \text{ (Equação 48-2)}$$

$$dX_1/dt = K_a \cdot IX_g - [(SCL/V_c) + K_{12} + K_{13}] \cdot X_1 + K_{21} \cdot X_2 + K_{31} \cdot X_3 \text{ (Equação 48-3)}$$

$$dX_2/dt = K_{12} \cdot X_1 - K_{21} \cdot X_2 \text{ (Equação 48-4)}$$

$$dX_3/dt = K_{13} \cdot X_1 - K_{31} \cdot X_3 \text{ (Equação 48-5)}$$

Esses modelos foram utilizados em combinação com a farmacocinética populacional para descrever e modelar inúmeros

antimicrobianos usados para tratar bactérias, fungos, vírus e parasitos. Nos últimos anos, os modelos foram refinados para incluir subpopulações do patógeno (destruído, inibido, ou resistente ao fármaco) e outros refinamentos descritos no Capítulo 48 da 12ª edição do texto original.

FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL E VARIABILIDADE DAS RESPOSTAS AOS FÁRMACOS. Quando vários pacientes são tratados com a mesma dose de um fármaco, cada paciente tem parâmetros farmacocinéticos diferentes dos demais. Isso é conhecido como *variabilidade entre pacientes*. Mesmo quando doses iguais são administradas ao mesmo paciente em duas ocasiões diferentes, ele pode ter perfis diferentes de concentração-tempo nas duas situações. Isso é conhecido como *variabilidade entre ocasiões ou do mesmo paciente*. A variabilidade é refletida nos níveis dos parâmetros farmacocinéticos compartimentais, inclusive k_a , K_{12} , K_{21} , SCL , V_c etc. Mesmo quando se administra a dose recomendada, o fármaco não consegue alcançar uma concentração terapêutica em alguns pacientes. Em outros indivíduos, o fármaco pode alcançar concentrações altas e tóxicas. Essa variabilidade poderia ser atribuída a fatores explicáveis como variabilidade genética. Além disso, as medidas antropométricas como peso, estatura e idade também contribuem para essas variações. Além do mais, alguns pacientes podem ter comorbidades como disfunções renal e hepática, que podem causar variabilidade. As interações farmacológicas são causas importantes de variabilidade e suas consequências podem ser perigosas ([Capítulos 5 e 6](#)). Mesmo quando esses fatores são levados em consideração, ainda podem ocorrer variações atribuídas à interferência computacional, à variabilidade dos ensaios e aos fatores inexplicáveis. A prática comum do uso de um valor “médio” dos dados ou “união inocente” pode evitar a identificação de subgrupos de pacientes com risco de falência terapêutica ou aumento da toxicidade do antibiótico. O conhecimento das covariáveis associadas à variabilidade farmacocinética facilita os ajustes das doses, a substituição de um antibiótico por outro, ou ainda as alterações dos fármacos utilizados simultaneamente.

IMPACTO DOS TESTES DE SENSIBILIDADE NA EFICÁCIA DOS ANTIMICROBIANOS

Depois da identificação da espécie microbiana causadora da doença, a escolha racional da classe de antibióticos que provavelmente funciona no paciente torna-se possível. Nesses casos, o laboratório de microbiologia desempenha um papel secundário, ou seja, realizar os testes de sensibilidade para reduzir a lista dos possíveis antimicrobianos que poderiam ser usados.

Milhões de indivíduos em todo o mundo são infectados por diferentes cepas da mesma espécie de patógeno. Os processos evolutivos tornam as cepas ligeiramente diferentes das outras, de modo que cada cepa demonstra sensibilidade singular aos antimicrobianos. À medida que os microrganismos replicam-se no paciente, eles podem evoluir. Portanto, espera-se que haja uma distribuição ampla de concentrações dos antimicrobianos capazes de destruir os patógenos. Em geral, essa distribuição é gaussiana e sua “inclinação” depende do local onde o paciente vive. Esses fatores afetam a configuração da curva do modelo sigmoide de $E_{\text{máx}}$ inibitório, que pode ser descrito pela Equação 48-1.

Com as alterações da sensibilidade, a curva sigmoide de $E_{\text{máx}}$ é desviada basicamente em dois sentidos. O primeiro é um desvio à direita, ou seja, um *aumento da CI_{50}* , como se pode observar na Figura 48-3A. Isso significa que concentrações muito maiores tornam-se agora necessárias para produzir determinado efeito. Os testes de sensibilidade para bactérias, fungos, parasitos e vírus foram desenvolvidos para determinar se esses desvios ocorreram num grau suficiente para justificar o uso de doses mais altas do fármaco para conseguir determinado efeito. A alteração da CI_{50} pode ser tão grande que se torna impossível superar o déficit de concentração aumentando a dose do antimicrobiano sem causar efeitos tóxicos no paciente. Nesse contexto, o microrganismo agora tornou-se “*resistente*” a determinado antibiótico. A segunda alteração possível da curva é a *redução* do $E_{\text{máx}}$ (Figura 48-3B), de forma que o aumento da dose do antimicrobiano

além de determinado ponto não consegue efeito adicional; isto é, as alterações do microrganismo são de tal magnitude que sua erradicação por determinado fármaco nunca seria possível. Isso ocorre porque as proteínas alvos disponíveis foram reduzidas ou o microrganismo desenvolveu uma via alternativa para superar a inibição bioquímica.

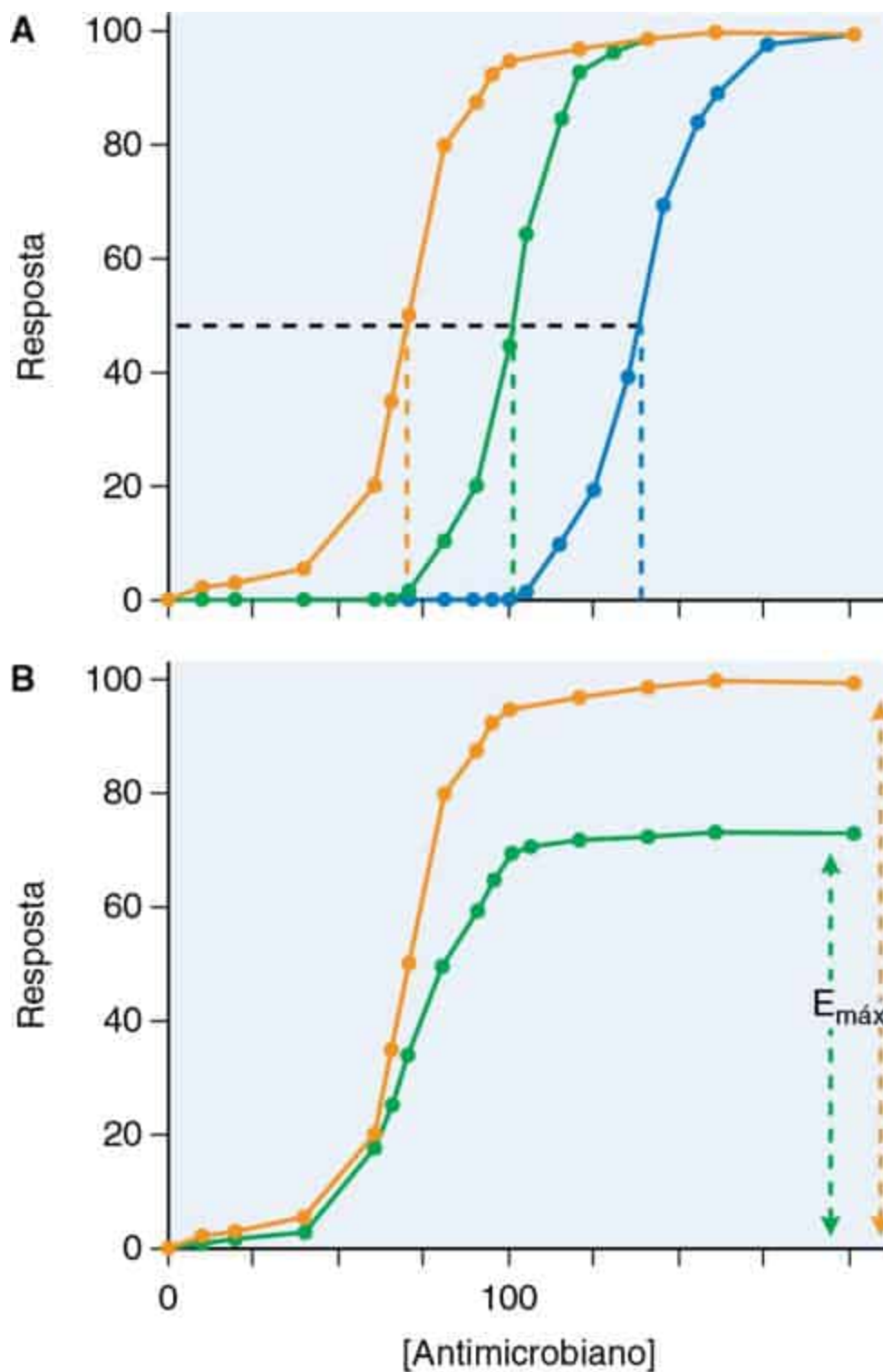


Figura 48-3 Alterações do modelo sigmoide de $E_{m\acute{a}x}$ com os aumentos da resistência aos fármacos. O aumento da resistência pode causar alterações da CI_{50} (**gráfico A**: a CI_{50} aumenta de 70 [linha laranja] para 100 [linha

verde] e 140 [linha azul]), ou o $E_{\text{máx}}$ diminui (**gráfico B**: a eficácia diminui da resposta plena [linha laranja] para um efeito de 70% [linha verde]).

Bactérias. Os testes de diluição para sensibilidade bacteriana utilizam os antibióticos em concentrações progressivamente menores em ágar sólido ou meios de cultura que contêm o microrganismo a ser testado. A menor concentração do fármaco que impede o crescimento visível depois de 18-24 h de incubação é conhecida como *concentração inibitória mínima* (CIM).

Fungos. Para os fungos que formam leveduras (ou seja, *Candida*), os testes de sensibilidade são semelhantes aos utilizados com as bactérias. Entretanto, as definições da CIM diferem de acordo com o fármaco e o tipo de levedura, de modo que existem pontos de corte de redução de 50% da turvação em comparação com os controles em 24 h, ou de 80% em 48 h, ou de eliminação total da turvação. Alguns estudos demonstraram exaustivamente que os testes de sensibilidade e as CIMs dos triazólicos correlacionam-se com os resultados clínicos.

Vírus. Com os ensaios fenotípicos do HIV, o RNA do vírus do paciente é extraído do plasma e os genes usados como alvos dos antivirais, como transcriptase reversa e protease, são amplificados. Em seguida, os genes são introduzidos em um vetor padronizado do HIV, que não possui as sequências gênicas análogas, de modo a produzir um vírus recombinante que é coincubado com o fármaco a ser estudado em um ensaio de viabilidade das células de mamíferos. A replicação é comparada com um vírus-controle padronizado do tipo natural. Por exemplo, no caso da transcriptase reversa do HIV, os aumentos < 4 vezes na CI_{50} são definidos como “sensíveis”, os aumentos de 4-10 vezes na CI_{50} são “intermediários” e os aumentos > 10 vezes são classificados como “resistentes”. Outra aplicação da CI_{50} viral é estabelecer o quociente inibitório (QI). O QI representa a razão entre a concentração plasmática do antiviral e a CI_{50} . O QI fenotípico é a razão entre a concentração plasmática mínima e a CI_{50} .

Parasitas. Os testes de sensibilidade para parasitos, principalmente malária, têm sido realizados em laboratório. Esses testes são semelhantes aos testes em meio de cultura para bactérias, fungos e vírus. As espécies *Plasmodium* do sangue do paciente são cultivadas *ex vivo* com diferentes diluições do agente antimalárico. Uma curva sigmoide de $E_{máx}$ de efeito *versus* concentração do fármaco é usada para calcular a CI_{50} e o $E_{máx}$. Esses testes são utilizados principalmente em pesquisas e não para individualizar o tratamento.

BASE PARA A ESCOLHA DA DOSE E DO ESQUEMA POSOLÓGICO

Ainda que os testes de sensibilidade sejam essenciais às decisões que devem ser tomadas, eles não preveem completamente as respostas dos pacientes. Os microrganismos presentes nos pacientes ficam expostos às concentrações variáveis do antimicrobiano e os antibióticos são prescritos com um esquema definido (p. ex., 3 vezes/dia), de modo que há periodicidade nas flutuações do fármaco no foco infeccioso. Desse modo, os microrganismos ficam expostos a uma configuração especial de curva de concentração-tempo, um determinante importante da eficácia do antibiótico, para o qual podemos chegar a 3 conclusões:

1. Ao determinar os desfechos terapêuticos, é importante aplicar o conhecimento sobre a sensibilidade (CIM ou CE_{90}) do microrganismo ao antimicrobiano e determinar a exposição do fármaco a CIM .
2. A dose ideal do antibiótico para determinado paciente é a que consegue exposições entre CI_{80} e C_{90} no foco infeccioso.
3. A atividade microbicida ideal produzida pelo antibiótico pode ser alcançada mais facilmente pela maximização de determinadas configurações da curva de concentração-tempo, considerando que alguns esquemas posológicos maximizam o efeito antimicrobiano (ver adiante).

Por exemplo, consideremos um antibiótico com meia-vida sérica de 3 h, que está sendo usado para tratar uma infecção sanguínea por um patógeno com CIM de 0,5 mg/L e é administrado a intervalos de 24 h

(ou seja, esquema de uma dose diária). A Figura 48-4A ilustra a curva de concentração-tempo do antibiótico, com definições da concentração de pico ($C_{P_{\text{máx}}}$), da área sob a curva (ASC) e da fração do intervalo posológico durante o qual a concentração do fármaco fica abaixo da CIM ($T > \text{CIM}$). A ASC é uma medida da concentração total do fármaco e é calculada traçando-se uma integral entre dois pontos de tempo, neste caso, 0-24 h (ASC_{0-24}). Agora, se alterássemos o esquema posológico do mesmo antibiótico de modo a fracionar as doses em três partes iguais administradas nas horas 0, 8 e 16, a configuração das curvas de concentração-tempo passaria a ser a que está ilustrada na Figura 48-4B. Como seria administrada a *mesma dose cumulativa* que a do intervalo posológico de 24 h, a ASC_{0-24} *seria semelhante* a que seria obtida se fosse administrada 1 ou 3 doses por dia. Entretanto, a $C_{P_{\text{máx}}}$ *diminuiria* a um terço quando a dose total fosse dividida em terços administrados a intervalos mais frequentes (ver Figura 48-4B). Desse modo, quando a dose é fracionada e administrada a intervalos menores, a razão $C_{P_{\text{máx}}}/\text{CIM}$ *diminui*. Por outro lado, o intervalo durante o qual a concentração do fármaco persiste acima da CIM ($T > \text{CIM}$) *aumenta* com o esquema posológico de doses mais frequentes.

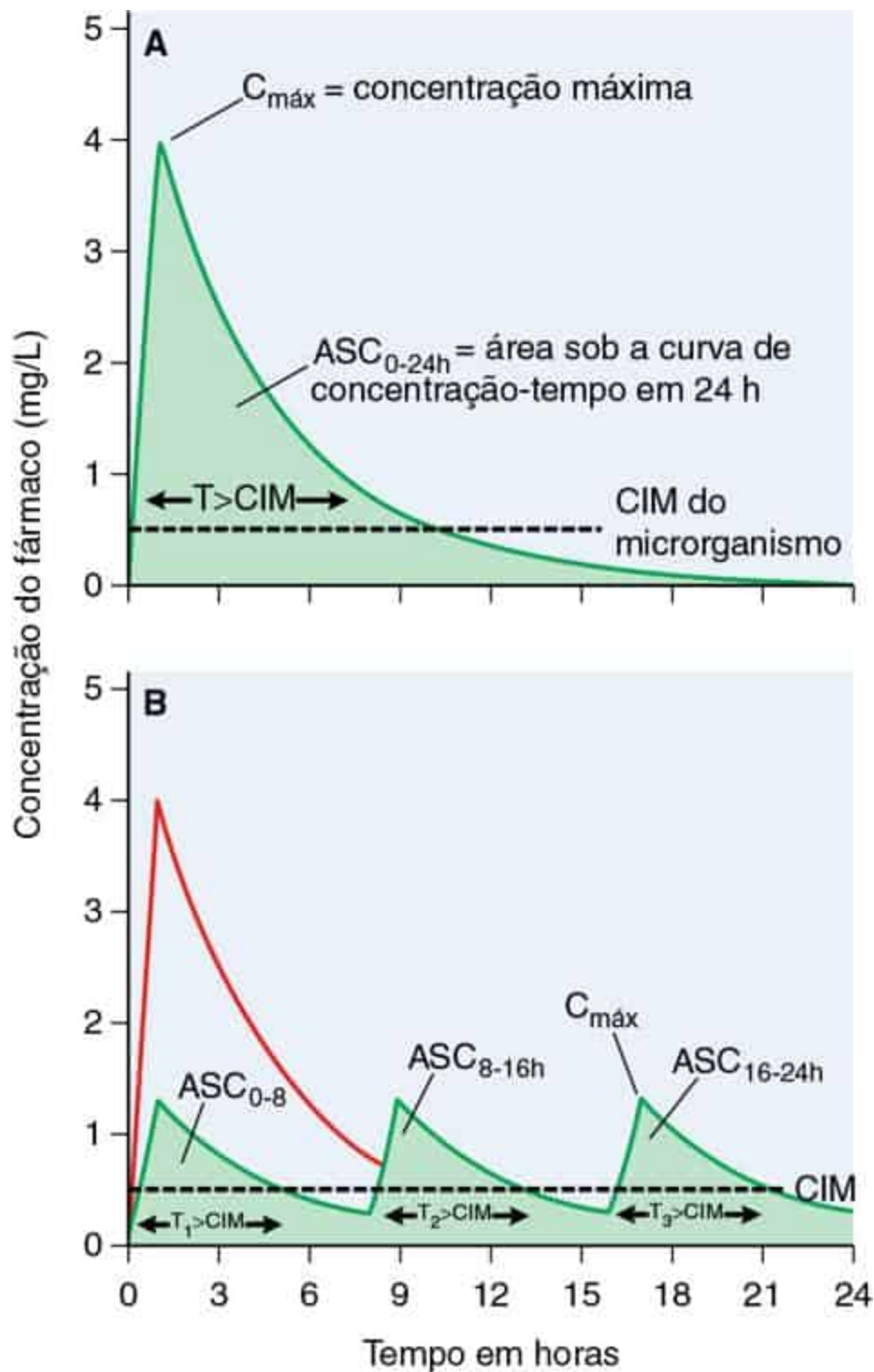


Figura 48-4 Efeito dos diferentes esquemas posológicos na configuração da curva de concentração-tempo. A ASC total para a dose fracionada na **curva B** é determinada somando-se a ASC_{0-8h} , a ASC_{8-16h} e a ASC_{16-24h} ,

que totaliza a mesma ASC_{0-24} da **curva A**. O intervalo durante o qual a concentração do fármaco fica acima da CIM na **curva B** também é determinado somando-se $T_1 > CIM$, $T_2 > CIM$ e $T_3 > CIM$, resultando em uma fração maior que a da curva A.

Algumas classes de antimicrobianos têm mais atividade microbida quando a concentração persiste acima da CIM por mais tempo durante o intervalo entre as doses. Na verdade, a elevação da concentração do fármaco a mais de 4-6 vezes acima da CIM não aumenta a atividade microbida. Dois exemplos claros são os antibacterianos β -lactâmicos (p. ex., penicilina) e o antifúngico 5-fluorocitosina (5-FC). Na verdade, geralmente existem boas explicações bioquímicas para esse padrão farmacológico. Contudo, a implicação clínica é que um fármaco otimizado pelo $T > CIM$ deveria ser administrado com mais frequência ou, se possível, deveria ter sua meia-vida prolongada por outros fármacos, de modo que as concentrações farmacológicas persistissem acima da CIM (ou CE_{95}) pelo maior tempo possível. Desse modo, a eficácia da penicilina aumenta quando ela é administrada por infusão contínua. Os inibidores de protease do HIV geralmente são “potencializados” pelo ritonavir; esse “reforço” inibe o metabolismo dos inibidores de protease pelos CYP3A4 e CYP2D6 e, deste modo, prolonga o intervalo acima da CE_{95} .

Entretanto, a concentração de pico é o que importa para alguns antimicrobianos. A persistência da concentração acima da CIM tem menos importância para esses fármacos, ou seja, suas doses podem ser administradas a intervalos mais longos. Os aminoglicosídeos são exemplos claros dessa classe: são administrados 3 vezes/dia, mas são altamente eficazes quando administrados em dose única diária. Esses fármacos com dependência entre $C_{p_{máx}}/CIM$ geralmente podem ser administrados a intervalos mais longos porque seu efeito *pós-antibiótico* (EPA) é mais duradouro. Em outras palavras, o efeito persiste por muito tempo depois que as concentrações do antibiótico declinam abaixo da CIM. A rifampicina é um exemplo desse tipo de fármaco. A penetração da rifampicina no *Mycobacterium tuberculosis* aumenta quando a

concentração dos bacilos no microambiente é alta. Quando está dentro da bactéria, o anel macrocíclico do fármaco liga-se à subunidade β da polimerase do RNA dependente do DNA (*rpoB*) e forma um complexo farmacoenzima muito estável em 10 min; este processo não é acelerado pela incubação mais longa do fármaco com a enzima. O EPA da rifampicina é longo e dependente da concentração.

Existe um terceiro grupo de fármacos com os quais o esquema posológico não tem qualquer efeito na eficácia, mas o que importa é a dose cumulativa. Desse modo, é mais importante a razão entre concentração total (ASC) e CIM que o intervalo durante o qual a concentração persiste acima de determinado limite. Os antibacterianos como a daptomicina fazem parte desse grupo. Esses fármacos também produzem EPAs satisfatórios. A razão ASC/CI_{50} explica porque os análogos nucleosídicos inibidores da transcriptase reversa, como o tenofovir e a entricitabina, são combinados num único comprimido administrado 1 vez/dia para o tratamento da Aids.

A configuração da curva de concentração-tempo que otimiza a supressão da resistência geralmente é diferente da que aumenta a atividade microbida. Em muitos casos, a exposição ao fármaco associada à supressão da resistência é muito maior que a da atividade microbida ideal. A dose ideal deve ser planejada de forma a assegurar uma probabilidade alta de ultrapassar o índice FC/FD microbida CE_{80} (farmacocinético/farmacodinâmico) ou o índice associado à supressão da resistência, levando em consideração a variabilidade farmacocinética populacional e a distribuição da CIM das cepas isoladas clinicamente. A variabilidade farmacocinética populacional possibilita a integração da farmacogenômica, das medidas antropométricas e da variabilidade residual na decisão de escolher a dose ideal. Quando isso é conseguido, o esquema posológico é selecionado com base na possibilidade de que a eficácia seja determinada pela ASC/CIM (ou ASC/CE_{95}), pela $C_{Pm\acute{a}x}/CIM$ ou pelo $T > CIM$. Em seguida, a duração do tratamento é definida com base nas melhores evidências disponíveis.

TIPOS E OBJETIVOS DO TRATAMENTO ANTIMICROBIANO

Uma abordagem útil para organizar os tipos e os objetivos do tratamento antimicrobiano é considerar quando o tratamento é iniciado ao longo da linha de progressão da doença (Figura 48-5); o tratamento pode ser *profilático*, *antecipatório*, *empírico*, *definitivo* ou *supressor*.



Figura 48-5 Linha de progressão da doença-tratamento antimicrobiano.

PROFILAXIA. A profilaxia consiste em tratar pacientes que ainda não estão infectados ou não desenvolveram a doença. O objetivo da profilaxia é evitar a infecção de alguns pacientes ou impedir o desenvolvimento de uma doença potencialmente perigosa em indivíduos que já têm evidências de infecção. O princípio fundamental da profilaxia é o tratamento dirigido.

A profilaxia é usada em pacientes imunossuprimidos, por exemplo, pacientes com HIV-Aids ou que receberam transplantes e fármacos usados para suprimir a rejeição. Nesses grupos de pacientes, os tratamentos antiparasitários, antibacterianos, antivirais e antifúngicos específicos são administrados tendo como base o padrão bem definido de patógenos que são as causas principais de morbidade durante a imunossupressão. A análise de risco-benefício é usada para determinar a escolha e a duração da profilaxia. A profilaxia das infecções oportunistas dos pacientes com Aids é iniciada quando a contagem de células CD4 diminui a menos de 200 células/mm³. Nos pacientes com

Aids, a profilaxia é interrompida quando a contagem de células CD4 aumenta acima de 200 células/mm³. As infecções para as quais se utiliza profilaxia incluem *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Toxoplasma gondii*, espécies de *Candida* e *Aspergillus*, citomegalovírus e outros *Herpesviridae*.

A *quimioprofilaxia* também é usada para evitar infecções das feridas depois de vários procedimentos cirúrgicos. Vários fatores são importantes para o uso criterioso e eficaz dos antibióticos para profilaxia cirúrgica. Primeiramente, a atividade antimicrobiana deve estar presente na ferida por ocasião do seu fechamento. Desse modo, a infusão da primeira dose do antimicrobiano deve ser realizada nos primeiros 60 min antes da incisão cirúrgica e a profilaxia deve ser interrompida dentro de 24 h após o final do procedimento. Em segundo lugar, o antibiótico deve ser ativo contra os microrganismos que mais provavelmente contaminam esse tipo de procedimento cirúrgico. A quimioprofilaxia pode estar justificada nos procedimentos cirúrgicos contaminados ou “sépticos” (p. ex., ressecção do intestino grosso), com os quais a incidência das infecções das feridas é alta. Nos procedimentos cirúrgicos “limpos”, que representam ~ 75% do total, a incidência esperada de infecções das feridas é < 5% e os antibióticos não devem ser utilizados rotineiramente. Quando o procedimento inclui a colocação de um implante prostético (p. ex., valva artificial, enxerto vascular, prótese articular), cirurgia cardíaca ou intervenções neurocirúrgicas, as complicações das infecções são tão dramáticas que a maioria dos especialistas concorda em utilizar quimioprofilaxia para estas indicações.

A profilaxia pode ser usada para proteger indivíduos saudáveis contra a aquisição ou a invasão por microrganismos específicos aos quais poderiam ser expostos. Isso é conhecido como *profilaxia pós-exposição*. Exemplos bem-sucedidos dessa prática incluem a administração de rifampicina para evitar meningite meningocócica nos contatos diretos de um paciente com a doença; profilaxia da gonorreia ou da sífilis depois do contato com um paciente infectado; e macrolídeos depois do contato com casos confirmados de coqueluche. A profilaxia pós-exposição também é recomendável nos indivíduos que se expuseram acidentalmente à infecção pelo HIV.

A transmissão materno-infantil do HIV e da sífilis são problemas importantes de saúde pública. O tratamento antirretroviral é administrado como profilaxia da infecção por HIV durante a gestação e no período perinatal. O tratamento profilático da sífilis durante a gestação consegue reduzir as incidências de morte neonatal e malformações neurológicas, auditivas e ósseas dos lactentes.

TRATAMENTO PREVENTIVO. O tratamento preventivo é o tratamento precoce dirigido aos pacientes de alto risco que já tenham indícios laboratoriais ou outro teste indicando que um paciente assintomático se tornou infectado. O princípio desse tratamento é que sua administração antes do desenvolvimento dos sinais e dos sintomas (pré-sintomático) erradica a doença iminente; este tratamento deve ter duração curta e pré-definida.

Esse tipo de tratamento é usado para evitar a doença causada por citomegalovírus depois dos transplantes de células-tronco hematopoiéticas e órgãos sólidos.

TRATAMENTO EMPÍRICO DO PACIENTE SINTOMÁTICO. Um paciente sintomático deve ser tratado imediatamente? A primeira consideração ao escolher um antimicrobiano é determinar se ele está realmente indicado. *A ação reflexa de associar febre com infecções tratáveis e prescrever antimicrobianos sem uma avaliação mais cuidadosa é irracional e potencialmente perigosa.*

O diagnóstico pode ser obscurecido quando o tratamento é iniciado antes de obter os materiais para as culturas apropriadas. Os antimicrobianos são potencialmente tóxicos e podem favorecer a seleção dos microrganismos resistentes. Com algumas doenças, o custo de esperar alguns dias é pequeno. Se os riscos de esperar são altos, tendo como base o estado imune do indivíduo ou outros fatores de risco que reconhecidamente agravam o prognóstico, o início do tratamento antimicrobiano empírico deve basear-se na apresentação e experiência clínicas. O método mais valioso e consagrado pelo tempo para a identificação imediata das bactérias é o exame das secreções ou dos líquidos corporais infectados com o corante de Gram. Nas áreas

endêmicas de malária, ou nos viajantes que retornaram destas áreas, um simples esfregaço fino e espesso de sangue pode significar a diferença entre o tratamento apropriado de um paciente ou sua morte enquanto utiliza um tratamento inadequado para uma suposta infecção bacteriana. Do mesmo modo, os pacientes neutropênicos com febre têm riscos elevados de mortalidade e, quando estão febris, provavelmente apresentam uma infecção bacteriana ou fúngica; por esta razão, deve ser administrada uma combinação de fármacos antibacterianos e antifúngicos de espectro amplo, que cubram as infecções encontradas mais comumente nos pacientes granulocitopênicos. A realização das culturas ainda é obrigatória com o objetivo de modificar o tratamento com base nos seus resultados.

TRATAMENTO DEFINITIVO PARA PATÓGENOS CONHECIDOS. Quando um patógeno for isolado e os resultados dos testes de sensibilidade estão disponíveis, o tratamento deve ser individualizado com um antibiótico específico. O tratamento com um único fármaco é preferível para reduzir os riscos de toxicidade antimicrobiana e seleção de patógenos resistentes. As doses e os esquemas posológicos adequados são cruciais para aumentar a eficácia e reduzir os efeitos tóxicos. Além disso, a duração do tratamento deve ser a menor possível.

O tratamento com mais de um fármaco é exceção, mais que uma regra. Quando o patógeno é isolado, não deve haver razão para utilizar vários antibióticos, exceto quando existem evidências convincentes demonstrando o contrário. A utilização de dois antimicrobianos quando apenas um é necessário aumenta a toxicidade e causa danos desnecessários às floras bacteriana e fúngica. As situações especiais nas quais há evidências inequívocas a favor do tratamento combinado são:

- Evitar resistência a um fármaco utilizado isoladamente
- Acelerar a rapidez da atividade microbicida
- Aumentar a eficácia terapêutica com a utilização de combinações sinérgicas,
- Reduzir a toxicidade (*ou seja*, quando a eficácia plena de um antibacteriano tradicional pode ser conseguida apenas com doses

tóxicas para o paciente e quando um segundo fármaco é coadministrado para permitir a redução da dose do primeiro fármaco)

As situações clínicas nas quais o tratamento combinado é recomendável incluem tratamento antirretroviral para Aids; tratamento antiviral para hepatites B e C; tratamento da tuberculose, da infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* e da hanseníase; combinações de doses fixas dos antimaláricos; tratamento do *Cryptococcus neoformans* com flucitosina e anfotericina B; tratamento empírico dos pacientes neutropênicos febris; e tratamento dos pacientes febris com Aids avançada. A combinação de uma sulfonamida com um inibidor da di-hidrofolato redutase, como a trimetoprima, produz efeitos sinérgicos porque bloqueia etapas sequenciais da síntese microbiana do folato.

TRATAMENTO SUPRESSOR PÓS-TRATAMENTO. Em alguns pacientes, após o controle da doença inicial com o antimicrobiano, o tratamento é mantido com uma dose mais baixa se a infecção não for completamente erradicada e a anormalidade anatômica ou imune que causou a infecção original ainda persiste.

Isso é comum, por exemplo, nos pacientes com Aids e nos receptores de transplantes. O objetivo é mais propriamente de profilaxia secundária. No entanto, os riscos de toxicidade com os tratamentos mais longos ainda se aplicam. Nesse grupo de pacientes, o tratamento supressor por fim deve ser interrompido quando sua função imune melhora.

MECANISMOS DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS

Hoje, todas as classes de antibióticos estão associadas ao desenvolvimento de resistência significativa. *Os dois fatores principais associados ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana são: evolução e práticas clínicas/ambientais.* Os patógenos evoluem de forma a desenvolver resistência às armas químicas que utilizamos para destruí-los. Essa evolução é facilitada principalmente pelas práticas terapêuticas

inadequadas dos profissionais de saúde, assim como pelo uso indiscriminado dos antibióticos na agricultura e na pecuária.

O desenvolvimento da resistência pode acontecer como consequência dos seguintes fatores:

- Acesso reduzido do antibiótico ao patógeno
- Aumento da eliminação do antibiótico por bombas de efluxo
- Liberação de enzimas microbianas que destroem o antibiótico
- Alterações das proteínas microbianas que transformam os pró-fármacos em moléculas ativas
- Alterações das proteínas-alvos
- Desenvolvimento de vias metabólicas alternativas às que foram suprimidas pelo antibiótico

Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da resistência podem incluir a aquisição de elementos genéticos que codificam o mecanismo resistente, as mutações que ocorrem em consequência da pressão exercida pelos antibióticos, ou a indução constitutiva.

RESISTÊNCIA SECUNDÁRIA AO ACESSO REDUZIDO DO FÁRMACO AO PATÓGENO. A membrana externa das bactérias gram-negativas é uma barreira permeável, que impede que moléculas polares grandes entrem na célula. As moléculas polares pequenas, inclusive muitos antibióticos, entram na bactéria por canais proteicos conhecidos como *porinas*. A inexistência, a mutação ou a perda de um canal de porina preferencial pode reduzir a taxa de penetração do fármaco em uma célula ou impedir totalmente seu acesso, reduzindo de modo eficaz a concentração do fármaco no local de ação. Quando o alvo é intracelular e o fármaco precisa ser transportado ativamente através da membrana celular, uma mutação ou alteração fenotípica que retarde ou impeça este mecanismo de transporte pode conferir resistência.

Por exemplo, o *Trypanosoma brucei* é tratado com suramina e pentamidina nos estágios iniciais da doença, mas com melarsoprol e eflornitina quando há acometimento do SNC (doença do sono). O melarsoprol é captado ativamente pela proteína transportadora P2 do tripanossomo. Quando o parasito não possui esse transportador, ou tem

uma forma mutante, há resistência ao melarsoprol e resistência cruzada à pentamidina em consequência da captação reduzida.

RESISTÊNCIA SECUNDÁRIA À EXPULSÃO DO FÁRMACO. Os microrganismos podem expressar quantidades aumentadas das bombas de efluxo e, nestes casos, conseguem expulsar os antibióticos aos quais seriam sensíveis normalmente. Existem cinco sistemas principais de bombas de efluxo relevantes para os antimicrobianos:

- Extrusor de compostos tóxicos e múltiplos fármacos (*multidrug and toxic compound extruder*, ou MATE)
- Transportadores da superfamília de facilitadores principais (*major facilitator superfamily*, ou MFS)
- Sistema de resistência a múltiplos fármacos pequenos (*small multidrug resistance*, ou SMR)
- Exportadores de divisão da nodulação de resistência (*resistance nodulation division*, ou RND)
- Transportadores do cassete de ligação do ATP (*ATP binding cassette*, ou ABC)

As bombas de efluxo constituem um mecanismo importante de resistência dos parasitos, das bactérias e dos fungos. Uma das consequências trágicas do surgimento de resistência foi o desenvolvimento do *Plasmodium falciparum* resistente aos fármacos. A resistência antimicrobiana à maioria dos antimaláricos é mediada por um transportador ABC codificado pelo gene 1 de resistência do *Plasmodium falciparum* a vários fármacos (*Pfmdr1*). Mutações pontuais do gene *Pfmdr1* causam resistência aos fármacos e falência da quimioterapia.

RESISTÊNCIA SECUNDÁRIA À DESTRUIÇÃO DO ANTIBIÓTICO. A inativação dos fármacos é um mecanismo comum de resistência antimicrobiana. A resistência das bactérias aos aminoglicosídeos e aos antibióticos β -lactâmicos, geralmente, é atribuída à produção de uma enzima modificadora dos aminoglicosídeos ou da β -lactamase, respectivamente.

RESISTÊNCIA SECUNDÁRIA À REDUÇÃO DA AFINIDADE DO FÁRMACO PELA ESTRUTURA ALTERADA DO ALVO. Uma consequência comum das mutações

pontuais ou multipontuais são as alterações da composição dos aminoácidos e da conformação da proteína alvo. Essas alterações diminuem a afinidade do fármaco por seu alvo, ou de um pró-fármaco pela enzima que o converte no composto ativo.

Essas alterações podem ser atribuídas à mutação do alvo natural (p. ex., resistência às fluoroquinolonas), à modificação do alvo (p. ex., resistência aos macrolídeos e às tetraciclinas por proteção ribossômica), ou à aquisição de uma forma resistente do alvo natural sensível (p. ex., resistência estafilocócica à meticilina em consequência da produção de uma proteína de ligação à penicilina com baixa afinidade). Do mesmo modo, as mutações de resistência do HIV associadas à perda de afinidade são encontradas com os inibidores de protease, integrase e fusão e com os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa. Outro exemplo são as mutações pontuais do gene da β -tubulina resultam na modificação da tubulina e em resistência aos benzimidazóis.

INCORPORAÇÃO DO FÁRMACO. Uma situação incomum ocorre quando o microrganismo não apenas se torna resistente a um antimicrobiano, como também começa a depender dele para sua proliferação.

O enterococo, que facilmente desenvolve resistência à vancomicina após a exposição prolongada ao fármaco, pode desenvolver cepas que necessitam de vancomicina para sua proliferação.

RESISTÊNCIA SECUNDÁRIA À EXCISÃO AUMENTADA DO FÁRMACO INCORPORADO. Os inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, inclusive zidovudina, são análogos do 2'-desoxirribonucleosídeo que depois são convertidos em sua forma de 5'-trifosfato e competem com os nucleosídeos naturais. Esses fármacos são incorporados ao DNA viral e causam bloqueio da síntese da cadeia. Quando surge resistência por mutações de vários pontos do gene da transcriptase reversa, aumenta a excisão fosforolítica do análogo nucleosídico bloqueador da cadeia.

HETERORRESISTÊNCIA E SEMIESPÉCIES VIRAIS. A heterorresistência ocorre quando um subgrupo da população microbiana total é resistente, embora a população inteira seja considerada sensível nos testes *in vitro*. Desse

modo, espera-se que um subclone com alterações dos genes associados à resistência antimicrobiana reflita as taxas de mutação normais, que ocorrem entre 10^{-6} e 10^{-5} colônias.

Com as bactérias, a heterorresistência foi associada principalmente à vancomicina para o *S. aureus* e o *Enterococcus faecium*; à colistina para o *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*; à rifampicina, à isoniazida e à estreptomicina para o *M. tuberculosis*; e à penicilina para o *S. pneumoniae*. Os aumentos da ineficácia terapêutica e dos coeficientes de mortalidade foram demonstrados nos pacientes com heterorresistência aos estafilococos e ao *M. tuberculosis*. Com os fungos, a heterorresistência com ineficácia clínica foi descrita com o fluconazol para *Cryptococcus neoformans* e *Candida albicans*.

A replicação viral é mais suscetível a erros que as replicações dos fungos e das bactérias. A evolução viral sob pressões farmacológicas e imunes ocorre com relativa facilidade e geralmente resulta no desenvolvimento de variantes ou semiespécies que podem conter subpopulações resistentes aos antimicrobianos. Em geral, esse fenômeno não é descrito como heterorresistência, mas o princípio é o mesmo descrito para as bactérias e os fungos. Essas semiespécies minoritárias resistentes aos antirretrovirais foram associadas à falência do tratamento dos retrovírus.

BASE EVOLUTIVA DA EMERGÊNCIA DA RESISTÊNCIA

DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA POR SELEÇÃO MUTACIONAL. A mutação e a seleção antibiótica dos mutantes resistentes constituem as bases moleculares das resistências de muitas bactérias, vírus e fungos. As mutações podem ocorrer no gene que codifica

- A proteína alvo, alterando sua estrutura de forma que não possa mais se ligar ao antimicrobiano;
- Uma proteína envolvida no transporte do fármaco;
- Uma proteína importante para a ativação ou inativação do fármaco;

- Um gene regular ou promotor que afeta a expressão do alvo, de uma proteína de transporte ou de uma enzima inativadora.

As mutações não são causadas pelo próprio antimicrobiano. São eventos aleatórios que conferem a possibilidade de sobreviver quando o fármaco está presente. Qualquer população grande de bactérias sensíveis a um fármaco provavelmente contém mutantes raros, que são apenas ligeiramente menos sensíveis que os microrganismos originais. Entretanto, os esquemas posológicos insatisfatórios resultam na destruição seletiva da população mais sensível, restando as cepas resistentes que proliferam.

Em alguns casos, uma mutação em etapa única confere resistência expressiva. Contudo, em outros casos, a aquisição sequencial de mais de uma mutação é responsável pela resistência clinicamente significativa. Por exemplo, a combinação da pirimetamina com a sulfadoxina inibe a via de biossíntese do folato do *Plasmodium falciparum* por inibição da di-hidrofolato redutase (DHFR) pela pirimetamina e por inibição da di-hidropteroato sintetase (DHPS) pela sulfadoxina. A resistência clinicamente significativa ocorre quando há uma única mutação pontual do gene *DHPS* combinada com no mínimo uma mutação dupla do gene *DHFR*.

FENÓTIPOS HIPERMUTÁVEIS. As capacidades de proteger a informação genética da desintegração e também de ser suficientemente flexível para aceitar as alterações genéticas que levam à adaptação ao ambiente e são essenciais a todos os seres vivos. Isso é conseguido principalmente pela inserção do par de bases certas pela polimerase III do DNA, pela “revisão dos erros” pela polimerase e pela reparação pós-replicativa. A aquisição de uma falha em um desses mecanismos de reparação resulta em um índice alto de mutações em muitos genes; estas cepas são conhecidas como *fenótipos mutantes (Mut)* e podem incluir mutações dos genes que causam resistência aos antibióticos.

Essa seleção de segunda ordem dos alelos hipermutáveis (mutantes) baseados nas alterações dos genes de reparação do DNA foi implicada

no desenvolvimento do genótipo de Beijing das cepas de *M. tuberculosis* resistentes a vários fármacos.

RESISTÊNCIA PELA AQUISIÇÃO EXTERIOR DE ELEMENTOS GENÉTICOS. A resistência antimicrobiana pode ser adquirida por mutação e seleção com a passagem do traço *verticalmente* para as células filhas. Para que a mutação e a seleção consigam gerar resistência, a mutação não pode ser letal e não deve alterar consideravelmente a virulência. Para que o traço seja transmitido, o mutante original ou sua progênie também devem disseminar-se e replicar-se.

A resistência antimicrobiana é adquirida mais comumente por *transferência horizontal* dos determinantes de resistência por uma célula doadora por *transdução*, *transformação* ou *conjugação*. A resistência adquirida por transferência horizontal pode ser disseminada rápida e amplamente por disseminação clonal da cepa resistente, ou por transferências subsequentes às outras cepas receptoras sensíveis. A transferência horizontal da resistência oferece várias vantagens em comparação com a seleção por mutação. A mutação letal de um gene essencial pode ser evitada e, em geral, o nível de resistência é maior que o produzido pelas mutações, que tendem a provocar alterações progressivas; o gene, que ainda pode ser transmitido verticalmente, pode ser mobilizado e amplificado rapidamente dentro de uma população por transferência às células sensíveis; e o gene de resistência pode ser eliminado quando não mais oferece uma vantagem seletiva.

TRANSFERÊNCIA HORIZONTAL DE GENES. A transferência horizontal dos genes de resistência é enormemente facilitada e altamente dependente dos elementos genéticos móveis. Os elementos genéticos móveis incluem os plasmídeos e os fagos transdutores. Outros elementos móveis – elementos transferíveis, íntegrons e cassetes de genes – também participam do processo. Os *elementos transferíveis* pertencem a três grupos gerais: sequências de inserção, transposons e fagos transferíveis. Apenas as sequências de inserção e os transposons são importantes para a resistência.

As *sequências de inserção* são sequências curtas de DNA que codificam funções enzimáticas (p. ex., transposase e resolvase) por

recombinação sítio específica com sequências de repetição invertida em uma das pontas. Essas sequências podem copiar-se e inserir-se em um cromossomo ou em um plasmídeo. As sequências de inserção não codificam resistência, mas funcionam como pontos para a integração de outros elementos que conferem resistência (p. ex., plasmídeos ou transposons). Os *transposons* são sequências de inserção que também codificam outras funções, entre as quais uma pode ser a resistência antimicrobiana. Como os transposons movimentam-se entre o cromossomo e o plasmídeo, o gene de resistência pode “pegar carona” com um elemento transferível fora do hospedeiro e entrar em um receptor. Os transposons são elementos móveis que cortam e integram-se ao DNA do plasmídeo ou do genoma da bactéria. Os *íntegrans* não são formalmente móveis e não se copiam, mas codificam uma integrase e oferecem um ponto específico ao qual os cassetes de genes móveis podem ser integrados. Os *cassetes de genes* codificam determinantes de resistência, geralmente sem um promotor, com uma sequência de repetição distal. A integrase reconhece essa sequência de repetição e direciona a inserção do cassete na posição posterior a um promotor forte existente no íntegron. Os íntegrans podem estar localizados dentro de transposons ou nos plasmídeos e, deste modo, podem ser mobilizáveis, ou estão situados no cromossomo.

A *transdução* consiste na aquisição de DNA bacteriano de um *fago* (um vírus que se propaga nas bactérias) que incorporou ao seu revestimento proteico externo o DNA de um hospedeiro bacteriano prévio. Quando o DNA inclui um gene que confere resistência antimicrobiana, a bactéria recém-infectada pode adquirir resistência. A transdução é particularmente importante para a transferência de resistência antimicrobiana entre as cepas de *S. aureus*. A *transformação* evidencia-se pela captação e pela incorporação ao genoma do hospedeiro por recombinação homóloga do DNA livre liberado no ambiente por outras células bacterianas. A transformação é a base molecular da resistência à penicilina dos pneumococos e da *Neisseria*. A *conjugação* consiste na transferência de genes por contato direto entre as células por meio de uma ponte ou pelo sexual. Esse mecanismo complexo e fascinante de disseminação da resistência antimicrobiana é

extremamente importante porque vários genes de resistência podem ser transferidos em um único evento. A conjugação com permuta genética entre microrganismos patogênicos e não patogênicos provavelmente ocorre nos tratos GIs dos seres humanos e dos animais. A eficiência de transferência é pequena, mas os antibióticos podem produzir pressão seletiva poderosa de forma a permitir o desenvolvimento da cepa resistente. A transferência genética por conjugação é comum entre os bastonetes (bacilos) gram-negativos e a resistência é conferida às células sensíveis por um evento único. Os enterococos também possuem plasmídeos conjugativos, com uma ampla variedade de hospedeiros, que estão envolvidos na transferência e disseminação dos genes de resistência entre as bactérias gram-positivas.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**, 12ª edição.

Capítulo 49

Quimioterapia da malária

A malária afeta aproximadamente um quarto de bilhão de pessoas e é responsável por quase 900.000 mortes por ano. Essa doença é causada pela infecção por protozoários parasitos unicelulares do gênero *Plasmodium*. São conhecidas cinco espécies de *Plasmodium* que infectam humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*. O *P. falciparum* e o *P. vivax* são responsáveis pela maior parte das infecções maláricas em todo o mundo. O *P. falciparum* causa a maior parte dos surtos de malária na África Subsaariana e está associado à doença mais grave. O *P. vivax* é responsável pela metade do surto de malária no sul e no leste da Ásia e 80% das infecções maláricas da América.

BIOLOGIA DA INFECÇÃO MALÁRICA

Os esporozoítos do *Plasmodium*, que iniciam a infecção em humanos, são inoculados na derme e entram na corrente sanguínea após a picada de um mosquito anofelino fêmea infectado pelo *Plasmodium*. Em minutos, os esporozoítos viajam até o fígado, onde infectam os hepatócitos *via* eventos mediados por receptores de superfície. Esse processo inicia o *período pré-patente assintomático* ou *estágio exoeritrocítico* da infecção, que dura tipicamente uma semana.

Durante este período, o parasito sofre replicação assexuada no interior dos hepatócitos, originando os esquizontes do estágio hepático. Na ruptura dos hepatócitos infectados, dezenas de milhares de *merozoítos* são liberados na corrente sanguínea e infectam os eritrócitos. Após o estágio exoeritrocítico inicial, os *P. falciparum* e *P. malariae* não são mais encontrados no fígado. Os *P. vivax* e *P. ovale*, entretanto, podem sustentar uma infecção quiescente dos hepatócitos como uma forma dormiente do parasito, conhecida como *hipnozoíto* e podem reiniciar uma doença

sintomática muito depois que os sintomas iniciais são reconhecidos e tratados. As formas eritrocíticas não podem restabelecer a infecção dos hepatócitos. A transmissão de parasitos maláricos que infectam humanos é mantida nesta população pela persistência duradoura dos hipnozoítos (de alguns meses a poucos anos para os *P. vivax* e *P. ovale*), pela variação antigênica do *P. falciparum* (provavelmente de meses) e pela possível variação antigênica do *P. malariae* (de até algumas décadas).

Os *estágios eritrocíticos assexuados* dos parasitos da malária são responsáveis pelas manifestações clínicas da doença. Esta parte do ciclo de vida do *Plasmodium* é iniciada pelo reconhecimento dos eritrócitos pelo merozoíto, mediado pelos receptores da superfície celular, seguido pela invasão das células.

Uma vez no interior dos eritrócitos, o merozoíto assume uma forma anelar, tornando-se um trofozoíto que irá sofrer maturação e se transformar em um esquizonte sanguíneo assexuado. Com a ruptura dos eritrócitos infectados, esses esquizontes liberam de 8 a 32 merozoítos, que poderão estabelecer novas infecções nos eritrócitos à sua volta. O ciclo de replicação eritrocítica dura 24 h (para o *P. knowlesi*), 48 h (para os *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale*) e 72 h (para o *P. malariae*). Embora a maioria dos merozoítos invasores se transforme em esquizontes, uma pequena proporção se transforma em gametócitos, a forma do parasito que é infectiva para os mosquitos. Os gametócitos são ingeridos e vão para o intestino médio do mosquito durante um repasto sanguíneo infeccioso e, em seguida, se transformam em gametas, que podem sofrer fertilização e se tornarem zigotos. Esses amadurecem no interior de oocinetos, que atravessam a parede do intestino médio do mosquito e se desenvolvem no interior de oocistos. Numerosas séries de replicação assexual ocorrem no oocisto de forma a gerar esporozoítos em 10-14 dias. Os esporozoítos completamente desenvolvidos são liberados dos oocistos e invadem as glândulas salivares do mosquito, de onde poderão dar início a uma nova infecção, durante um repasto sanguíneo subsequente feito pelo mosquito (Figura 49-1).

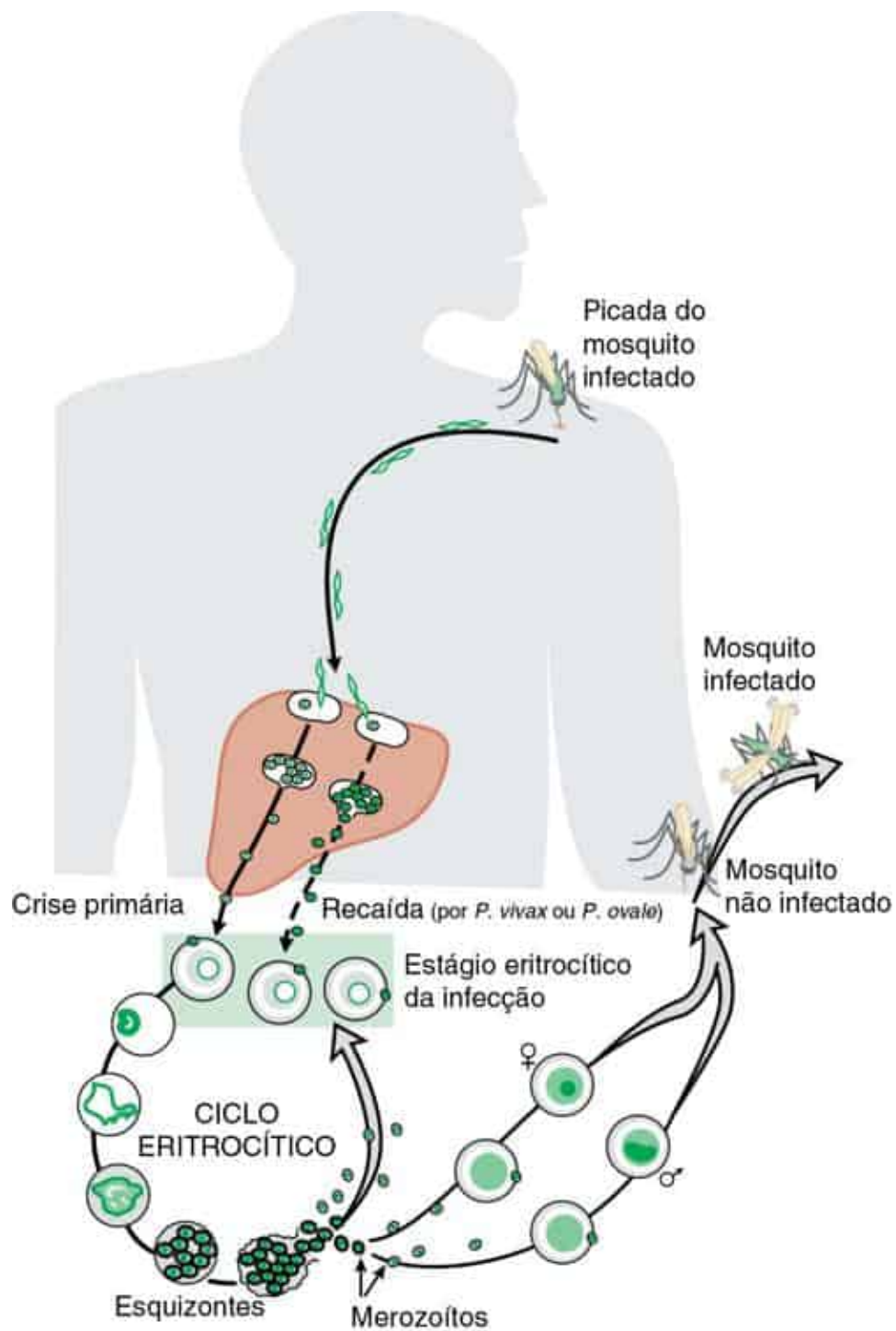


Figura 49-1 Ciclo vital dos parasitos da malária.

O *P. falciparum* possui uma família de proteínas de ligação que podem reconhecer uma variedade de moléculas da célula hospedeira; ele invade todos os estágios dos eritrócitos e, portanto, pode causar altas parasitemias.

O *P. vivax* se liga seletivamente à proteína receptora de quimiocina Duffy, assim como às proteínas específicas dos reticulócitos. O *P. falciparum* monta proteínas de citoaderência (as PfEMP1s, codificadas por uma família altamente variável de genes *var*) em estruturas chamadas *knobs* (botões, nódulos, nodosidades) na superfície do eritrócito. Os *knobs* permitem ao eritrócito parasitado ligar-se ao endotélio vascular pós-capilar, de modo a evitar a depuração mediada pelo baço e permitir que o parasito cresça em um microambiente com pouco oxigênio e alto teor de dióxido de carbono.

Os sinais e sintomas cardinais da malária são febre alta em picos (com ou sem periodicidade), calafrios, dores de cabeça, mialgias, mal-estar e sintomas GI. As manifestações clínicas da malária estão detalhadas no Capítulo 49 da 12ª edição do texto original.

CLASSIFICAÇÃO DE AGENTES ANTIMALÁRICOS

Os vários estágios do ciclo de vida do parasito da malária em humanos diferem uns dos outros na sua sensibilidade aos fármacos. Portanto, os fármacos antimaláricos podem ser classificados com base em suas atividades durante este ciclo de vida, bem como pelo seu uso pretendido para a quimioprofilaxia ou tratamento. O espectro de atividade dos fármacos antimaláricos leva a várias generalizações.

A primeira diz respeito à quimioprofilaxia: *como nenhum fármaco antimalárico mata os esporozoítos, não é verdadeiramente possível prevenir a infecção; os fármacos podem apenas evitar o desenvolvimento da malária sintomática, causada pelas formas eritrocíticas assexuadas.*

A segunda diz respeito ao tratamento de uma infecção estabelecida: *nenhum único fármaco antimalárico é eficaz contra todos os estágios hepáticos e intraeritrocíticos do ciclo vital, que podem coexistir em um mesmo paciente. Portanto, a completa eliminação da infecção parasitária poderá requerer mais de um fármaco.*

Os padrões de atividade clinicamente útil caem em três categorias gerais.

O **primeiro grupo** de agentes (artemisininas, cloroquina, mefloquina, quinina e quinidina, pirimetamina, sulfadoxina e tetraciclina) não são comprovadamente eficazes contra os estágios hepáticos primários ou

latentes. Alternativamente, a sua ação é dirigida contra os estágios sanguíneos assexuados responsáveis pela doença. Estes fármacos irão tratar, ou impedir, a malária clinicamente sintomática.

O **segundo grupo** de fármacos (representados pela atovaquona e proguanila), que é dirigida não apenas às formas eritrocíticas assexuadas, como também aos estágios hepáticos primários do *P. falciparum*. Essa atividade adicional abrevia em alguns dias o período necessário para a quimioprofilaxia pós-exposição.

A **terceira categoria**, composta apenas pela primaquina, é eficaz contra os estágios hepáticos primários e latentes, bem como sobre os gametócitos. A primaquina é utilizada com mais frequência na erradicação dos hipnozoítos intra-hepáticos dos *P. vivax* e *P. ovale*, que são responsáveis pelas infecções recorrentes.

A utilidade dos antimaláricos na quimioprofilaxia ou tratamento é determinada não somente pela sua atividade antiparasitária, como também por sua farmacocinética e segurança. A quinina e a primaquina, que possuem significativa toxicidade e têm meias-vidas relativamente curta, costumam ser reservadas para o tratamento de infecções estabelecidas, não sendo usadas para quimioprofilaxia em um viajante saudável. Em contrapartida, a cloroquina é relativamente livre de toxicidade e tem meia-vida longa, o que é conveniente para administração quimioprofilática (naquelas poucas áreas onde ainda se descreve malária sensível à cloroquina) (Quadros 49-1 e 49-2).

QUADRO 49-1

Regimes para a prevenção da malária em adultos não imunes

FÁRMACO	USO	DOSE ADULTA	COMENTÁRIOS
---------	-----	-------------	-------------

FÁRMACO	USO	DOSE ADULTA	COMENTÁRIOS
Atovaquona/proguanila	Profilaxia em todas as áreas	Comprimidos de adultos contêm 250 mg de atovaquona e 100 mg de cloridrato de proguanila. Um comprimido diário por via oral	Iniciar 1-2 dias antes da viagem para áreas endêmicas. Tomar o medicamento na mesma hora a cada dia enquanto estiver na área de malária e durante 7 dias após deixar estas áreas. Contraindicado para indivíduos com comprometimento renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/minuto). Atovaquona/proguanila deverão ser administrados junto com a comida ou leite. Não recomendados para profilaxia em crianças < 5 kg, gestantes e mulheres que estejam amamentando bebês com < 5 kg.
Fosfato de cloroquina	Profilaxia apenas em áreas com malária sensível à cloroquina	300 mg de base (500 mg de sal) por via oral, 1 vez/semana	Iniciar 1-2 dias antes da viagem para áreas endêmicas. Tomar o medicamento uma vez a cada semana, sendo sempre no mesmo dia, enquanto estiver na área de malária e durante 4 semanas após deixar estas áreas. Poderá exacerbar a psoríase.
Doxiciclina	Profilaxia em todas as áreas	100 mg diárias, por via oral	Iniciar 1-2 dias antes da viagem para áreas endêmicas. Tomar o medicamento na mesma hora a cada dia enquanto estiver na área de malária e durante 4 semanas após deixar estas áreas. Contraindicada para crianças com < 8 anos de idade e gestantes.
Sulfato de hidroxicloroquina	Uma alternativa à cloroquina para profilaxia apenas em áreas com malária sensível a este fármaco	310 mg de base (400 mg de sal) por via oral, 1 vez/semana	Iniciar 1-2 dias antes da viagem para áreas endêmicas. Tomar o medicamento uma vez a cada semana, sendo sempre no mesmo dia, enquanto estiver na área de malária e durante 4 semanas após deixar estas áreas.

FÁRMACO	USO	DOSE ADULTA	COMENTÁRIOS
Mefloquina	Profilaxia nas áreas com malária sensível à mefloquina	228 mg de base (250 mg de sal) por via oral, 1 vez/semana	Iniciar 1-2 dias antes da viagem para áreas endêmicas. Tomar o medicamento uma vez a cada semana, sendo sempre no mesmo dia, enquanto estiver na área de malária e durante 4 semanas após deixar estas áreas. Contraindicada para indivíduos alérgicos à mefloquina ou compostos relacionados (p. ex., quinina, quinidina) e indivíduos com depressão ativa, história recente de depressão transtorno de ansiedade generalizada, psicose, esquizofrenia, outros transtornos psiquiátricos importantes ou convulsões. Usar com cautela em indivíduos com transtornos psiquiátricos ou com história prévia de depressão. Não recomendada para indivíduos com anormalidades de condução cardíaca.
Primaquina	Profilaxia para viagens de curta duração para áreas que apresentem principalmente <i>P. vivax</i>	30 mg de base (52,6 mg de sal) por via oral, diariamente	Iniciar 1-2 dias antes da viagem para áreas endêmicas. Tomar o medicamento na mesma hora a cada dia enquanto estiver na área de malária e durante 7 dias após deixar estas áreas. Contraindicada para indivíduos com deficiência de G6PD ^a e durante a gravidez e lactação, a menos que o bebê que está sendo amamentado apresente níveis normais de G6PD documentados

FÁRMACO	USO	DOSE ADULTA	COMENTÁRIOS
Primaquina	No caso de terapia preventiva antirrecaída (profilaxia terminal), para reduzir o risco de recorrências (<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i>)	30 mg de base (52,6 mg de sal) por via oral, 1 vez ao dia por 14 dias após deixar as áreas de malária	Indicada para indivíduos que apresentem exposição prolongada ao <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i> ou a ambos. Contraindicada para indivíduos com deficiência em G6PD ^a . Também contraindicada durante a gravidez e lactação, a menos que o bebê que está sendo amamentado apresente níveis normais de G6PD documentados.

^aGlicose-6-fosfato desidrogenase. Todos os indivíduos que recebem primaquina devem apresentar níveis normais de G6PD documentados antes do início da medicação. Estes regimes se baseiam em recomendações publicadas nos CDCs (*United States Centers for Disease Control and Prevention*). Essas recomendações poderão sofrer alterações ao longo do tempo. Informações atualizadas poderão ser obtidas em www.cdc.gov/travel. As recomendações e tratamentos disponíveis diferem entre os países do mundo industrializado, em desenvolvimento e nas regiões endêmicas para malária; nestas últimas, alguns tratamentos antimaláricos poderão estar disponíveis sem prescrição, porém os fármacos mais eficazes geralmente são controlados pelas agências governamentais. Consultar o Livro Amarelo do CDC para informações atualizadas e para dosagem pediátrica.

Fonte: CDC Yellow Book 2014, www.cdc.gov/features/yellowbook/, acesso em 23 de agosto de 2013.

QUADRO 49-2

Regimes para o tratamento da malária

FÁRMACO	INDICAÇÃO	DOSAGEM DE ADULTOS ^a	EFEITOS POTENCIAIS ADVERSOS E COMENTÁRIOS
Artemeter-lumefantrina	<i>P. falciparum</i> de regiões resistentes à cloroquina ou desconhecidas	Comprimido: 20 mg artemeter, lumefantrina Dose: 4 comprimidos 1º dia: 2 doses separadas por 8 h; em seguida 2 vezes/dia, por 2 dias	Dor de cabeça, anorexia, tontura, astenia, artralgia, mialgia Ingerir junto com a comida ou leite integral. Se o paciente vomitar em 30 min, repetir a dose. Contraindicado na gravidez

FÁRMACO	INDICAÇÃO	DOSAGEM DE ADULTOS ^a	EFEITOS POTENCIAIS ADVERSOS E COMENTÁRIOS
Artesunato (IV; disponível nos CDCs dos EUA)	Malária grave (ver normas do CDC)	Indicação de tratamento (CDC): 4 doses iguais de artesunato (2,4 mg/cada kg) por um período de 3 dias seguido por tratamento oral com atovaquona-proguanila, doxiciclina, clindamicina ou mefloquina (para evitar o aparecimento de resistência)	Ver Artemeter e normas do CDC
Atovaquona-proguanila (oral)	<i>Plasmodium falciparum</i> de regiões resistentes à cloroquina; pode ser usado para <i>P. vivax</i>	Comprimido adulto 250 mg atovaquona/100 mg, proguanila. Quatro comprimidos de adulto por dia via oral 3 vezes/dia	Dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, erupção cutânea, elevações brandas reversíveis nos níveis hepáticos de aminotransferase. Contraindicações: gravidez, hipersensibilidade à atovaquona ou proguanila; comprometimento renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min). Deve ser ingerido junto com o alimento para aumentar a absorção da atovaquona

FÁRMACO	INDICAÇÃO	DOSAGEM DE ADULTOS ^a	EFEITOS POTENCIAIS ADVERSOS E COMENTÁRIOS
Fosfato de cloroquina	<p><i>P. falciparum</i> e <i>P. vivax</i> de regiões sensíveis à cloroquina</p> <p>Todos os <i>P. ovale</i></p> <p>Todos os <i>P. malariae</i></p> <p>Todos os <i>P. knowlesi</i></p>	<p>600 mg base (1.000 mg de sal) por via oral imediatamente, seguidos de 300 mg base (500 mg de sal) por via oral em 6, 24 e 48 h</p> <p>Dose total: 1.500 mg base</p>	<p>Náuseas, vômitos, erupção cutânea, dor de cabeça, tontura, urticária, dor abdominal, prurido. Seguro para crianças e gestantes.</p> <p>Fornecido como quimioprevenção (500 mg de sal por via oral a cada semana) para gestantes com <i>P. vivax</i> de regiões sensíveis à cloroquina.</p> <p>Contraindicações: alteração da retina ou do campo visual; hipersensibilidade às 4-aminoquinolinas.</p> <p>Usado com cautela naqueles com atividade hepática comprometida (o fármaco se concentra no fígado)</p>
Clindamicina (oral ou IV)	<p><i>P. falciparum</i> de regiões resistentes à cloroquina</p> <p><i>P. vivax</i> de regiões resistentes à cloroquina</p>	<p>Oral: 20 mg base/kg/dia por via oral divididas em 3 doses diárias × 7 dias</p> <p>IV: 10 mg base/kg dose IV seguidas por 5 mg base/kg IV a cada 8 h; trocar para clindamicina oral (como anterior) logo que o paciente puder receber medicamento oral; duração = 7 dias</p>	<p>Diarreias, náuseas, exantema.</p> <p>Usar sempre em combinação com quinina-quinidina.</p> <p>Segura para crianças e gestantes</p>

FÁRMACO	INDICAÇÃO	DOSAGEM DE ADULTOS ^a	EFEITOS POTENCIAIS ADVERSOS E COMENTÁRIOS
Doxiciclina (oral ou IV)	<i>P. falciparum</i> e <i>P. vivax</i> de regiões resistentes à cloroquina	Oral: 100 mg VO 2 vezes/dia × 7 dias IV: 100 mg IV a cada 12 h e em seguida trocar para doxiciclina oral (como anterior) logo que o paciente puder receber medicamento oral; duração = 7 dias	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, tontura, fotossensibilidade, dor de cabeça, esofagite, odinofagia; raramente hepatotoxicidade, pancreatite e hipertensão intracraniana benigna. Usar sempre em combinação com quinina-quinidina. Contraindicada para crianças < 8 anos, gestantes e indivíduos com hipersensibilidade conhecida às tetraciclina. Comida e leite diminuem a absorção da doxiciclina e irão reduzir os distúrbios GI. Para prevenir esofagite, administrar as tetraciclina com grandes quantidades de líquidos, (os pacientes não deverão se deitar por 1 hora após a administração dos fármacos). Barbituratos, carbamazepina ou fenitoína podem causar redução no C _p da doxiciclina.

FÁRMACO	INDICAÇÃO	DOSAGEM DE ADULTOS ^a	EFEITOS POTENCIAIS ADVERSOS E COMENTÁRIOS
Hidroxicloroquina (oral)	<p>Alternativa de segunda linha para o tratamento dos <i>P. falciparum</i> e <i>P. vivax</i> de regiões sensíveis à cloroquina</p> <p>Todos os <i>P. ovale</i></p> <p>Todos os <i>P. malariae</i></p>	<p>620 mg base (= 800 mg sal) por via oral imediatamente, seguidos por 310 mg base (= 400 mg sal) por via oral em 6, 24 e 48 h</p> <p>Dose total: 1.550 mg base</p>	<p>Náuseas, vômitos, erupção cutânea, dor de cabeça, tontura, urticária, dor abdominal, prurido.^b</p> <p>Segura para crianças e gestantes.</p> <p>Contraindicada nos casos de alteração da retina ou do campo visual ou no caso de hipersensibilidade às 4-aminoquinolinas.</p> <p>Usada com cautela naqueles com atividade hepática comprometida.</p>
Mefloquina ^c	<p><i>P. falciparum</i> de regiões resistentes à cloroquina (exceto nas fronteiras Tailândia-Birmânia e Tailândia-Cambodja).</p> <p><i>P. vivax</i> de regiões resistentes à cloroquina</p>	<p>684 mg base (= 750 mg sal) por via oral como dose inicial, seguidos por 456 mg base por via oral dadas 6-12 h após a dose inicial</p> <p>Dose total = 1.250 mg sal</p>	<p>Queixas GI, queixas brandas relacionadas ao SNC, mialgia, erupção cutânea branda e fadiga; reações neuropsiquiátricas moderadas a graves, arritmia sinusal, bradicardia sinusal, bloqueio A-V de primeiro grau, prolongamento QTc e ondas T anormais.</p> <p>Contraindicações: hipersensibilidade ao fármaco, anormalidades de condução cardíaca, transtornos psiquiátricos e distúrbios convulsivos. Não administrar se o paciente estiver recebendo fármacos relacionados (cloroquina, quinina, quinidina) em um intervalo inferior a 12 h</p>

FÁRMACO	INDICAÇÃO	DOSAGEM DE ADULTOS ^a	EFEITOS POTENCIAIS ADVERSOS E COMENTÁRIOS
Fosfato de primaquina	Cura radical de <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i> (para eliminar hipnozoítos)	30 mg base por via oral por dia × 14 dias	Distúrbios GI, metemoglobinemia (autolimitante), hemólise em indivíduos com deficiência de G6PD (a deficiência de G6PD deve ser investigada antes do seu uso). Contraindicado para indivíduos com deficiência de G6PD e gestantes. Deve ser ingerido com alimentos para minimizar os efeitos adversos GI.
Sulfato de quinina (oral)	<i>P. falciparum</i> de regiões resistentes à cloroquina <i>P. vivax</i> de regiões resistentes à cloroquina	542 mg base (650 mg sal) ^d por via oral 3 vezes/dia × 3 dias (infecções adquiridas fora do Sudeste Asiático) a 7 dias (infecções adquiridas no Sudeste Asiático)	Quinismo ^e , arritmia sinusal, ritmos juncionais, bloqueio atrioventricular, intervalo QT prolongado, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular (esses são eventos raros e mais comumente observados com a quinidina), hipoglicemia. Combinado com tetraciclina, doxiciclina ou clindamicina, exceto nas infecções por <i>P. vivax</i> em crianças < 8 anos ou gestantes. Contraindicações: hipersensibilidade, história de febre hemoglobinúrica, púrpura trombocitopênica ou trombocitopenia associada ao uso de quinina ou quinidina. diversos distúrbios de condução cardíaca e arritmias ^f ; miastenia grave; neurite óptica.

FÁRMACO	INDICAÇÃO	DOSAGEM DE ADULTOS ^a	EFEITOS POTENCIAIS ADVERSOS E COMENTÁRIOS
Gliconato de quinidina (IV)	Malária grave (todas as espécies, independentemente da resistência à cloroquina) Pacientes incapazes de receber medicação oral Parasitemia > 10%	6,25 mg base/kg (= 10 mg sal/kg) dose inicial IV durante 1-2 h, seguidos por 0,0125 mg base/kg/min infusão contínua por pelo menos 24 h. Regime alternativo: ^g	Quinismo, taquicardia, prolongamento de intervalos QRS e QTc, achatamento da onda T (efeitos são em geral transitórios). Arritmias ventriculares, hipotensão, hipoglicemia. Combinar com tetraciclina, doxiciclina ou clindamicina. Contraindicações: similares às do sulfato de quinina. ^h
Tetraciclina (oral ou IV)	<i>P. falciparum</i> (regiões resistentes à cloroquina) <i>P. vivax</i> de regiões resistentes à cloroquina (com quinina/quinidina)	Oral: 250 mg 4 vezes/dia × 7 dias IV: dosagem semelhante à administração oral	Ver doxiciclina

G6PD, glicose-6-fosfato desidrogenase; IV, intravenosa.

^aVer o Livro Amarelo do CDC de 2012 online para os regimes de dosagens pediátricas e informações atualizadas. A dosagem pediátrica nunca deverá exceder a dosagem de adultos.

^bRetirado da literatura sobre cloroquina.

^cA mefloquina não deverá ser usada para tratar infecções pelo *P. falciparum* adquiridas nas seguintes regiões: fronteiras da Tailândia com a Birmânia (Mianmar) e Cambodja, províncias ocidentais do Cambodja, Estados orientais da Birmânia (Mianmar), fronteira entre a Birmânia e China, Laos ao longo das fronteiras do Laos e Birmânia (e partes adjacentes da fronteira Tailândia-Cambodja) e o sudeste do Vietnam, devido às cepas resistentes.

^dComprimido de sulfato de quinina fabricada nos EUA equivale a uma dose de 324 mg; portanto, dois comprimidos deverão ser suficientes para uma dose de adulto.

^eNáuseas, vômitos, dor de cabeça, tinido, surdez, tontura e distúrbios visuais.

^fRefere-se ao sulfato de quinina, ver bula (Mutual Pharmaceutical Inc. Philadelphia, PA, Rev 08, novembro 2009).

^gRegime de dosagem alternativa para hipoglicemia e neurite óptica para o gliconato de quinidina (IV): 15 mg base/kg (24 mg sal/kg) dose inicial IV infundida por 4 h, seguida de 7,5 mg base/kg (=12 mg sal/kg) infundidas por 4 h a cada 8 h, iniciando 8 h após a dose inicial (ver bula); uma vez que a parasitemia alcance < 1% e o paciente possa receber medicação oral, completar o tratamento com quinina oral, dose conforme a descrita para um curso de quinidina ou quinina = 7 dias no Sudeste Asiático (3 dias na África ou América do Sul).

^hRefere-se ao gliconato de quinidina, ver bula (Eli Lilly Co, Indianapolis, IN, fevereiro 2002).

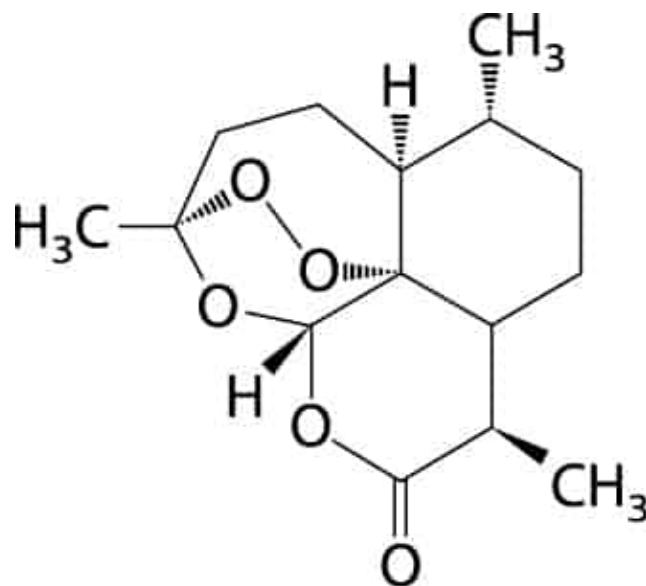
Estes regimes se baseiam em recomendações publicadas pelos US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Embora fossem atuais no momento deste registro, essas recomendações poderão sofrer alterações ao longo do tempo. Informações atualizadas poderão ser obtidas no site do CDC, www.cdc.gov/travel. As recomendações e tratamentos disponíveis diferem entre os países do mundo industrializado, em desenvolvimento e nas regiões endêmicas para malária; nestas últimas, alguns tratamentos antimaláricos poderão ser disponibilizados sem prescrição, porém os fármacos mais eficazes geralmente são controlados pelas agências governamentais.

De wwwnc.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx; acesso em 12 janeiro de 2010.

Para facilitar sua referência, informações detalhadas sobre os fármacos antimaláricos aparecem adiante listados em ordem alfabética por nome do fármaco.

ARTEMISININA E DERIVADOS

A artemisinina e seus três principais derivados semissintéticos para o uso clínico, di-hidroxiartemisinina, artemeter e artesunato, são bastante potentes e de ação rápida. Eles se adaptam particularmente bem ao tratamento da malária grave por *P. falciparum* e também são eficazes contra os estágios eritrocíticos assexuados do *P. vivax*. Cada vez mais, o tratamento-padrão da malária utiliza as terapias de combinação com base na artemisinina (ACTs) para melhorar a eficácia do tratamento e reduzir a pressão da seleção para a emergência de resistência às medicações.



ARTEMISININA

As artemisininas levam a uma redução significativa da carga parasitária, com uma redução de quatro escalas logarítmicas na população de parasitos, para cada ciclo de 48 h de invasão intraeritrocítica, replicação e egresso. Apenas três a quatro ciclos (6-8 dias) de tratamento para remover todos os parasitos da corrente sanguínea. Além disso, as artemisininas possuem certa atividade gametocitocida, levando a uma diminuição na transmissão dos parasitos.

Mecanismo de ação. A atividade da artemisinina e de seus derivados parece resultar da clivagem da ponte peróxido do fármaco pelo ferro do heme reduzido, produzido no interior do vacúolo digestivo altamente ácido (VD) do parasito, durante a sua digestão da hemoglobina. O local de ação dos adutos de heme possivelmente tóxicos é desconhecido. Além disso, a própria artemisinina ativada poderá gerar radicais livres que alquilam e oxidam macromoléculas no parasito.

ADME. As artemisininas semissintéticas foram formuladas para administração pelas vias oral (di-hidroartemisinina, artesunato e artemeter), intramuscular (artesunato e artemeter), intravenosa (artesunato) e retal (artesunato). A biodisponibilidade após administração oral é tipicamente $\leq 30\%$. As artemisininas atingem rapidamente os níveis séricos máximos e o artemeter intramuscular, em 2 a 6 horas. Tanto o artesunato quanto o artemeter apresentam níveis modestos de ligação à proteína plasmática,

oscilando entre 43-82%. Esses derivados são intensamente metabolizados e convertidos a di-hidroartemisinina, que apresenta uma meia-vida plasmática de 1 a 2 horas. A biodisponibilidade do fármaco *via* administração retal é altamente variável entre cada paciente individual. Com a administração repetida, a artemisinina e o artesunato induzem seu próprio metabolismo mediado por CYP, primariamente via CYPs 2B6 e 3A4. Essa poderá aumentar a depuração em até cinco vezes.

Usos terapêuticos. Devido à sua atividade rápida e potente contra os parasitos, mesmo contra parasitos resistentes a múltiplos fármacos, as artemisininas têm grande valor para o tratamento de malária grave por *P. falciparum*. As artemisininas, em geral, não são utilizadas isoladamente, devido à sua habilidade limitada em erradicar completamente a infecção. As artemisininas se mostraram altamente eficientes, quando combinadas a outros fármacos antimaláricos no tratamento de primeira linha da malária. As artemisininas não devem ser utilizadas como quimioprofilaxia por causa da sua meia-vida curta.

Toxicidade e contraindicações. Em ratas e coelhas grávidas, as artemisininas podem levar a uma elevada taxa de letalidade dos embriões ou a malformações logo após a concepção. Estudos pré-clínicos de toxicidade identificaram o cérebro (e o tronco cerebral), o fígado, a medula óssea e o feto como os principais órgãos alvo. Entretanto, não se atribuiu alterações neurológicas sistemáticas ao tratamento de pacientes com > 5 anos de idade. Os pacientes podem apresentar redução nas contagens de reticulócitos e neutrófilos, reversíveis e relacionadas com a dose e elevação dos níveis de transaminases. Aproximadamente, um em cada 3.000 pacientes desenvolve uma reação alérgica. Os estudos sobre o tratamento com artemisinina durante o primeiro trimestre de gravidez não encontraram evidências de efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal. Entretanto, recomenda-se que as ACTs não sejam utilizadas para o tratamento de crianças com ≤ 5 kg ou durante o primeiro trimestre de gravidez.

PARCERIA DE FÁRMACOS COM ACT. Os atuais regimes de ACT bem tolerados por adultos e crianças com ≥ 5 kg incluem artemeter-lumefantrina, artesunato-mefloquina, artesunato-amodiaquina, artesunato-sulfadoxina-pirimetamina e di-hidroxiartemisinina-piperaquina.

A **lumefantrina** apresenta semelhanças estruturais com os fármacos arilaminoálcoois mefloquina e halofantrina e é formulada com o artemeter. Essa combinação tem se mostrado altamente eficiente para o tratamento da malária não complicada e é a terapia antimalárica de primeira linha mais amplamente utilizada na África. As propriedades farmacocinéticas da lumefantrina incluem um amplo volume de distribuição aparente e uma meia-vida de eliminação terminal de quatro a cinco dias. Recomenda-se a administração acompanhada por uma refeição rica em gorduras, que aumentam significativamente a absorção. Foi aprovada uma fórmula dispersível adoçada com artemeter-lumefantrina para o tratamento de crianças.

A **amodiaquina** é uma congênere da cloroquina não mais recomendada, nos EUA, para a quimioprofilaxia da malária por *P. falciparum* devido à sua toxicidade (hepática e agranulocitose), que foi normalmente associados ao seu uso profilático. A amodiaquina é rapidamente convertida em monodesetil-amodiaquina pelas CYPs hepáticas. Esse metabólito, que conserva atividade antimalárica substancial, possui uma meia-vida plasmática de 9 a 18 dias e atinge um pico de concentração de ~ 500 nM duas horas após a administração oral. Em contrapartida, a amodiaquina possui uma meia-vida de ~ 3 h, atingindo um pico de concentração de ~ 25 nM em 30 min após a administração oral. A depuração *in vivo* das taxas de amodiaquina apresenta uma variação individual que oscila entre 78 e 943 mL/min/kg.

A **piperaquina** é um composto potente e bem tolerado estruturalmente relacionado à cloroquina. A piperaquina apresenta um amplo volume de distribuição e taxas reduzidas de excreção após múltiplas doses. É rapidamente absorvida, com um $T_{\text{máx}}$ (tempo para atingir a concentração mais elevada) de 2 horas após uma única dose. A piperaquina possui a mais longa meia-vida plasmática (5 semanas) de todas os fármacos utilizados em parceria nas ACTs, o que poderá ser eficiente na redução das taxas de reinfeção após o tratamento.

A **pironaridina** é um fármaco antimalárico estruturalmente relacionado à amodiaquina. É bem tolerada e altamente potente contra os *P. falciparum* e *P. vivax*, promovendo a eliminação da febre em 1 a 2 dias e a depuração parasitária, em dois a três dias.

ATOVAQUONA

Uma combinação fixa de *atovaquona* com *hidrocloroto de proguanila* encontra-se disponível nos EUA para a quimioterapia da malária e para o tratamento da malária não complicada por *P. falciparum* em adultos e crianças.

Ação antimalárica e resistência. A atovaquona é um análogo lipofílico da ubiquinona, o aceptor de elétrons para a di-hidroorotato desidrogenase do parasito, uma enzima essencial para a biossíntese da pirimidina no parasito. A atovaquona inibe o transporte de elétrons, anula o potencial de membrana mitocondrial e inibe a regeneração de ubiquinona. O fármaco é altamente ativo contra os parasitos do estágio sanguíneo assexuado do *P. falciparum* *in vitro* e contra os estágios hepáticos do *P. falciparum*, porém não contra os hipnozoítos de estágio hepático do *P. vivax*. O sinergismo entre a proguanila e a atovaquona resulta da habilidade da proguanila não metabolizada em aumentar a toxicidade mitocondrial à atovaquona. A resistência do *P. falciparum* à atovaquona isolada desenvolve-se facilmente e é conferida por polimorfismos únicos de nucleotídeos não sinônimos no gene que codifica o gene do citocromo b, localizado no genoma mitocondrial. A adição de proguanila reduz marcadamente a frequência de aparição da resistência à atovaquona. Entretanto, uma vez presente a resistência à atovaquona, o sinergismo com o fármaco parceiro proguanila diminui.

ADME. A absorção de atovaquona após uma única dose oral é lenta e variável, devido à sua lipofilicidade. A absorção melhora quando o fármaco é administrado durante uma refeição com gordura. Mais de 99% do fármaco se ligam às proteínas plasmáticas, e os níveis no líquido cefalorraquiano são de < 1%, quando comparados aos existentes no plasma. As curvas de concentração dos fármacos *versus* tempo demonstram frequentemente um duplo pico, o primeiro pico em 1-8 h, ao passo que o segundo ocorre em 1-4 dias após uma única dose; este padrão sugere a existência de uma circulação êntero-hepática. Na ausência de uma segunda medicação indutora de CYP, os seres humanos não metabolizam significativamente a atovaquona. O fármaco é excretado na bile, e > 94% são recuperados inalterados nas fezes. A atovaquona apresenta uma meia-vida para eliminação do plasma de 2 a 3 dias em adultos e de 1 a 2 dias em crianças.

Usos terapêuticos. Um comprimido contendo uma dose fixa de 250 mg de atovaquona e 100 mg de cloridrato de proguanila, ingerido por via oral em um esquema de 3 dias, é altamente eficaz e seguro para o tratamento de ataques leves a moderados de malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina, ou à sulfadoxina-pirimetamina. O mesmo regime, seguido por um curso de primaquina, é eficaz no tratamento da malária por *P. vivax*. A atovaquona-proguanila é um agente-padrão para a quimioprevenção da malária. A experiência na prevenção da malária não *P. falciparum* é limitada. A infecção por *P. vivax* pode ocorrer após a interrupção do fármaco, indicando uma atividade imperfeita contra os estágios exoeritrocíticos deste parasito.

Toxicidade. A atovaquona pode causar efeitos adversos (dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, exantema) que exijam a interrupção da terapia. Os vômitos e a diarreia podem diminuir a absorção do fármaco, resultando em falha terapêutica. Entretanto, uma nova administração desse fármaco em até 1 h após o vômito pode ser ainda eficaz em pacientes com malária por *P. falciparum*. A atovaquona causa ocasionalmente elevações transitórias dos níveis séricos de transaminase e amilase.

Precauções e contraindicações. Embora a atovaquona seja normalmente considerada segura, ela necessita de avaliação adicional em pacientes pediátricos com < 11 kg, em gestantes e lactantes. A atovaquona pode competir com certos fármacos pela ligação às proteínas plasmáticas, e o tratamento com rifampicina, um potente indutor do metabolismo de fármacos mediado por CYP, pode reduzir substancialmente os níveis plasmáticos de atovaquona, ao mesmo tempo que a atovaquona pode elevar os níveis plasmáticos de rifampicina. A administração conjunta de tetraciclina associa-se a uma redução de 40% nas concentrações plasmáticas de atovaquona.

DIAMINOPYRIMIDINAS

A sulfadoxina-pirimetamina foi um tratamento primário para a malária não complicada por *P. falciparum*, especialmente contra as cepas resistentes à cloroquina. Devido à sua resistência generalizada, ela não mais é recomendada para o tratamento da malária não complicada.

Mecanismos de ação e resistência antimalárica. A pirimetamina é um *esquizontocida* sanguíneo de ação lenta, com efeitos antimaláricos *in vivo* similares aos da proguanila, resultante da inibição da *biossíntese do folato* no *Plasmodium*. A eficácia da pirimetamina contra as formas hepáticas de *P. falciparum* é menor do que a da proguanila e, em doses terapêuticas, a pirimetamina é incapaz de erradicar os hipnozoítos do *P. vivax* ou os gametócitos de qualquer espécie de *Plasmodium*. Ela aumenta a quantidade de *P. falciparum* maduros circulantes, infectando os gametócitos, provavelmente levando a um aumento na transmissão para os mosquitos durante o período de tratamento.

O sinergismo entre a pirimetamina e as sulfonamidas ou sulfonas resulta da inibição de duas etapas metabólicas fundamentais na biossíntese do folato no parasito:

- A utilização do ácido *p*-aminobenzoico para a síntese de ácido di-hidropteroico, catalisada pela di-hidropteroato sintetase e inibida pelas sulfonamidas
- A redução do di-hidrofolato a tetraidrofolato, catalisada pela di-hidrofolato redutase e inibida pela pirimetamina (Figura 52-2)

A presença de ácido *p*-aminobenzoico ou folato na dieta pode afetar a resposta terapêutica aos antifolatos. A resistência à pirimetamina desenvolveu-se em regiões em que houve uso prolongado ou extenso do fármaco e pode ser atribuída a mutações na di-hidrofolato redutase, que reduzem a afinidade de ligação da pirimetamina

ADME. A pirimetamina é lenta, porém completamente absorvida, alcançando níveis plasmáticos máximos em 2 a 6 horas. O composto é significativamente distribuído nos tecidos e se encontra ~ 90% ligado às proteínas plasmáticas. A pirimetamina é lentamente eliminada do plasma com uma meia-vida de 85-100 h. Concentrações supressoras para cepas responsivas do *Plasmodium* persistem no sangue por duas semanas. A pirimetamina também penetra no leite de mães nutrízes.

Usos terapêuticos. A combinação pirimetamina-sulfadoxina não é mais recomendada para o tratamento da malária não complicada ou para a quimioprevenção, devido à crescente resistência ao fármaco. Entretanto, para aqueles que vivem em áreas endêmicas, alguns ainda a recomendam para o tratamento preventivo intermitente da malária durante a gravidez.

Toxicidade, precauções e contraindicações. Doses antimaláricas de pirimetamina isolada causam toxicidade mínima, exceto nos casos de exantemas ocasionais e hematopoiese reduzida. Doses excessivas podem produzir uma anemia megaloblástica que lembra a provocada pela deficiência de folato, que responde prontamente à retirada do fármaco ou ao tratamento com ácido folínico. Em altas doses, a pirimetamina é teratogênica em animais e, em seres humanos, a combinação relacionada trimetoprima-sulfametoxazol pode causar defeitos no nascimento.

A toxicidade associada à administração conjunta destes antifolatos deve-se, geralmente, às sulfonamidas ou às sulfonas, e não à pirimetamina. A combinação de pirimetamina e sulfadoxina causa reações cutâneas graves e até mesmo fatais, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. Essa combinação também já foi associada a reações semelhantes à doença do soro, urticária, dermatite esfoliativa e hepatite. A associação pirimetamina-sulfadoxina é contraindicada em indivíduos com reações prévias às sulfonamidas, mães lactentes e para bebês com < 2 meses de idade. A administração de pirimetamina com dapsona, uma combinação de fármacos indisponível nos EUA, tem sido ocasionalmente associada à agranulocitose.

PROGUANILA

A atividade antimalárica da proguanila é atribuída à cicloguanila, um metabólito triazínico cíclico (estruturalmente relacionado à pirimetamina) e inibidor seletivo da di-hidrofolato redutase/timidilato sintetase bifuncional plasmodial, que é crucial para a nova síntese de purinas e pirimidinas do parasito.

Mecanismos de ação e resistência antimalárica. Na malária por *P. falciparum* sensível aos fármacos, a proguanila exerce atividade contra os estágios hepáticos primários e os estágios assexuados nas hemácias, controlando, assim, adequadamente o ataque agudo e, em geral, erradicando a infecção. A proguanila é também ativa contra a malária aguda por *P. vivax*, mas como os estágios teciduais latentes desse plasmódio não são afetados, podem ocorrer recaídas após a suspensão do fármaco. O tratamento com proguanila não destrói os gametócitos, porém os oócitos do intestino do mosquito poderão não se desenvolver normalmente.

A cicloguanila inibe seletivamente a di-hidrofolato redutase/timidilato sintetase bifuncional dos plasmódios sensíveis, levando à inibição da síntese de DNA e à depleção de cofatores do folato. Foram identificadas diversas alterações nos aminoácidos próximos ao sítio de ligação da di-hidrofolato redutase, responsáveis pela resistência à cicloguanila, à pirimetamina ou a ambos. A presença da di-hidrofolato redutase do *Plasmodium* não é necessária para a atividade antimalárica intrínseca da proguanila ou da clorproguanila; entretanto, a base molecular dessa atividade alternativa permanece desconhecida. A proguanila acentua a ação aniquilante da atovaquona sobre o potencial de membrana mitocondrial no *P. falciparum*, porém não exibe tal atividade por si só. Em contrapartida com a cicloguanila, a resistência ao fármaco parental, proguanila, seja isoladamente ou em combinação com a atovaquona, ainda não está bem documentada.

ADME. A proguanila é lenta, porém adequadamente absorvida pelo trato GI. Após uma única dose oral, o pico das concentrações plasmáticas é alcançado em cinco horas. A meia-vida média de eliminação plasmática é de 180-200 h ou mais. O metabolismo e a ativação do fármaco envolve a subfamília CYP2C; aproximadamente 3% dos indivíduos de raça branca apresentam deficiência nesse fenótipo de oxidação, em contraste com 20% dos asiáticos e quenianos. A proguanila é oxidada em dois metabólitos principais, a cicloguanila e uma 4-clorofenilbiguanida inativa. Em um esquema de doses diárias de 200 mg, os níveis plasmáticos de cicloguanila em metabolizadores intensos excede o nível terapêutico, ao passo que os maus metabolizadores não chegam a alcançar os níveis terapêuticos de cicloguanila. A própria proguanila não se acumula apreciavelmente nos tecidos durante a administração continuada, exceto nos eritrócitos, onde suas concentrações são cerca de três vezes superiores às do plasma. Em seres humanos, 40-60% da proguanila absorvida são excretados na urina, ora como o fármaco original, ora como o metabólito ativo.

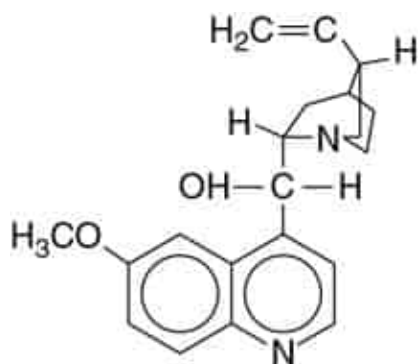
Usos terapêuticos. A proguanila não está disponível nos EUA como um fármaco isolado, porém tem sido prescrito como quimioprofilaxia na Inglaterra e na Europa, para indivíduos que viajam para áreas de malária na África. Cepas de *P. falciparum* resistentes à proguanila emergem rapidamente em áreas onde o fármaco é usado isoladamente, porém a infecção também pode irromper em decorrência da conversão deficiente da proguanila em seu

metabólito antimalárico ativo. A proguanila é eficaz e bem tolerada em combinação com a atovaquona, administrada em doses diárias por três dias, para o tratamento de cepas de *P. falciparum* e *P. vivax* resistentes a fármacos ou à cloroquina (ver seção sobre atovaquona). O *P. falciparum* desenvolve prontamente uma resistência clínica após a monoterapia com proguanila ou atovaquona; entretanto, a resistência à combinação é incomum, a menos que a cepa seja inicialmente resistente à atovaquona.

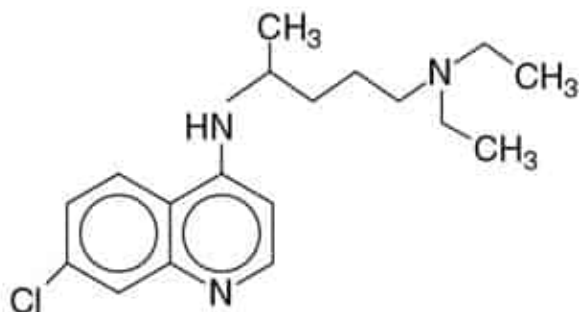
Toxicidade e efeitos adversos. Em doses quimioproláticas diárias de 200-300 mg, a proguanila causa relativamente poucos efeitos adversos, exceto ocasionais náuseas e diarreia. Grandes doses (≥ 1 g diária) podem causar vômitos, dor abdominal, diarreia, hematúria e aparecimento transitório de células epiteliais e cilindros na urina. Doses de até 700 mg, em 2 vezes/dia, já foram administradas por mais de duas semanas sem toxicidade grave. A proguanila é considerada segura para uso durante a gestação. É notavelmente segura quando usada em conjunto com outros fármacos antimaláricos.

QUINOLINAS E COMPOSTOS RELACIONADOS

A quinina é o principal alcalóide da quina, a casca triturada da árvore de quina (murta-do-mato) da América do Sul. As quininas e seus diversos derivados foram o principal pilar da quimioterapia antimalárica durante 400 anos. A análise da estrutura e atividade dos alcalóides da quina forneceram a base para o descobrimento dos mais recentes fármacos antimaláricos, como a mefloquina.



QUININA



CLOROQUINA

AÇÃO ANTIMALÁRICA. As formas assexuadas dos parasitos da malária proliferam nos eritrócitos do hospedeiro pela digestão da hemoglobina; este processo gera radicais livres e heme ligado ao ferro como subprodutos altamente reativos. O heme é sequestrado como um pigmento malárico insolúvel e quimicamente inerte, denominado *hemozoína*. As quinolinas interferem na detoxificação do heme. A incapacidade de inativar o heme ou os complexos fármaco-heme é tida como capaz de destruir os parasitos, em decorrência de lesão oxidativa das membranas ou outras biomoléculas críticas.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

A cloroquina, uma base fraca, concentra-se nos vacúolos digestivos altamente acídicos de *Plasmodium* suscetíveis, onde se liga ao heme e impede a sua captura. A hidroxicloroquina, na qual um dos substitutos *N*-etil da cloroquina é β -hidroxilado, é essencialmente equivalente à cloroquina contra a malária por *P. falciparum*.

Resistência. A resistência das formas eritrocíticas assexuadas do *P. falciparum* às quinolinas antimaláricas, especialmente à cloroquina, é agora comum (Figura 49-2). A resistência à cloroquina resulta de mutações no gene polimórfico *pfcr*t (*pfcr*t, por transportador de resistência à cloroquina do *P. falciparum*) que codifica um provável transportador que reside na membrana do vacúolo digestivo ácido, o sítio de degradação da hemoglobina e de ação da cloroquina. Além do PfCRT, a glicoproteína-P transportadora codificada por *pfmdr*1 e outros transportadores, incluindo o PfMRP, podem ter um papel modulador na resistência à cloroquina.

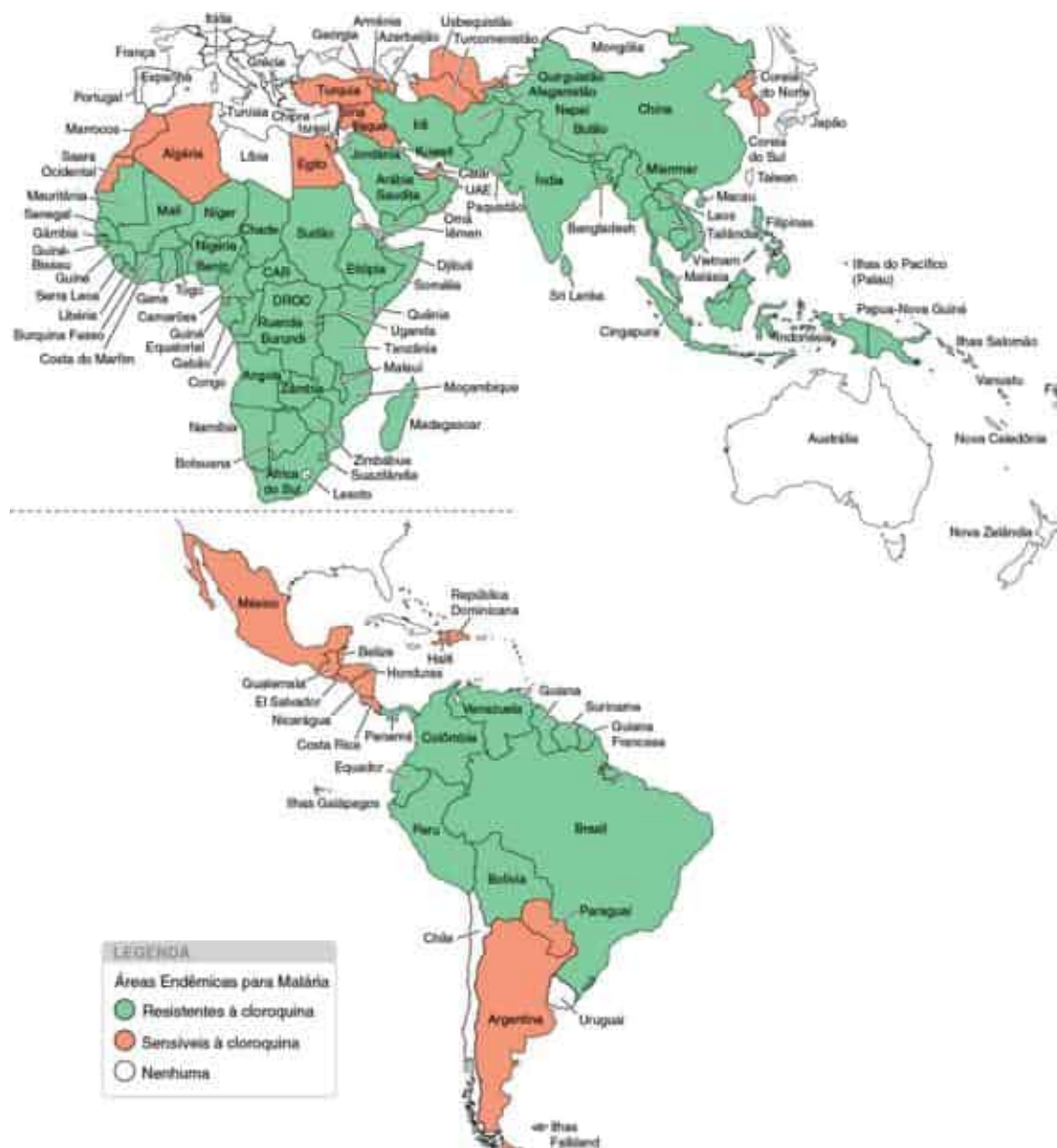


Figura 49-2 Países endêmicos para malária nas Américas (embaixo), na África, Oriente Médio, Ásia e Pacífico Sul (acima), 2007. CAR, República da África Central; DROC, República Democrática do Congo; UAE, Emirados Árabes Unidos. (Reproduzida, com permissão, de Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL e Loscalzo J, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008. Figura 203-2, p. 1282. Copyright 2008 pela McGraw-Hill, Inc.)

ADME. A cloroquina é bem absorvida a partir do trato GI e rapidamente assimilada a partir dos locais de injeção intramuscular ou subcutânea. Esse fármaco é extensamente sequestrado pelos tecidos, em particular fígado,

baço, rins, pulmões, e, em menor extensão, pelo cérebro e medula espinal. A cloroquina liga-se moderadamente (60%) às proteínas plasmáticas e sofre apreciável biotransformação pelas CYP hepáticas em dois metabólitos ativos, a desetilcloroquina e a bisdesetilcloroquina. A depuração renal de cloroquina corresponde a cerca de metade de sua depuração sistêmica total. A cloroquina inalterada e a desetilcloroquina respondem por > e 25% dos produtos urinários do fármaco, respectivamente, e a excreção renal de ambos os compostos aumenta com a acidificação da urina. Para se evitar toxicidade potencialmente letal, a cloroquina parenteral é lentamente administrada por infusão intravenosa contínua ou em pequenas doses fracionadas por via subcutânea ou intramuscular. A cloroquina é mais segura quando administrada por via oral, pois nesse caso as taxas de absorção e distribuição se aproximam. O pico dos níveis plasmáticos é obtido em 3-5 h após a administração por essa via. A meia-vida da cloroquina aumenta de poucos dias para semanas, à medida que os níveis plasmáticos declinam. A meia-vida terminal varia de 30-60 dias, e vestígios do fármaco podem ser encontrados na urina durante anos após o seu uso terapêutico.

Usos terapêuticos. A cloroquina é altamente eficaz contra as formas eritrocíticas dos *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi* e cepas de *P. falciparum* sensíveis à cloroquina. No caso de infecções causadas por *P. ovale* e *P. malariae*, ela permanece como agente de escolha para a quimioprofilaxia e o tratamento. Nos casos de infecção por *P. falciparum*, este fármaco tem sido amplamente substituído pelos ACTs.

A utilidade da cloroquina diminuiu na maioria das regiões do mundo endêmicas para a malária, devido à disseminação do *P. falciparum* resistente à cloroquina. Exceto em áreas em que se descrevem cepas de *P. vivax* resistentes, a cloroquina é muito eficaz na quimioprofilaxia ou no tratamento de ataques agudos de malária causados por *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. A cloroquina não apresenta atividade contra estágios hepáticos primários ou latentes dos parasitos. Para prevenir as recaídas nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, a primaquina pode ser administrada juntamente com a cloroquina ou utilizada até a saída do paciente de uma área endêmica. Nas crises agudas de malária, a cloroquina controla rapidamente os sintomas clínicos e a parasitemia. A maioria dos pacientes está completamente afebril em 24-48 h após receber doses terapêuticas. Se o paciente não responder até

o segundo dia de tratamento com cloroquina, deve-se suspeitar da presença de cepas resistentes e instituir o tratamento com quinina mais tetraciclina ou doxiciclina, ou atovaquona-proguanil, ou artemeter-lumefantrina, ou mefloquina, caso os outros fármacos não estejam disponíveis. Em crianças comatosas, a cloroquina é bem absorvida e eficaz quando administrada por meio de um cateter nasogástrico. Os Quadros 49-1 e 49-2 trazem informações sobre os esquemas recomendados de administração quimioprolática e terapêutica envolvendo o uso da cloroquina. A cloroquina e seus análogos também são empregados no tratamento de certas condições não maláricas, incluindo a amebíase hepática.

Toxicidade e efeitos adversos. Em doses apropriadas e nos períodos de tempo recomendados, a cloroquina é muito segura. Entretanto, sua margem de segurança é estreita e uma única dose de 30 mg/kg pode ser fatal. A toxicidade aguda por cloroquina é encontrada mais frequentemente quando doses terapêuticas ou altas são administradas muito rapidamente por via parenteral. Os efeitos cardiovasculares incluem hipotensão, vasodilatação, supressão da função miocárdica, arritmias cardíacas e uma eventual parada cardíaca. Confusão, convulsões e coma também podem ser consequências de uma superdosagem. Doses de > 5 g de cloroquina administradas por via parenteral costumam ser fatais. O tratamento imediato com ventilação mecânica, epinefrina e diazepam pode salvar vidas.

As doses de cloroquina usadas para o tratamento oral dos ataques agudos de malária podem causar irritação GI, cefaleia, distúrbios visuais e urticária. O prurido também ocorre mais comumente entre indivíduos de pele escura. O tratamento prolongado com doses supressivas ocasionalmente leva a efeitos adversos, como cefaleia, visão borrada, diplopia, confusão, convulsões, erupções líquenoides da pele, embranquecimento dos cabelos, alargamento do complexo QRS e anormalidades da onda T. Tais complicações em geral desaparecem logo após a interrupção do fármaco. Já foram descritos raros casos de hemólise e discrasias sanguíneas. A cloroquina pode causar descoloração dos leitos ungueais e das membranas mucosas. A interferência deste fármaco na imunogenicidade de certas vacinas também foi demonstrada. Doses altas diárias de cloroquina ou hidroxicloroquina (> 250 mg) acumulando doses totais de > 1 g/kg podem resultar em retinopatia e ototoxicidade irreversíveis. A retinopatia provavelmente se relaciona com o acúmulo do fármaco nos tecidos

contendo melanina e pode ser evitada se a dose diária for ≤ 250 mg. O tratamento prolongado com altas doses de cloroquina ou hidroxicloroquina também pode causar miopatia tóxica, cardiopatia e neuropatia periférica. Estas reações melhoram se a administração do fármaco for prontamente interrompida. Transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o suicídio, podem raramente estar relacionados com a superdosagem.

Precauções e contraindicações. A cloroquina não é recomendada para tratar indivíduos que apresentam epilepsia ou miastenia grave e deverá ser usada com cautela, caso seja necessário, na presença de insuficiência hepática avançada ou de distúrbios GI, neurológicos ou sanguíneos graves. Em indivíduos com comprometimento da função renal, a dose deve ser ajustada. Em casos raros, a cloroquina pode causar hemólise em pacientes com deficiência de G6PD. A cloroquina não deve ser prescrita a pacientes com psoríase ou outra condição esfoliante da pele. Ela não deve ser usada para tratar malária em pacientes com porfiria cutânea tardia; entretanto, pode ser usada em doses menores para o tratamento de manifestações desta forma de porfiria. A cloroquina inibe a CYP2D6 e interage, portanto, com uma variedade de diferentes fármacos. Ela atenua a eficácia da vacina contra a febre amarela, quando administrada simultaneamente. Ela não deve ser administrada com mefloquina, devido ao maior risco de convulsões. A cloroquina se opõe à ação dos anticonvulsivantes e aumenta o risco de arritmias ventriculares, quando administrada em conjunto com amiodarona ou halofantrina. Ao elevar os níveis plasmáticos de digoxina e ciclosporina, a cloroquina pode aumentar o risco de toxicidade por esses agentes. Pacientes que recebem tratamento continuado com altas doses, deverão ser submetidos a avaliações oftalmológicas e neurológicas a cada 3-6 meses.

QUININA E QUINIDINA

A quinina oral está aprovada pelo FDA para o tratamento da malária não complicada por *P. falciparum*. A quinidina, um estereoisômero da quinina, é mais potente e mais tóxico do que a quinina como fármaco antimalárico.

MECANISMOS DE AÇÃO ANTIMALÁRICA E RESISTÊNCIA PARASITÁRIA. A quinina age contra as formas eritrocíticas assexuadas e não possui efeito sobre as formas hepáticas dos parasitos da malária. Esse fármaco é mais tóxico e menos eficaz que a cloroquina contra os parasitos da malária suscetíveis a ambos os fármacos. Entretanto, a quinina, juntamente com seu

estereoisômero quinidina, é especialmente valiosa para o tratamento parenteral de doença grave decorrente de cepas de *P. falciparum* resistentes aos fármacos. Por causa de sua toxicidade e curta meia-vida, a quinina geralmente não é usada para quimioprevenção. O mecanismo de ação antimalárica da quinina se assemelha ao da cloroquina. A base para a resistência do *P. falciparum* à quinina é complexa. Os padrões de resistência do *P. falciparum* à quinina se correlacionam em algumas cepas com a resistência à cloroquina, ainda que em outras se correlacione mais estreitamente com a resistência à mefloquina e à halofantrina. Uma série de genes que codificam transportadores podem conferir resistência à quinina.

Ação sobre o músculo esquelético. A quinina aumenta a resposta tensora a um estímulo máximo isolado, aplicado ao músculo diretamente ou por meio dos nervos, mas também aumenta o período refratário do músculo, de modo que a resposta à estimulação tetânica diminui. A excitabilidade da região da placa terminal motora diminui, reduzindo as respostas aos estímulos nervosos repetidos e à acetilcolina. A quinina pode antagonizar as ações da fisostigmina sobre o músculo esquelético. A quinina pode também provocar desconforto respiratório alarmante e disfagia alarmantes em pacientes com miastenia grave.

ADME. A quinina é prontamente absorvida quando administrada por via oral ou intramuscular. No primeiro caso, a absorção ocorre principalmente a partir da parte superior do intestino delgado e é > 80%, mesmo em pacientes com diarreia marcante. Após uma dose oral, os níveis plasmáticos alcançam um pico máximo em 3-8 h e, após a distribuição em um volume aparente de ~ 1,5 L/kg em indivíduos saudáveis, declinam com uma meia-vida de ~ 11 h. A farmacocinética da quinina pode mudar de acordo com a gravidade da infecção malárica; o volume aparente de distribuição e a depuração sistêmica de quinina diminuem, de modo que a meia-vida média de eliminação aumenta para 18 h. Os altos níveis plasmáticos da glicoproteína ácida α_1 , que surgem na malária grave, podem impedir a toxicidade pela ligação com a quinina, reduzindo, assim, a fração livre do fármaco. As concentrações de quinina são mais baixas nos eritrócitos (33-40%) e no LCS (2-5%) do que no plasma, e o fármaco alcança prontamente os tecidos fetais. Os alcaloides da quina são extensamente metabolizados, em especial pela CYP3A4 hepática; portanto, apenas ~ 20% de uma dose administrada são excretados de forma inalterada na urina. O principal metabólito da

quinina, a 3-hidroxiquinina, retém alguma atividade antimalárica e, em pacientes com insuficiência renal, pode acumular-se e possivelmente causar toxicidade. A excreção renal da própria quinina é mais rápida quando a urina é ácida.

USOS TERAPÊUTICOS. A quinina e a quinidina têm sido historicamente considerados como tratamento de escolha para a malária por *P. falciparum* grave e resistente aos fármacos. Entretanto, o advento da terapia com artemisinina está alterando essa situação. Na doença grave, o uso imediato de quinina em doses de ataque intravenosas (ou de quinidina, onde a quinina intravenosa não está disponível, pode salvar vidas. A forma oral da medicação é, então, administrada para manter as concentrações terapêuticas, tão logo seja tolerada e mantida por 5-7 dias. Esquizonticidas sanguíneos de ação lenta, como as tetraciclins ou a clindamicina, são administrados simultaneamente para intensificar a eficácia da quinina, especialmente no tratamento de infecções por cepas de *P. falciparum* resistentes a múltiplos fármacos. O Quadro 49-2 mostra as formulações de quinina e quinidina e os esquemas específicos para seu emprego no tratamento da malária por *P. falciparum*. A faixa terapêutica para a quinina “livre” situa-se entre 0,2 e 2 mg/L. Os regimes necessários para alcançar esse objetivo podem variar conforme a idade do paciente, a gravidade da doença e a resposta do *P. falciparum* ao fármaco. Os esquemas de administração de quinidina são similares aos da administração de quinina, embora a quinidina se ligue menos às proteínas plasmáticas e tenha, em comparação com a quinina, maior volume aparente de distribuição, maior depuração sistêmica e menor meia-vida de eliminação terminal. A dose de quinidina recomendada pelos CDC é de 10 mg/kg de sal inicialmente, seguidos por 0,02 mg/kg de sal por minuto.

Cãibras noturnas nas pernas. Acredita-se que as cãibras noturnas podem ser aliviadas pela administração de quinina ao deitar em doses de 200-300 mg. O FDA emitiu uma norma determinando aos fabricantes que interrompessem a comercialização sem receita dos produtos de quinina destinados ao tratamento das cãibras noturnas, afirmando que os dados que suportam a segurança e a eficácia da quinina para esta indicação eram inadequados e que os riscos ultrapassavam os potenciais benefícios.

TOXICIDADE E EFEITOS ADVERSOS. A dose oral fatal de quinina para adultos é de ~ 2-8 g. A quinina associa-se a uma tríade de toxicidades relacionadas com a dose, que são o quinismo, a hipoglicemia e a hipotensão. Formas leves de quinismo (consistindo em tinido, surdez para as altas frequências, distúrbios visuais, cefaleia, disforia, náuseas, vômitos e hipotensão postural) ocorrem muito frequentemente e desaparecem logo após a interrupção do fármaco. A hipoglicemia é também comum e pode ser fatal se não for prontamente tratada com glicose intravenosa. A hipotensão é mais rara, mas também é séria e com mais frequência associada a infusões intravenosas excessivamente rápidas de quinina ou quinidina. O uso prolongado ou doses únicas altas também pode induzir manifestações GI, cardiovasculares e cutâneas. Os sintomas GI (náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia) resultam da ação irritante local da quinina, mas as náuseas e a êmese também têm uma base central. As manifestações cutâneas podem incluir rubor, sudorese, erupções e angiodema, em especial da face. A quinina e a quinidina, mesmo em doses terapêuticas, podem causar hiperinsulinemia e grave hipoglicemia, por seus poderosos efeitos estimulantes sobre as células β -pancreáticas.

A quinina raramente causa complicações cardiovasculares, a menos que sejam excedidas as concentrações plasmáticas terapêuticas. O prolongamento do QTc é leve e não parece ser afetado pelo tratamento simultâneo com mefloquina. A *overdose* aguda também pode causar disritmias cardíacas sérias e mesmo fatais, como parada sinusal, ritmos juncionais, bloqueio AV e taquicardia e fibrilação ventriculares. A quinidina é ainda mais cardiotoxica que a quinina. Sempre que possível, é aconselhável monitorar a função cardíaca de pacientes em uso de quinidina intravenosa.

A hemólise grave pode resultar da hipersensibilidade a estes alcaloides da quina. Mais raramente, podem ocorrer hemoglobinúria e asma por quinina. A “febre das águas negras”— uma tríade de hemólise maciça, hemoglobinemia e hemoglobinúria que conduz à anúria, à insuficiência renal e, em alguns casos, até mesmo à morte — é um raro tipo de reação de hipersensibilidade ao tratamento com quinina, que pode ocorrer durante o tratamento da malária. A quinina pode, em certas ocasiões, causar hemólise discreta, em especial nas pessoas com deficiência de G6PD. A púrpura trombocitopênica trombótica representa um efeito adverso raro, porém

significativo. Essa reação pode ocorrer até mesmo em resposta à ingestão de água tônica, que tem ~ 4% da dose terapêutica oral por cada 350 mL (“púrpura dos coquetéis”). Outros efeitos adversos raros incluem hipoprotrombinemia, leucopenia e agranulocitose.

PRECAUÇÕES CONTRAINDICAÇÕES E INTERAÇÕES. A quinina deve ser usada com considerável cautela, quando absolutamente necessária, em pacientes que manifestam hipersensibilidade. A quinina deverá ser imediatamente interrompida caso surjam evidências de hemólise. Esse fármaco deve ser evitado em pacientes com tinido ou neurite óptica. Em pacientes com disritmias cardíacas, a administração de quinina requer as mesmas precauções que as necessárias à quinidina. A quinina parece ser segura na gestação e é comumente usada para o tratamento da malária associada à gravidez. Entretanto, os níveis de glicose devem ser monitorados devido ao risco aumentado de hipoglicemia.

Os fármacos são altamente irritantes e não deve ser administrado por via subcutânea. Soluções concentradas podem causar abscessos, quando injetadas por via intramuscular, ou tromboflebite, quando infundidas por via intravenosa. Antiácidos que contenham alumínio podem retardar a absorção de quinina a partir do trato GI. A quinina e a quinidina podem retardar a absorção e elevar os níveis plasmáticos de glicosídeos cardíacos, de warfarina e de anticoagulantes relacionados. A ação da quinina nas junções neuromusculares intensifica o efeito dos agentes bloqueadores neuromusculares e antagoniza a ação dos inibidores da acetilcolinesterase. A proclorperazina pode, tal como a halofantrina, ampliar a cardiotoxicidade da quinina. A depuração renal da quinina pode ser reduzida pela cimetidina e elevada pela acidificação da urina e pela rifampicina.

MEFLOQUINA

A mefloquina é um produto do Programa de Pesquisa em Malária estabelecido pelo *Walter Reed Institute for Medical Research* (Instituto Walter Reed de Pesquisa Médica) como um medicamento seguro e eficaz contra cepas de *P. falciparum* resistentes aos fármacos.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA PARASITÁRIA. A mefloquina é um esquizonticida sanguíneo altamente eficaz. A mefloquina se associa com a hemozoína intraeritrocítica, sugerindo similaridades com o modo de ação da

cloroquina. Entretanto, o aumento do número de cópias de *pfmdr1* está associado tanto à suscetibilidade reduzida do parasito à mefloquina quanto ao aumento da entrada de soluto mediada por PfMDR1 para o interior do vacúolo digestivo dos parasitos intraeritrocíticos, sugerindo que o alvo do fármaco possa residir fora deste compartimento vacuolar. O (-)-enantiômero está associado aos efeitos adversos sobre o SNC, enquanto o (+)-enantiômero conserva a atividade antimalárica com menos efeitos colaterais. A mefloquina pode ser combinada ao artesunato para reduzir a pressão seletiva para a resistência. Essa combinação se mostrou eficaz para o tratamento da malária por *P. falciparum*, mesmo em regiões com alta prevalência de parasitos resistentes à mefloquina.

ADME. A mefloquina é administrada por via oral porque as preparações parenterais causam graves reações locais. O fármaco é rapidamente absorvido, porém com marcante variabilidade entre os indivíduos. Provavelmente, em decorrência da extensa circulação enterogástrica e êntero-hepática, os níveis plasmáticos de mefloquina elevam-se de modo bifásico, alcançando seu pico em ~ 17 h. A mefloquina apresenta uma meia-vida longa e variável, de 13-24 dias, refletindo a sua alta lipofilicidade, extensa distribuição tecidual e extensa capacidade de ligação às proteínas plasmáticas (~ 98%). A eliminação lenta de mefloquina gera a emergência de parasitos resistentes ao fármaco. A mefloquina é intensamente metabolizada no fígado pela CYP3A4; esta CYP pode ser inibida pelo cetozonazol e induzida pela rifampicina. A excreção da mefloquina se dá principalmente por via fecal; apenas ~ 10% da mefloquina aparecem inalterados na urina.

Usos terapêuticos. A mefloquina deve ser reservada para a prevenção e o tratamento da malária causada por

P. falciparum e *P. vivax* resistentes a fármacos; ela não mais é considerada como tratamento de primeira linha para a malária. O fármaco é especialmente útil como um agente quimioprolático para viajantes que passam semanas, meses ou anos em áreas onde essas infecções são endêmicas (Quadro 49-1). Em áreas onde a malária se deve a cepas de *P. falciparum* resistentes a múltiplos fármacos, a mefloquina é mais eficaz quando usada em combinação com um composto de artemisinina.

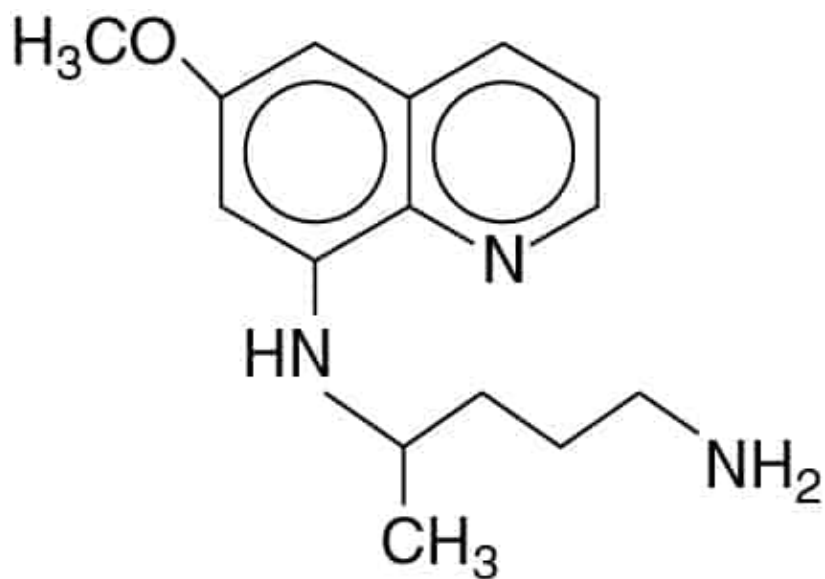
Toxicidade e efeitos adversos. A mefloquina administrada por via oral é, em geral, bem tolerada. Episódios de sonhos reais são comuns; sinais

neuropsiquiátricos e sintomas significativos podem ocorrer em 10% (ou mais) dos indivíduos que recebem doses de tratamento; eventos adversos sérios (psicose, ataques) são raros. Efeitos adversos curtos do tratamento incluem náuseas, vômitos e tonturas. A divisão da dose melhora a tolerância. A dose completa deverá ser repetida se houver ocorrência de vômitos durante a primeira hora. A toxicidade sobre o SNC após tratamento com mefloquina pode ser bastante alta, chegando a até 0,5%; os sintomas incluem convulsões, confusão ou diminuição do sensorio, psicose aguda e vertigem incapacitante. Tais sintomas são reversíveis mediante a interrupção do fármaco. Toxicidades leves a moderadas (p. ex., distúrbios do sono, disforia, cefaleia, distúrbios GI e tonturas) ocorrem mesmo em doses quimioproláticas. Os efeitos adversos manifestam-se habitualmente entre a primeira e a terceira doses e, com frequência cedem, mesmo com a continuidade do tratamento. São raros os relatos de anormalidades cardíacas, hemólise e agranulocitose.

Contraindicações e interações. Em doses muito altas, a mefloquina é teratogênica em roedores. Estudos sugeriram um maior risco de natimortalidade com o uso de mefloquina, especialmente durante o primeiro trimestre de vida. A gestação deve ser evitada por três meses após o uso de mefloquina, por causa da prolongada meia-vida deste agente. Este fármaco é contraindicado em pacientes com história de convulsões, depressão, distúrbio bipolar e outras condições neuropsiquiátricas graves, ou reações adversas a antimaláricos quinolínicos. Embora este fármaco possa ser tomado com segurança 12 h após a última dose de quinina, tomar quinina logo após o uso de mefloquina pode ser muito perigoso, pois o último fármaco é eliminado muito lentamente. O tratamento feito com ou após o uso de halofantrina, ou antes que sejam decorridos 2 meses a partir da administração prévia de mefloquina, é contraindicado. Estudos controlados sugerem que a mefloquina não compromete o desempenho de indivíduos que toleram o fármaco; no entanto, recomenda-se contra o uso de mefloquina em pacientes cujas ocupações requerem concentração focada, destreza e função cognitiva em áreas que dependem de segurança, como ocorrem com pilotos, estudos controlados sugerem que a mefloquina não prejudica o desempenho de indivíduos que toleram bem o fármaco.

PRIMAQUINA

A primaquina, em contraste com outros antimaláricos, age nos estágios teciduais exoeritrocíticos dos plasmódios no fígado, de modo a prevenir e curar a malária recorrente. Os pacientes devem passar por rastreamento para deficiência de G6PD antes que seja iniciada a terapia com esse fármaco.



PRIMAQUINA

Mecanismos de ação antimalárica e resistência parasitária. O mecanismo de ação das 8-aminoquinolinas não foi elucidado. A primaquina atua contra os estágios hepáticos primários e latentes de *Plasmodium* sp. e previne as recaídas de infecções provocadas por *P. vivax* e *P. ovale*. Esse fármaco e as outras 8-aminoquinolinas também exercem atividade gametocitocida contra o *P. falciparum* e outras espécies de *Plasmodium*. Entretanto, a primaquina é inativa contra os parasitos em seu estágio sanguíneo assexuado.

ADME. A absorção da primaquina a partir do trato GI se aproxima de 100%. A concentração plasmática alcança um nível máximo em 3 h, caindo então com uma meia-vida de eliminação variável em torno de sete horas. A primaquina é rapidamente metabolizada; apenas uma pequena fração da dose administrada é excretada como o fármaco original. É importante mencionar que a primaquina induz a CYP1A2. O principal metabólito, a carboxiprimaquina, é inativo.

Usos terapêuticos. A primaquina é usada principalmente como quimioprofilaxia terminal e cura radical das infecções por *P. vivax* e *P. ovale* (recorrentes), pela sua alta atividade contra as formas teciduais latentes (hipnozoítos) dessas espécies de *Plasmodium*. O composto é dado juntamente com um esquizonticida sanguíneo, habitualmente a cloroquina, de forma a erradicar os estágios eritrocíticos desses plasmódios e reduzir a possibilidade de emergência de resistência aos fármacos. Para a quimioprofilaxia terminal, os regimes de primaquina devem ser iniciados antes ou imediatamente após o indivíduo deixar a área endêmica (Quadro 49-1). A cura radical das malárias por *P. vivax* ou *P. ovale* pode ser obtida quando o fármaco for administrado durante um período latente assintomático da suposta infecção ou durante um ataque agudo. A administração simultânea de um fármaco esquizonticida associado à primaquina é mais eficaz na cura radical do que o tratamento sequencial. Estudos limitados demonstraram eficácia na prevenção da malária por *P. falciparum* e *P. vivax* quando a primaquina é administrada como quimioprofilaxia. Em geral, a primaquina é bem tolerada quando administrada por até um ano.

Toxicidade e efeitos adversos. A primaquina causa poucos efeitos adversos quando administrada em doses terapêuticas habituais. A primaquina pode causar desconforto abdominal leve a moderado em alguns indivíduos. A administração do fármaco junto com a refeição normalmente alivia estes sintomas. Anemia leve, cianose (metemoglobinemia) e leucocitose são menos comuns. Altas doses (60-240 mg/dia) pioram os sintomas abdominais. A metemoglobinemia pode ocorrer mesmo com doses habituais de primaquina e pode ser grave em indivíduos com deficiência congênita de NADH metemoglobina redutase. Nesses pacientes, a cloroquina e a dapsona podem sinergizar com a primaquina para produzir metemoglobinemia. Granulocitopenia e agranulocitose são complicações raras do tratamento e costumam estar associadas a *overdoses*. Outras reações adversas raras são hipertensão, arritmias e sintomas relacionados com o SNC.

Doses terapêuticas ou mais altas de primaquina podem causar hemólise aguda e anemia hemolítica em seres humanos com deficiência de G6PD. A primaquina é o protótipo de > 50 fármacos, incluindo as sulfonamidas antimaláricas, que causam hemólise em indivíduos deficientes em G6PD.

Precauções e contraindicações. A deficiência em G6PD deverá ser resolvida antes da administração de primaquina. Essa tem sido usada com cautela em

indivíduos com a forma A da deficiência de G6PD, embora os benefícios do tratamento não compensem necessariamente os riscos, mas não deve ser usada em pacientes com deficiência mais grave. Se for administrada uma dose diária > 30 mg de primaquina base (> 15 mg em pacientes potencialmente sensíveis), as contagens sanguíneas deverão ser acompanhadas cuidadosamente. Os pacientes deverão ser aconselhados a ficar atentos para uma urina de coloração escura ou avermelhada, interpretada como indicação de hemólise. A primaquina não deve ser administrada em gestantes; no tratamento de mães lactantes, deverá ser prescrita apenas quando houver certeza que seus bebês em período de amamentação apresentam níveis normais de G6PD. A primaquina é contraindicada em pacientes agudamente acometidos de doença sistêmica caracterizada por tendência à granulocitopenia (p. ex., formas ativas de artrite reumatoide e lúpus eritematoso). A primaquina não deve ser dada a pacientes que recebem outros fármacos capazes de causar hemólise ou deprimir os elementos mielóides da medula óssea.

SULFONAMIDAS E SULFONAS

As sulfonamidas e as sulfonas são esquizotomicidas sanguíneos de ação lenta e mais ativos contra *P. falciparum* do que contra *P. vivax*.

MECANISMO DE AÇÃO. As sulfonamidas são análogos do *p*-aminobenzoato que inibem competitivamente a di-hidropteroato sintase do *Plasmodium*. Esses agentes são combinados com um inibidor da di-hidrofolato redutase do parasito, de modo a intensificar sua ação antimalárica.

RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS. A resistência à sulfadoxina é conferida por diversas mutações pontuais no gene que codifica a di-hidropteroato sintase. Essas mutações de resistência à sulfadoxina, quando combinadas com mutações da di-hidrofolato redutase conferindo resistência à pirimetamina, aumentam significativamente a probabilidade de falha no tratamento sulfadoxina-pirimetamina. Estes fármacos, quando administrados de forma intermitente durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez, representam um componente rotineiro do tratamento pré-natal na África. As estratégias de tratamento preventivo intermitente também poderão beneficiar os bebês. Em geral, pode-se antecipar que, na ausência de novos

antifolatos eficazes contra cepas existentes resistentes aos fármacos, o uso desses antimaláricos como prevenção ou tratamento continuará a diminuir.

TETRACICLINAS E CLINDAMICINA

A tetraciclina e a doxiciclina, são úteis no tratamento da malária, assim como o é a clindamicina. Esses agentes são esquizonticidas sanguíneos de ação lenta que podem ser utilizados isoladamente para quimioprevenção em curto prazo, em áreas onde há malária resistente à cloroquina e à mefloquina (apenas a doxiciclina é recomendada para a quimioprevenção da malária).

Esses antibióticos agem *via* um mecanismo de morte retardado, que inibe a tradução de proteínas no plastídeo do parasito. Esse efeito sobre os parasitos da malária se manifesta como morte da progênie dos parasitos tratados com o fármaco, levando a um aparecimento lento da atividade antimalárica. O seu modo de ação relativamente lento torna estes fármacos ineficazes como agentes isolados no tratamento da malária. Os esquemas de administração das tetraciclinas e da clindamicina estão listados nos Quadros 49-1 e 49-2. Por causa dos seus efeitos adversos sobre os ossos e os dentes, as tetraciclinas não devem ser dadas a gestantes ou crianças com < 8 anos de idade.

PRINCÍPIOS E DIRETRIZES PARA QUIMIOPROFILAXIA E QUIMIOTERAPIA DA MALÁRIA

A prevenção farmacológica da malária é um desafio difícil, pois o *P. falciparum*, responsável por quase todas as mortes por malária humana, tornou-se progressivamente mais resistente aos fármacos antimaláricos disponíveis. A cloquina permanece eficaz contra a malária causada por *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, a maioria das cepas de *P. vivax* e pelas cepas de *P. falciparum* sensíveis à cloroquina encontradas em algumas áreas geográficas. Entretanto, as cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina agora representam a regra, e não a exceção, na maior parte das áreas endêmicas para malária (Figura 49-2). Existe também uma extensa superposição geográfica entre a resistência à cloroquina e a resistência à combinação pirimetamina-sulfadoxina. A malária por *P. falciparum* resistente

a múltiplos fármacos é especialmente prevalente e grave no Sudeste Asiático e na Oceania. Essas infecções podem não responder adequadamente nem mesmo à mefloquina ou à quinina. A seção seguinte traz uma visão geral da quimioprofilaxia e da quimioterapia da malária. As recomendações atuais dos CDCs para os fármacos e regimes de dosagens usados na quimioprofilaxia e tratamento da malária em indivíduos não imunes são mostrados nos Quadros 49-1 e 49-2.

É importante saber que os fármacos não devem substituir as medidas simples e baratas de prevenção da malária. Os indivíduos que visitam as áreas malarígenas devem tomar medidas apropriadas para prevenir picadas de mosquitos. Uma destas medidas é evitar a exposição a mosquitos nos crepúsculos matutinos e vespertinos, que são geralmente as ocasiões em que mais se alimentam. Outras incluem o uso de repelentes de insetos contendo pelo menos 30% de *N,N'*-dietilmetatoluamida (DEET) e dormir em quartos bem protegidos por telas, ou sob mosquiteiros de cama impregnados com inseticida à base de piretrina, como a permetrina.

QUIMIOPROFILAXIA DA MALÁRIA. Os regimes para a quimioprofilaxia da malária incluem primariamente três fármacos: *atovaquona-proguanila* e *doxiciclina*, que podem ser usados em todas as áreas, e *mefloquina*, que poderá ser empregada nas áreas de malária sensível a este fármaco. Outras opções disponíveis são a cloroquina ou a hidroxicloroquina (porém o seu uso é restrito às poucas áreas que apresentam malária sensível à cloroquina) e a primaquina (para o caso de viagens de curta duração para áreas com *P. vivax* principalmente). Em geral, a administração deve ser iniciada antes da exposição, idealmente antes que o viajante deixe o seu país de origem (Quadro 49-1).

Nas poucas áreas onde existem cepas de *P. falciparum* sensíveis à cloroquina, este fármaco ainda é adequado para a quimioprofilaxia. Em áreas em que a malária resistente à cloroquina é endêmica, a mefloquina e a atovaquona-proguanila são os regimes de escolha para a quimioprofilaxia. Para a quimioprofilaxia no caso de viagens de longa duração, a cloroquina é segura nas doses utilizadas, porém recomendam-se exames anuais da retina e existe a indicação de uma dose final limite para a quimioprofilaxia com cloroquina, devido à toxicidade ocular. A mefloquina e a doxiciclina são bem toleradas. A mefloquina é o fármaco mais bem documentado para ser

usado em caso de viagens de longa duração, pois quando bem tolerada, pode ser usada por períodos prolongados. A combinação atovaquona-proguanila tem sido acompanhada em até 20 semanas, mas provavelmente deverá ser aceitável por anos, com base na experiência de seus componentes individuais.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA MALÁRIA. O diagnóstico de malária deve ser considerado no caso de pacientes que apresentam estado febril agudo após retornar de uma região endêmica para a malária. Uma estratégia racional e organizada para o diagnóstico, a identificação do parasito e o tratamento apropriado é crucial. As orientações para o tratamento da malária nos EUA são fornecidas pelo CDC e são mostradas no Quadro 49-2 e na Figura 49-3.

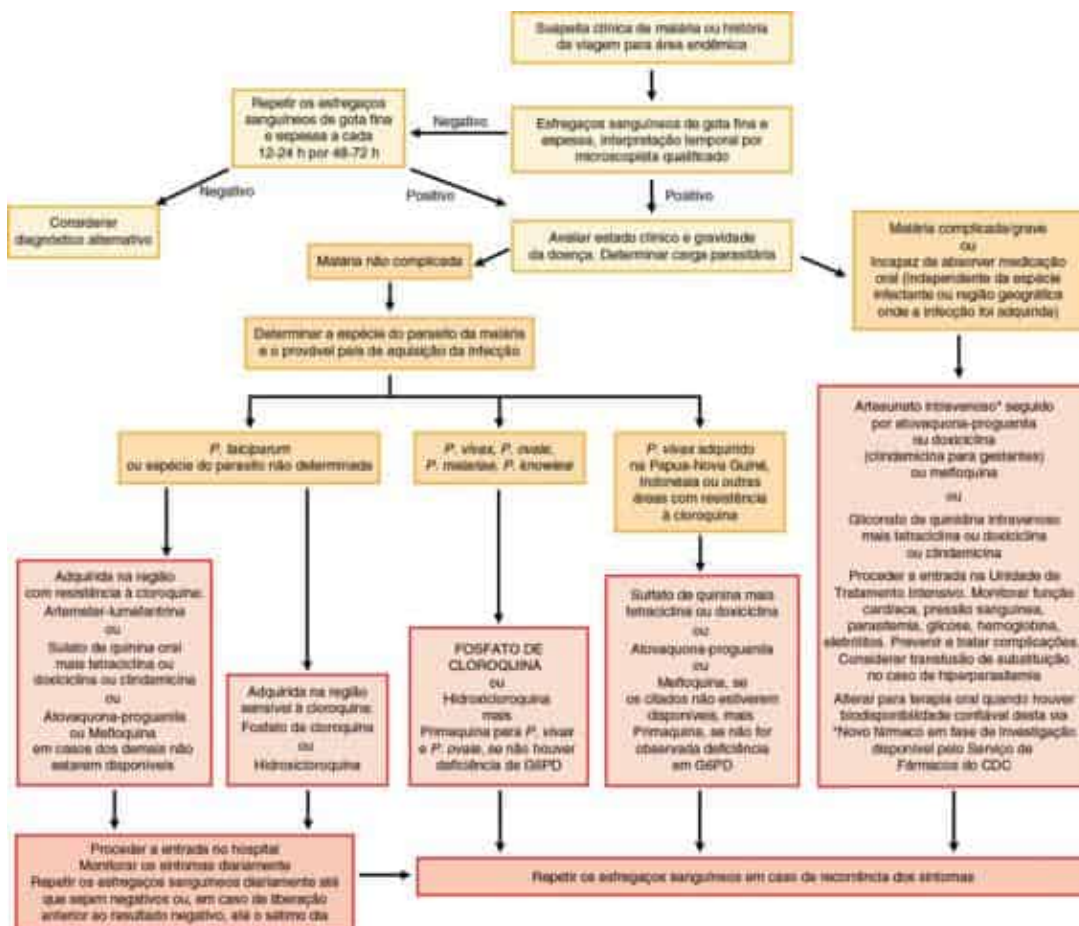


Figura 49-3 Estratégia para o tratamento da malária. Atovaquona-proguanila, mefloquina, artemeter-lumefantrina, tetraciclina e doxiciclina não são indicados durante a gravidez. A tetraciclina e a doxiciclina não são

indicadas para crianças com < 8 anos de idade. G6PG, glicose-6-fosfato desidrogenase. (Modificada de *Centers for Disease Control and Prevention*. Malária. www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/algorithm.pdf. Acesso em 14 de junho de 2013.)

Crianças e gestantes são os indivíduos mais suscetíveis à malária grave. O tratamento das crianças é geralmente o mesmo empregado para os adultos (a dose pediátrica nunca deverá exceder a dose do adulto). Entretanto, as tetraciclinas não devem ser administradas a crianças com < 8 anos de idade, exceto em uma emergência, e a combinação atovaquona-proguanila só foi aprovada, como tratamento, para crianças com peso superior a 5 kg.

QUIMIOPROFILAXIA E TRATAMENTO DURANTE A GRAVIDEZ. A quimioprofilaxia é complexa durante a gravidez, e as mulheres devem avaliar, juntamente com uma equipe médica experiente, os benefícios e os riscos das diferentes estratégias em relação à sua situação particular. A malária grave durante a gravidez deverá ser tratada com administração intravenosa de antimaláricos de acordo com as normas gerais para a malária grave, levando em consideração os fármacos que devem ser evitados durante a gravidez. Em mães lactantes, o tratamento com a maioria dos compostos é aceitável, embora a cloroquina e a hidroxicloroquina sejam os agentes preferidos. O uso de atovaquona-proguanila não é recomendado, a menos que os bebês lactentes pesem > 5 kg. E ainda, o bebê lactente deve ser examinado para se assegurar que tenha um nível normal de G6PD antes do uso de primaquina.

AUTOTRATAMENTO DA MALÁRIA PRESUMÍVEL PARA VIAJANTES. O CDC fornece as normas do viajante para o autotratamento de malária presumível (atovaquona-proguanila, conforme descrito no Quadro 49-2), no caso do tratamento profissional não estar disponível em 24 h. Nestes casos, os cuidados médicos deverão ser procurados imediatamente após o tratamento. Tais recomendações poderão sofrer alterações ao longo do tempo e em relação a localidades específicas. Consultar o Livro Amarelo do CDC ou www.cdc.gov/travel.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12ª edição.

Capítulo 50

Quimioterapia das infecções por protozoários: amebíase, giardíase, tricomoníase, leishmaniose e infecções por outros protozoários

Os seres humanos alojam uma ampla variedade de protozoários parasitos que podem ser transmitidos por insetos vetores, adquiridos diretamente de outros mamíferos que agem como reservatórios ou transmitidos de uma pessoa para outra. O sistema imune tem papel crucial na proteção das consequências patológicas das infecções por protozoários. Por essa razão, as infecções oportunistas causadas por protozoários assumem importância nos lactentes, nos indivíduos com câncer e nos que recebem transplantes, medicamentos imunossupressores ou extenso tratamento antibiótico, bem como em pessoas com infecção avançada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Como as vacinas eficazes não estão disponíveis, a quimioterapia tem sido a única forma prática tanto de tratar os indivíduos infectados quanto de reduzir a transmissão. Muitos fármacos antiprotozoários eficazes são tóxicos em doses terapêuticas, um problema exacerbado pela crescente resistência aos fármacos.

INTRODUÇÃO ÀS INFECÇÕES CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS EM HUMANOS

AMEBÍASE. A amebíase afeta ~ 10% da população mundial, comumente em indivíduos que vivem na pobreza, em condições de aglomeração e em áreas onde as condições sanitárias são precárias. Três espécies morfolologicamente idênticas, porém geneticamente distintas, de

Entamoeba (i.e., *E. histolytica*, *E. díspar* e *E. moshkovskii*) foram isoladas de pessoas infectadas, com a *E. histolytica* sendo responsável por apenas 10% das infecções humanas. Apenas a *E. histolytica* é capaz de causar doença e requer tratamento.

Os seres humanos são os únicos hospedeiros conhecidos desses protozoários, transmitidos quase que exclusivamente por via fecal-oral. Cistos de *E. histolytica* ingeridos com alimentos ou água contaminados sobrevivem ao ácido gástrico e transformam-se em *trofozoítos* que residem no intestino grosso. O desfecho da infecção por *E. histolytica* é variável. Muitos indivíduos permanecem assintomáticos, mas excretam a forma cística infecciosa, o que faz deles uma fonte de novas infecções. Em outros, os trofozoítos de *E. histolytica* penetram a mucosa do colo, o que leva à colite e diarreia sanguinolenta (disenteria amebiana). Em uma menor proporção de pacientes, os trofozoítos de *E. histolytica* atravessam a mucosa do colo, alcançam a circulação portal e deslocam-se até o fígado, onde estabelecem um abscesso hepático amebiano.

O fundamento do tratamento da amebíase é o metronidazol ou seus análogos tinidazol e ornidazol. Como o metronidazol é muito bem absorvido no intestino, níveis terapêuticos podem não ser alcançados no lúmen do colo e o fármaco se tornar menos eficaz contra os cistos. Por essa razão, os pacientes com amebíase invasiva (colite amebiana ou abscesso hepático amebiano) devem também receber um agente luminal para erradicar quaisquer trofozoítos de *E. histolytica* presentes no lúmen intestinal. Os agentes luminais são usados também para tratar indivíduos assintomáticos nos quais se descobre uma infecção por *E. histolytica*. O aminoglicosídeo não absorvível *paromomicina* e o composto 8-hidroxiquinoleínico *iodoquinol* são dois agentes luminais eficazes. O furoato de diloxanida, previamente considerado o agente luminal de escolha na amebíase, não está mais disponível nos EUA. A *nitazoxanida*, um fármaco aprovado nos EUA para o tratamento de criptosporidiose e giardíase, é também ativo contra *E. histolytica*.

GIARDÍASE. A giardíase, infecção causada pelo protozoário flagelado *Giardia intestinalis*, é prevalente em todo o mundo, sendo a infecção intestinal por protozoário mais comumente descrita nos EUA. A infecção

resulta da ingestão da forma cística do parasito, encontrada na água ou em alimentos com contaminação fecal.

A infecção por *Giardia* resulta em uma de três síndromes: um estado de portador assintomático, uma diarreia aguda autolimitada ou uma diarreia crônica. A quimioterapia com um curso de cinco dias de *metronidazol* é habitualmente bem-sucedida, embora em alguns casos o tratamento tenha de ser repetido ou prolongado. Uma dose única de *tinidazol* é provavelmente superior ao metronidazol no tratamento da giardíase. A *paromomicina* já foi usada no tratamento de gestantes, para evitar quaisquer possíveis efeitos mutagênicos dos outros fármacos. A *nitazoxanida*, a N-(nitrotiazolil) salicilamida e o tinidazol estão aprovados para tratamento de giardíase em crianças imunocompetentes menores de 12 anos de idade. A furazolidona foi descontinuada nos EUA.

TRICOMONÍASE. A tricomoníase é causada pelo protozoário flagelado *Trichomonas vaginalis*. Esse organismo habita o trato geniturinário do hospedeiro humano, em que causa vaginite nas mulheres e, incomumente, uretrite nos homens. A tricomoníase é uma doença sexualmente transmissível e tem sido associada a um risco maior de infecção pelo HIV. Apenas as formas de *trofozoíto* do *T. vaginalis* têm sido identificadas nas secreções infectadas.

O metronidazol continua sendo o fármaco de escolha para o tratamento da tricomoníase. O tinidazol, outro nitroimidazol, parece ser mais bem tolerado que o metronidazol e tem sido usado com sucesso em doses mais altas para tratar *T. vaginalis* resistente ao metronidazol.

TOXOPLASMOSE. A toxoplasmose é uma infecção zoonótica cosmopolita causada pelo *Toxoplasma gondii*. Embora os hospedeiros naturais sejam os gatos e outras espécies de felinos, já se recuperaram cistos teciduais (*bradizoítos*) de todas as espécies de mamíferos examinadas. As vias de transmissão comuns em seres humanos são as seguintes:

- Ingestão de carne mal cozida contendo cistos teciduais

- Ingestão de matéria vegetal contaminada com solo contendo *oocistos* infectantes
- Contato oral direto com fezes de gatos que eliminam *oocistos*
- Infecção fetal transplacentária com *taquizoítos* provenientes de mães com infecção aguda

A doença aguda é habitualmente autolimitada e o tratamento raramente é necessário. Indivíduos imunocomprometidos, entretanto, estão sob risco de desenvolver encefalite toxoplasmótica pela reativação dos cistos teciduais depositados no cérebro. O principal tratamento para a encefalite toxoplasmótica consiste nos antifolatos *pirimetamina* e *sulfadiazina*, administrados juntamente com *ácido folínico* (*leucovorina*). Em aproximadamente 40% dos casos o tratamento deverá ser interrompido por toxicidade, devido principalmente à sulfa; a clindamicina pode substituir a sulfadiazina sem perda da eficácia. Os regimes alternativos que combinam azitromicina, claritromicina, atovaquona ou dapsona com trimetoprima-sulfametoxazol ou com pirimetamina e ácido folínico são menos tóxicos, mas também menos efetivos. A *espiramicina*, que se concentra no tecido placentário, é usada para o tratamento da toxoplasmose aguda adquirida na gestação, com a finalidade de prevenir a transmissão para o feto. Se a infecção fetal é detectada, a combinação de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico é administrada à mãe (apenas após as primeiras 12-14 semanas de gestação) e ao recém-nascido no período pós-natal. A *espiramicina* não está disponível nos EUA.

CRÍPTOSPORIDIOSE. Os criptosporídeos são parasitos protozoários coccídeos que podem causar diarreia. O *Cryptosporidium parvum* e o recentemente denominado *C. hominis* parecem responder por quase todas as infecções em seres humanos. Os *oocistos* infecciosos presentes nas fezes podem disseminar-se por contato direto entre pessoas ou pela contaminação do suprimento de água.

Após a ingestão, o oocisto maduro é digerido, liberando *esporozoítos* que invadem as células epiteliais do hospedeiro. Na maioria dos indivíduos, a infecção é autolimitada. Entretanto, em pacientes com Aids e em outros indivíduos imunocomprometidos, a gravidade da diarreia

pode tornar necessários a hospitalização. O tratamento mais eficaz para a criptosporidiose em pacientes com Aids é a restauração da funcionamento do sistema imune pela terapia antirretroviral de alta atividade (HAART) (ver [Capítulo 59](#)). A *nitazoxanida* demonstrou atividade no tratamento da criptosporidiose em crianças imunocompetentes e é possivelmente eficaz em adultos imunocompetentes. Sua eficácia em crianças e em adultos com infecção pelo HIV e Aids não está claramente estabelecida.

TRIPANOSSOMÍASE. A tripanossomíase africana, ou “doença do sono”, é causada por subespécies do hemoflagelado *Trypanosoma brucei* transmitidos por moscas hematófagas tsé-tsé do gênero *Glossinia*. Em grande parte restrita à África Subsaariana, a infecção causa doença humana grave e também ameaça o gado (*nagana*), levando à má nutrição proteica. Em seres humanos, a infecção é fatal quando não tratada. Estima-se que 500 mil africanos sejam portadores da infecção e que mais de 50 milhões de pessoas estejam sob risco da doença.

O parasito é inteiramente extracelular e a infecção humana inicial caracteriza-se pela presença de parasitos que se replicam na corrente sanguínea ou linfa sem envolvimento do SNC (estágio 1); o estágio 2 da doença é caracterizado pelo envolvimento do SNC. Os sintomas da doença no estágio inicial incluem febre, linfadenopatia, esplenomegalia e ocasionalmente miocardite, resultantes da disseminação sistêmica dos parasitos. Há dois tipos de tripanossomíase africana: a variedade da África Oriental (rodesiana, *T. brucei rhodesiense*) produz uma forma progressiva e rapidamente fatal da doença, marcada por envolvimento precoce do SNC e por insuficiência cardíaca terminal frequente; a variedade da África Ocidental (gambiana, *T. brucei gambiense*) causa uma doença caracterizada pelo envolvimento mais tardio do SNC e por um curso mais prolongado, em que há progressão, em meses a anos, para os sintomas clássicos da doença do sono. Os sintomas neurológicos incluem confusão, má coordenação, um conjunto de sinais psiquiátricos, desarranjo do ciclo do sono e eventual progressão para o coma e morte.

O tratamento-padrão para a doença em estágio inicial é a *pentamidina* para o *T. brucei gambiense* e *suramina* para o *T. brucei rhodesiense*.

Ambos os compostos devem ser administrados por via parenteral durante períodos longos e não são eficazes na doença em estágio tardio. A fase do SNC tem sido tradicionalmente tratada com melarsoprol (disponível nos CDC), um agente altamente tóxico que causa uma encefalopatia reativa fatal em 2-10% dos pacientes tratados. Além disso, a ausência de resposta a esse agente vem resultando em um número cada vez maior de falhas de tratamento. A *eflornitina*, um inibidor da ornitina descarboxilase, uma enzima chave no metabolismo das poliaminas, oferece a única alternativa para o tratamento da doença em estágio tardio. Ela possui eficácia contra ambos os estágios, precoce e tardio, da infecção humana por *T. brucei gambiense*; entretanto, é ineficaz como monoterapia para infecções por *T. brucei rhodesiense*. É importante mencionar que a eflornitina causa significativamente menos efeitos adversos que o melarsoprol no tratamento do estágio final da tripanossomíase gambiense, sugerindo que este é o melhor fármaco disponível para o tratamento de primeira linha desta forma da doença. A terapia de combinação nifurtimox-eflornitina (NECT) permite uma exposição mais curta a este segundo fármaco com boa eficácia e uma redução de efeitos adversos.

A *tripanossomíase americana*, ou *doença de Chagas*, uma infecção zoonótica causada pelo *Trypanosoma cruzi*, afeta aproximadamente 15 milhões de pessoas desde o México até a Argentina e o Chile, com o aparecimento de 50.000 a 200.000 novas infecções a cada ano. A forma crônica da doença em adultos é uma importante causa de cardiomiopatia, megaesôfago, megacolo e morte. O que ocorre mais comumente é a transmissão dessa infecção a crianças pequenas por insetos triatomídeos hematófagos que infestam as moradias rurais pobres; a transmissão transplacentária também pode ocorrer nas áreas endêmicas. Dois fármacos nitro-heterocíclicos, o *nifurtimox*, disponível nos CDC, e o *benzonidazol*, são usados para tratar essa infecção. Ambos os agentes suprimem a parasitemia e podem curar a fase aguda da doença de Chagas em 60-80% dos casos; entretanto, ambos os fármacos são tóxicos e devem ser tomados por longos períodos.

LEISHMANIOSE. A leishmaniose é uma complexa zoonose transmitida por vetor, causada por aproximadamente 20 espécies diferentes do protozoário intramacrofágico do gênero *Leishmania*. Pequenos mamíferos e canídeos geralmente servem como reservatórios para esses patógenos, que podem ser transmitidos a seres humanos por picadas das fêmeas de flebotomos.

As principais síndromes de leishmaniose humana foram classificadas, conforme a ordem crescente de envolvimento sistêmico e de potencial gravidade clínica, nas formas *cutânea*, *mucocutânea*, *cutânea difusa* e *visceral (calazar)*. As formas cutâneas de leishmaniose são geralmente autolimitantes, ocorrendo a cura em 3-18 meses decorridos da infecção. Entretanto, essa forma da doença pode deixar cicatrizes desfigurantes. As formas mucocutânea, cutânea difusa e visceral da doença não são resolvidas sem tratamento. A leishmaniose visceral, causada por *L. donovani*, é fatal se não for tratada. O tratamento clássico de todas as espécies de *Leishmania* é o *antimônio pentavalente* (gliconato de antimônio e sódio; estibogliconato de sódio; a resistência a este composto é ampla na Índia, embora continue sendo útil em outras partes do mundo. Como alternativa, a *anfotericina B lipossômica* é um agente altamente eficaz para a leishmaniose visceral e é atualmente o fármaco de escolha para a doença resistente ao antimônio. O tratamento da leishmaniose vem passando por grandes mudanças, decorrentes do sucesso do primeiro agente ativo por via oral, a *miltefosina*. O fármaco também parece ser promissor no tratamento da doença cutânea e no tratamento de cães, que servem de importante reservatório animal da doença. A paromomicina tem sido utilizada com sucesso como um agente parenteral na doença visceral e formulações tópicas de paromomicina são eficazes contra a doença cutânea. A pentamidina também tem sido usada nos casos de doença cutânea.

OUTRAS INFECÇÕES POR PROTOZOÁRIOS. Entre as muitas infecções humanas menos comuns por protozoários, somente algumas serão enfatizadas aqui.

A **babesiose**, causada por *Babesia microcoti* ou *B. divergens*, é uma zoonose transmitida por carrapatos que lembra superficialmente a malária, pois os parasitos invadem os eritrócitos produzindo doença

febril, hemólise e hemoglobínúria. Essa infecção é habitualmente leve e autolimitada, mas pode ser grave ou mesmo fatal em indivíduos asplênicos ou gravemente imunocomprometidos. O tratamento atualmente recomendado é feito com uma combinação de *clindamicina* e *quinina* para a doença grave e a combinação de *azitromicina* e *atovaquona* para infecções brandas a moderadas.

A ***balantidíase***, causada pelo protozoário ciliado *Balantidium coli*, é uma infecção do intestino grosso que pode ser confundida com amebíase. Ao contrário da amebíase, esta infecção habitualmente responde ao tratamento com *tetraciclina*.

A ***Isospora belli***, um parasito coccídeo, causa diarreia em pacientes com Aids e responde ao tratamento com *trimetoprima-sulfametoxazol*. A *Cyclospora cayetanensis* causa diarreia autolimitada em hospedeiros normais e pode causar diarreia prolongada em indivíduos com Aids.

Os ***microsporídeos*** são parasitos fúngicos, eucariotas, unicelulares e formadores de esporos, que podem causar certo número de síndromes mórbidas, incluindo diarreia, em indivíduos imunocomprometidos. As infecções por microsporídeos foram tratadas com sucesso com *albendazol*, um inibidor da polimerização da β -tubulina ([Capítulo 51](#)). Indivíduos imunocomprometidos com microsporidiose intestinal causada por *E. bienersi* (que não responde tão bem ao albendazol) já foram tratados com sucesso com o antibiótico *fumagilina*.

FÁRMACOS ANTIPROTOZOÁRIOS

Para facilitar a referência, os diversos agentes utilizados para o tratamento das doenças causadas por protozoários não maláricos serão apresentados por ordem alfabética.

ANFOTERICINA B

A farmacologia, formulação e toxicologia da anfotericina serão apresentadas no [Capítulo 57](#).

Efeitos antiprotozoários. A anfotericina B é um agente antileishmaniótico altamente eficaz, que em estudos clínicos cura mais de 90% dos casos de

leishmaniose visceral e que se tornou o fármaco de escolha para os casos resistentes aos antimoniais. Ela é considerada um fármaco de segunda linha contra a leishmaniose cutânea ou mucosa, onde se mostrou eficiente no tratamento de pacientes imunocomprometidos. As preparações lipídicas do fármaco reduziram sua toxicidade, mas o seu custo e a dificuldade de administração permanecem como problema nas regiões endêmicas.

Mecanismo de ação. A base da ação da anfotericina B contra as leishmanias é similar ao da atividade antifúngica do fármaco ([Capítulo 57](#)). A anfotericina forma complexos com os precursores do ergosterol na membrana plasmática, dando origem a poros que permitem a entrada de íons na célula. A leishmania tem esteroides cuja composição é similar à composição dos fungos patógenos e o fármaco liga-se preferencialmente a esses esteroides, quando comparado à ligação com o colesterol do hospedeiro. Nunca se encontrou qualquer resistência significativa ao fármaco, mesmo após quase 30 anos de uso como agente antifúngico.

Usos terapêuticos. Os esquemas típicos de uma dose total de 10-20 mg/kg, administradas em doses divididas ao longo de 10-20 dias por infusão intravenosa, alcançaram taxas de cura maior de 95%. Nos EUA, o FDA recomenda a administração intravenosa de 3 mg/kg nos dias 1-5, 14 e 21 totalizando uma dose de 21 mg/kg. Dados recentes sugerem que uma única dose de 5 mg/kg seguida por um tratamento de 7-14 dias com miltefosina oral foi eficiente na cura da leishmaniose visceral e esse esquema de dosagem necessita de estudo adicional.

CLOROQUINA

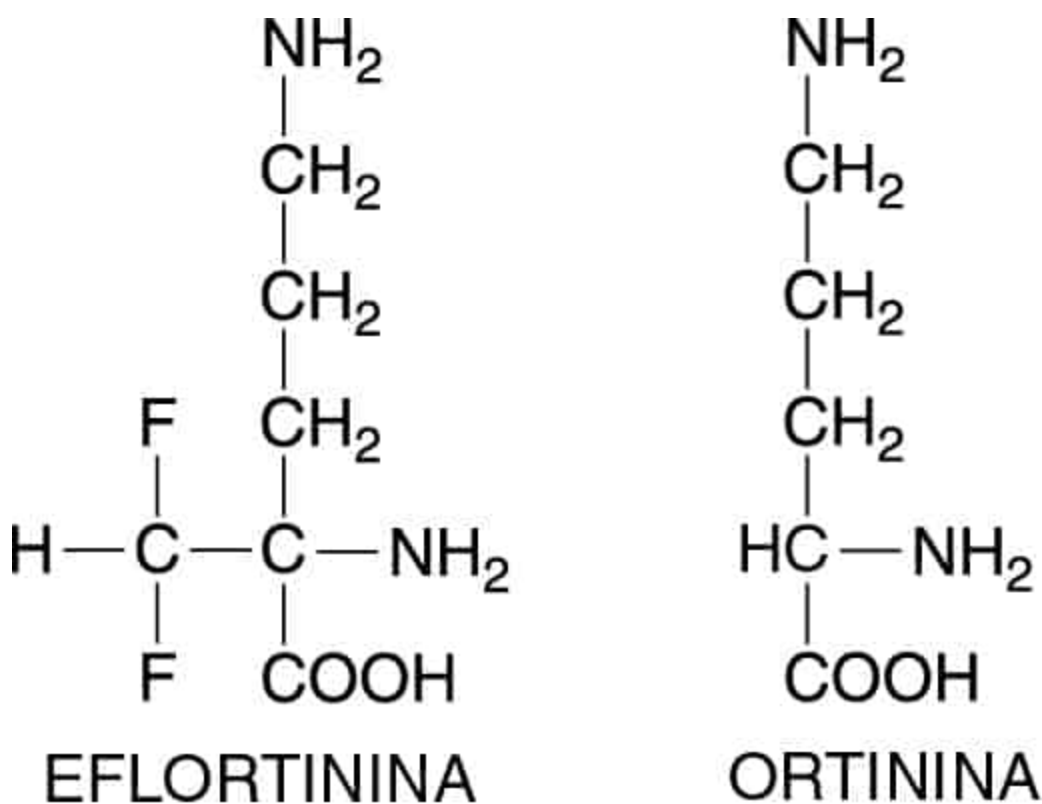
A farmacologia e toxicologia da cloroquina foram apresentadas no [Capítulo 49](#) (antimaláricos). O uso da cloroquina foi aprovado pelo FDA para a *amebíase extraintestinal*, em uma dose diária de 1 g (600 mg de base) por dois dias, seguida por 500 mg diárias por pelo menos 2-3 semanas. O tratamento é normalmente combinado com um amebicida intestinal eficaz.

FUROATO DE DILOXANIDA

O furoato de diloxanida é um derivado da dicloroacetamida. O furoato de diloxanida é um agente luminal muito eficaz no tratamento de infecções por *E. histolytica*, mas não está mais disponível nos EUA.

EFLORNITINA

A eflornitina (α -D, L difluorometilornitina, DFMO) é um inibidor catalítico irreversível (suicida) da ornitina descarboxilase, a enzima que catalisa o primeiro passo, que é também o passo limitante, na biossíntese das poliaminas (putrescina, espermidina e espermina), necessárias para a divisão e diferenciação celulares normais. Nos tripanossomas, a espermidina é também necessária para a síntese de tripanotiona, um conjugado de espermidina e glutatona que na célula parasitária substitui a glutatona em muitas de suas funções.



A eflornitina é atualmente usada para tratar a tripanossomíase africana ocidental (gambiense) causada por *T. brucei gambiense*; o fármaco é em grande parte ineficaz para a tripanossomíase africana oriental. O difícil regime de tratamento da eflornitina limita o seu uso. A eflornitina não se

encontra mais disponível para uso sistêmico nos EUA, porém está disponível para o tratamento da tripanossomíase gambiense por pedido especial dirigido ao CDC. A eflornitina é mais segura e eficaz do que o melarsoprol no estágio tardio da doença do sono gambiense e é recomendada como tratamento de primeira linha para esta doença, quando puderem ser fornecidos os cuidados adequados durante a sua administração.

Efeitos antitripanossomais. A eflornitina é um agente citostático com múltiplos efeitos bioquímicos sobre os tripanossomas, todos eles consequentes à depleção das poliaminas. As enzimas do parasito e as humanas são igualmente suscetíveis à inibição pela eflornitina; entretanto, a enzima dos mamíferos é rapidamente reciclada, enquanto a enzima do parasito é estável, sendo provável que essa diferença tenha um papel na toxicidade seletiva. As células do *T. brucei rhodesiense* são menos sensíveis à inibição pela eflornitina que as do *T. brucei gambiense*; estudos *in vitro* sugerem que as doses eficazes são 10-20 vezes maiores nas células refratárias. A base molecular para a necessidade de doses mais altas para o *T. brucei rhodesiense* é ainda mal compreendida

ADME. A eflornitina é administrada por infusão intravenosa. O fármaco não se liga às proteínas plasmáticas, porém é bem distribuído e penetra no LCS, onde se estima que sejam alcançadas concentrações de pelo menos 50 μM para eliminar os parasitos e penetrar no LCS. A depuração renal após a administração intravenosa é rápida (2 mL/minuto por kg), com mais de 80% do fármaco sendo depurado pelo rim, em grande parte de forma inalterada. Alguns estudos indicam que a suramina aumenta a captação de eflornitina para o SNC e poderia reduzir as doses necessárias dessa última.

Usos terapêuticos. A eflornitina é usada no tratamento do estágio final da tripanossomíase africana ocidental causada pelo *T. brucei gambiense*. O regime preferido para pacientes adultos foi de 100 mg/kg administrados por via intravenosa a cada 6 h, como uma infusão de 2 h durante 14 dias. Foram registradas índices de melhora superiores a 90% em pacientes de estágio tardio. Crianças (< 12 anos de idade) receberam doses mais altas

de eflornitina (150 mg/kg por via intravenosa a cada 6 h por 14 dias) com base em descobertas anteriores de que as concentrações mínimas de eflornitina, tanto no LCS quanto no sangue, foram significativamente inferiores entre as crianças, quando comparadas às observadas em adultos. O curso de tratamento da eflornitina foi reduzido para 7 dias em combinação com nifurtimox. Tal protocolo de combinação, NECT, usa um curso reduzido de eflornitina com nifurtimox oral com a seguinte dose: 400 mg/kg por dia por via intravenosa, com uma infusão de 2 h a cada 12 h durante sete dias mais nifurtimox (por via oral a 15 mg/kg/dia, divididas em três doses [a cada 8 h]) durante 10 dias. A eflornitina é menos bem-sucedida para o tratamento de pacientes aidéticos com tripanossomíase da África Ocidental, provavelmente porque as defesas do hospedeiros desempenham um papel crítico na depuração do *T. brucei gambiense* tratado com fármacos da corrente sanguínea.

Toxicidade e efeitos adversos. A eflornitina causa reações adversas geralmente reversíveis com a retirada do medicamento. A dor abdominal, tanto branda quanto moderada e a dor de cabeça foram as queixas predominantes, seguidas por reações nos locais da injeção. Infecções teciduais e pneumonia também foram observadas. As mais graves reações registradas incluíram picos de febre (6%), convulsões (4%) e diarreia (2%). A taxa de fatalidade da eflornitina (~ 1,2%) é significativamente inferior a do melarsoprol (4,9%) e a eflornitina total é superior ao melarsoprol no que diz respeito à segurança e à eficácia. Após tratamento prolongado com doses orais, pode ocorrer surdez reversível. As doses terapêuticas de eflornitina são grandes e requerem a coadministração de quantidades substanciais de líquido intravenoso. Esse fato leva a limitações práticas em regiões remotas e pode causar sobrecarga hídrica em pacientes suscetíveis.

FUMAGILINA

A fumagilina é um macrolídeo poliênico acíclico. A fumagilina e seu análogo sintético TNP-470 são tóxicos para os microsporídeos.

A fumagilina é empregada para tratar a ceratoconjuntivite causada por *E. hellem* em doses de 3-10 mg/mL em uma suspensão salina balanceada. Para o tratamento da microsporidiose intestinal causada por

E. bieneusi, a fumagilina foi usada na dose de 20 mg VO 3 vezes/dia durante duas semanas. Os efeitos adversos da fumagilina podem incluir cólicas abdominais, náuseas, vômitos e diarreia. Também foram descritas trombocitopenia e neutropenia reversíveis. A fumagilina não foi aprovada para tratamento sistêmico de infecções por microsporídeos nos EUA.

Tanto a fumagilina quanto o seu análogo sintético TNP-470 são tóxicos para microsporídeos, e a fumagilina é amplamente usada para tratar a infecção pelo microsporídeo *Nosema apis*, um patógeno de abelhas melíferas. A fumagilina e o TNP-470 também inibem a angiogênese e suprimem o crescimento tumoral, e o TNP-470 está sendo submetido a ensaios clínicos como um agente anticâncer ([Capítulo 61](#)). O alvo para a atividade antitumoral dos fármacos foi identificado como sendo a metionina-aminopeptidase-2 humana (Met AP2) e no genoma do microsporídeo parasito *E. cuniculi* há um gene que codifica a metionina-aminopeptidase-2.

8-HIDROXIQUINOLEÍNAS

As 8-hidroxiquinoleínas halogenadas iodoquinol (diiodidroxiquina) e clioquinol (iodocloridroxiquina) já foram usadas como agentes luminais para eliminar a colonização intestinal por *E. histolytica*.

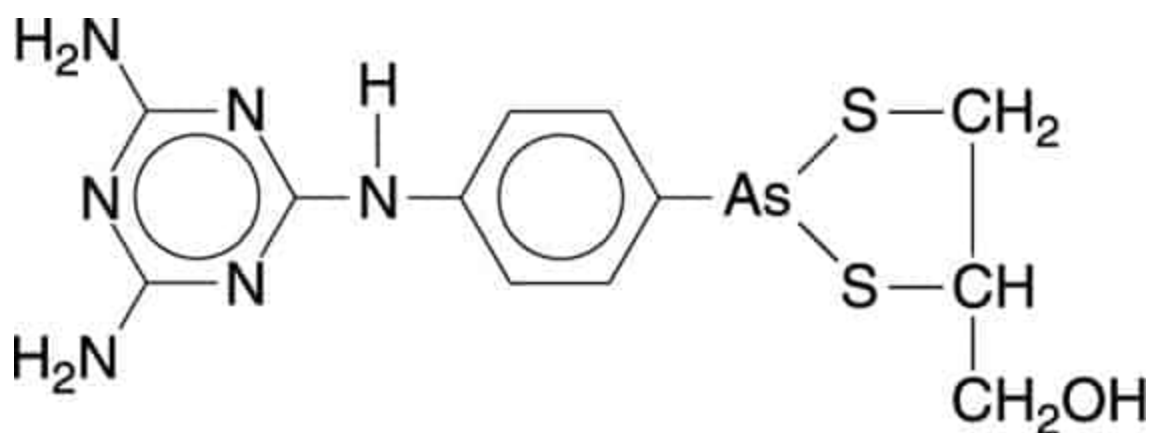
O iodoquinol é o mais seguro dos dois agentes e o único disponível para uso oral nos EUA. Quando usados em doses apropriadas (nunca excedendo 2 g/dia e nunca por mais de 20 dias em adultos), os efeitos adversos são raros. Entretanto, o uso desses fármacos associa-se a riscos substanciais, especialmente, quando feito por longos períodos em doses maiores que 2 g/dia. A reação tóxica mais importante, atribuída principalmente ao clioquinol, é a neuropatia mielóptica subaguda. A neuropatia periférica é uma manifestação menos grave de neurotoxicidade devida a esses fármacos. A administração de iodoquinol em altas doses a crianças com diarreia crônica associou-se a atrofia óptica e cegueira permanente.

Em razão do seu perfil superior no que diz respeito aos eventos adversos, a paromomicina é preferida por muitas autoridades como

agente luminal no tratamento da amebíase; entretanto, o iodoquinol é uma alternativa razoável. O iodoquinol é usado em combinação com o metronidazol no tratamento de indivíduos com colite amebiana ou abscesso hepático amebiano, mas pode ser usado como um agente isolado em indivíduos assintomáticos nos quais se descobre uma infecção por *E. histolytica*. Para adultos, a dose recomendada de iodoquinol é de 650 mg VO 3 vezes/dia, durante 20 dias, ao passo que crianças recebem 10 mg/kg de peso corporal, por via oral 3 vezes/dia (sem exceder 1,95 g/dia) durante 20 dias.

MELARSOPROL

A despeito de causar uma encefalopatia frequentemente fatal em 2-10% dos pacientes, o melarsoprol continuou sendo o único fármaco para o tratamento dos estágios tardios (SNC) da tripanossomíase africana oriental causada pelo *T. brucei rhodesiense*. Embora o melarsoprol também seja eficiente contra o estágio final da tripanossomíase africana ocidental causada pelo *T. brucei gambiense*, a efortitina se tornou o tratamento de primeira linha para esta doença. A continuidade do uso do melarsoprol em condições de campo é um indicativo da escassez de tratamentos alternativos para o estágio final da doença do sono.



MELARSOPROL

O melarsoprol é fornecido em uma solução de propilenoglicol a 3,6% (p/v) para administração intravenosa. Nos EUA, está disponível apenas junto ao CDC.

Mecanismo de ação; Efeitos antiprotozoários. O melarsoprol é metabolizado à sua forma ativa, o óxido de melarsen. Os arsenóxicos reagem ávida e reversivelmente com os grupos sulfidrila vizinhos, O melarsoprol reage com a tripanotiona, o aduto de espermidina – glutatona que substitui, nesses parasitos, a glutatona. A ligação do melarsoprol com a tripanotiona resulta na formação de um aduto de óxido de melarsen, que inibe a tripanotiona redutase. Supõe-se que o sequestro da tripanotiona e a inibição da tripanotiona redutase tenham ambas consequências letais sobre a célula; entretanto, ainda não há evidências deste mecanismo de ação. O número de falhas de tratamento decorrentes do aumento da resistência dos tripanossomas ao melarsoprol cresceu muito nos últimos anos e algumas das cepas resistentes são uma ordem de grandeza menos suscetíveis à ação do fármaco. A resistência ao melarsoprol envolve provavelmente defeitos de transporte. O transportador de adenina-adenosina, denominado *transportador P2*, representa um exemplo. Ele atua não só sobre o melarsoprol, mas também sobre a pentamidina e o diminazeno; foram observadas mutações pontuais desse transportador em isolados resistentes ao melarsoprol. Outro transportador, o HAPT1, foi identificado, e a perda de ambos os transportadores P2 e HAPT levou a uma resistência cruzada de alto nível a ambos os fármacos, melarsen e pentamidina.

ADME. O melarsoprol é sempre administrado por via intravenosa, O melarsoprol é um pró-fármaco rapidamente metabolizado ($t_{1/2} = 30$ min) a óxido de melarsen, sua forma ativa. Uma quantidade pequena, porém significativa sob o ponto de vista terapêutico, penetra no LCS e tem efeito letal sobre os tripanossomas que infectam o SNC. O composto é rapidamente excretado e 70-80% do arsênico aparece nas fezes.

Usos terapêuticos. O melarsoprol é o único fármaco eficaz disponível para o tratamento do estágio meningoencefalítico tardio da tripanossomíase africana oriental (rodesiana), que é 100% fatal quando não tratada. O fármaco também é eficaz no estágio hemolinfático precoce dessas infecções, mas, em razão de sua toxicidade, é reservado para o tratamento das infecções em estágio tardio. Os pacientes infectados por *T. brucei rhodesiense* que recaem após um curso de melarsoprol habitualmente respondem a um segundo tratamento com o fármaco. Em contraste, os

pacientes infectados com *T. brucei gambiense* que não se curam com melarsoprol raramente se beneficiam com a repetição do tratamento com este fármaco. Esses pacientes frequentemente respondem bem à eflornitina.

Para o *T. brucei gambiense*, uma terapia de 10 dias contínuos de 2,2 mg/kg/dia equivale ao tratamento mais longo e é atualmente recomendada. está passando atualmente pelos testes clínicos. Para o *T. brucei rhodesiense*, o CDC recomenda três séries de três doses diárias, com um período de sete dias de descanso entre as séries. A primeira série fornece 1,8, 2,7 e 3,6 mg/kg nos dias 1, 2 e 3, respectivamente. As séries subsequentes são de 3,6 mg/kg diárias. A encefalopatia se desenvolve mais frequentemente em pacientes com *T. brucei rhodesiense*, quando comparada com o *T. brucei gambiense*. A administração concorrente de prednisolona é frequentemente empregada ao longo do tratamento

Toxicidade e efeitos adversos. O tratamento com melarsoprol é associado à toxicidade e morbidade significativas. Uma reação febril ocorre normalmente logo após a injeção do fármaco, especialmente em caso de parasitemia alta. As complicações mais sérias envolvem o sistema nervoso. Uma encefalopatia reativa ocorre em ~ 5-10% dos pacientes, levando metade destes ao óbito. A causa é desconhecida, porém a encefalopatia, quando ocorre, se desenvolve tipicamente de 9-11 dias após o início do tratamento. A neuropatia periférica, observada em ~ 10% dos pacientes que recebem melarsoprol. É comum a ocorrência de hipertensão e lesão miocárdica, embora o choque seja raro. Frequentemente, ocorre albuminúria e o surgimento de evidências de distúrbios hepáticos ou renais torna ocasionalmente necessária a modificação do tratamento. Vômitos e cólicas abdominais também são comuns, mas sua incidência pode ser reduzida injetando-se o melarsoprol lentamente em um paciente supino e em jejum.

Precauções e contraindicações. O melarsoprol deve ser administrado apenas em pacientes sob supervisão hospitalar. O início do tratamento durante um episódio febril já se associou a uma incidência maior de encefalopatia reativa. A administração de melarsoprol a pacientes com hanseníase

pode precipitar o eritema nodoso. O uso do fármaco é contraindicado durante epidemias de influenza. Reações hemolíticas graves já foram descritas em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. O fármaco pode ser usado durante a gestação.

METRONIDAZOL

O metronidazol e os nitroimidazóis relacionados são ativos *in vitro* contra uma ampla variedade de organismos anaeróbios, sejam eles protozoários parasitos ou bactérias. O metronidazol é clinicamente eficaz na tricomoniase, na amebíase e na giardíase, e também em uma variedade de infecções causadas por bactérias obrigatoriamente anaeróbias, incluindo *Bacteroides*, *Clostridium*, e bactérias microaerófilas como *Helicobacter* e *Campylobacter* spp. O metronidazol exibe atividade antibacteriana contra todos os cocos anaeróbios, contra os bacilos gram-negativos anaeróbios, incluindo *Bacteroides* spp., e contra os bacilos gram-positivos anaeróbios formadores de esporos. Os bacilos gram-positivos que não formam esporos são frequentemente resistentes, bem como as bactérias aeróbias e anaeróbias facultativas.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. O metronidazol é um pró-fármaco que requer ativação redutiva do grupo nitro pelos organismos suscetíveis. Diferentemente de seus congêneres aeróbios, patógenos anaeróbios e microaerófilos (p. ex., os protozoários amitocondriados *T. vaginalis*, *E. histolytica* e *G. lamblia* e várias bactérias anaeróbias) possuem componentes envolvidos no transporte de elétrons com potencial redox suficientemente negativo para doar elétrons ao metronidazol. A transferência de um único elétron dá origem a um nitrorradical aniônico altamente reativo, que destrói os organismos suscetíveis mediante a ação do radical sobre o DNA. O metronidazol sofre regeneração catalítica; a perda do elétron pelo metabólito ativo recompõe o composto original. Níveis crescentes de O₂ inibem a citotoxicidade induzida pelo metronidazol porque o O₂ compete com o metronidazol pelos elétrons gerados pelo metabolismo energético. Assim, o O₂ pode não só diminuir a ativação redutiva do metronidazol como aumentar a regeneração do fármaco ativado. Organismos

anaeróbios ou microaerófilos suscetíveis ao metronidazol derivam a sua energia da fermentação oxidativa de cetoácidos como o piruvato. A descarboxilação do piruvato, catalisada pela piruvato:ferredoxina oxidorreductase (PFOR), produz elétrons que reduzem a ferredoxina, que, por sua vez, doa de modo catalítico seus elétrons aos aceptores biológicos de elétrons ou para o metronidazol.

A resistência clínica ao metronidazol por parte de *T. vaginalis*, *G. lamblia* e de uma variedade de bactérias anaeróbias e microaerófilas está bem documentada. A resistência correlaciona-se ao comprometimento da capacidade de remover o oxigênio, o que dá origem a concentrações locais mais altas de O₂, menor ativação do metronidazol e inútil regeneração do fármaco ativado. Outras cepas resistentes apresentam menores níveis de PFOR e de ferredoxina, provavelmente explicando porque tais cepas ainda respondem a doses mais altas de metronidazol. No caso do *Bacteroides* spp., a resistência ao metronidazol associa-se à família dos genes de resistência ao nitroimidazol (*nim*), que podem ser codificados em cromossomos ou em episomos. Os genes *nim* parecem codificar uma nitroimidazol redutase capaz de converter um 5-nitroimidazol em um 5-aminoimidazol, fazendo cessar assim a formação do grupo nitroso reativo responsável pela destruição microbiana.

ADME. Há preparações de metronidazol disponíveis para administração oral, intravenosa, intravaginal e tópica. O fármaco é em geral completa e prontamente absorvido após a ingestão oral e seu volume de distribuição se aproxima do observado para a água corporal total; menos de 20% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas. Uma relação linear entre a posologia e a concentração plasmática aplica-se a doses entre 200-2.000 mg. Doses repetidas a cada 6-8 h resultam em algum acúmulo do fármaco. A meia-vida plasmática do metronidazol é de aproximadamente 8 h,. Com exceção da placenta, o metronidazol penetra bem nos tecidos e líquidos corporais, incluindo as secreções vaginais, o líquido seminal, a saliva, o leite materno e o LCS. Após uma dose oral, > 75% do metronidazol marcado são eliminados na urina, em grande parte como metabólitos formados pelo fígado a partir da oxidação das cadeias laterais do fármaco, um hidroxiderivado e um ácido; apenas 10% se recuperam como fármaco inalterado. Dois

principais metabólitos são originados. O hidroximetabólito tem meia-vida mais longa (~ 12 h) e apresenta ~ 50% da atividade antitricomonas exibida pelo metronidazol. Também se observa a formação de glicuronídeos. Pequenas quantidades de metabólitos reduzidos são formados pela microbiota do intestino. A urina de alguns pacientes pode adquirir cor vermelho-acastanhada pela presença de pigmentos não identificados, derivados do fármaco. O metabolismo oxidativo do metronidazol é induzido pelo fenobarbital, prednisona, rifampicina e possivelmente pelo etanol e é inibido pela cimetidina.

USOS TERAPÊUTICOS. O metronidazol cura infecções genitais por *T. vaginalis* em mais de 90% dos casos, tanto em homens como em mulheres. O regime preferido de tratamento é 2 g de metronidazol em dose única oral para homens e mulheres. O tinidazol, que possui uma meia-vida mais longa do que o metronidazol, também é utilizado em dose única de 2 g e parece fornecer respostas equivalentes ou melhores do que este último. Quando, em razão de infecções não curadas ou recorrentes, há necessidade de cursos repetidos ou de doses mais altas do fármaco, recomenda-se que se estabeleçam intervalos de 4-6 semanas entre os cursos. Em tais casos, contagens leucocitárias devem ser feitas antes, durante e após cada curso de tratamento. As falhas de tratamento decorrentes da presença de cepas de *T. vaginalis* resistentes ao metronidazol estão tornando-se cada vez mais comuns. A maior parte desses casos pode ser tratada com sucesso administrando-se uma segunda dose de 2 g ao paciente e ao seu parceiro sexual. Além do tratamento oral, o uso de um gel tópico contendo 0,75% de metronidazol, ou de um supositório vaginal de 500-1.000 mg, aumenta a concentração local do fármaco e pode ser benéfico em casos refratários.

O metronidazol é o agente de escolha no tratamento de todas as formas sintomáticas de amebíase, incluindo a colite amebiana e o abscesso hepático amebiano. A dose recomendada é de 500-750 mg de metronidazol tomados por via oral 3 vezes/dia durante 7-10 dias ou, para crianças, 35-50 mg/kg/dia, divididas em três doses por 7-10 dias. Cursos curtos (dose oral única diária de 2,4 g durante 2 dias) de metronidazol ou tinidazol já foram bem-sucedidos no tratamento do abscesso amebiano do fígado. A *E. histolytica* persiste na maior parte dos pacientes que se

recupera de uma amebíase aguda após tratamento com metronidazol, de modo que recomenda-se que todos os indivíduos sejam também tratados com um amebicida luminal. Embora eficaz para a terapia da giardíase, o metronidazol ainda precisa ser aprovado para tratamento da giardíase nos EUA. Entretanto, o tinidazol está aprovado para o tratamento da giardíase como dose única de 2g e é apropriado como terapia de primeira linha.

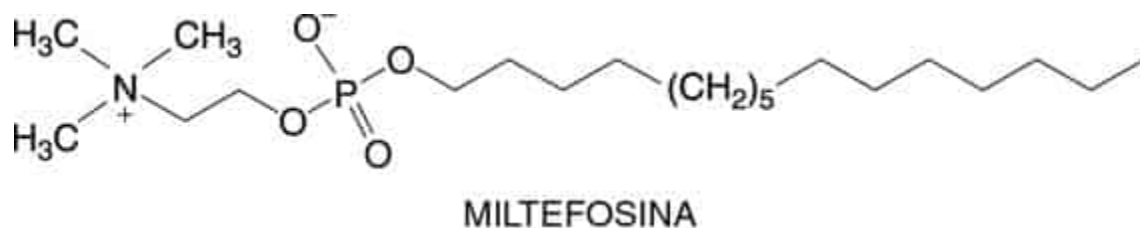
O metronidazol é um fármaco relativamente barato e altamente versátil, dotado de eficácia clínica contra um amplo espectro de bactérias anaeróbias e microaerófilas. É usado para o tratamento de infecções sérias decorrentes de bactérias anaeróbias suscetíveis, incluindo *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium* e *Helicobacter*. Também é dado em combinação com outros agentes antimicrobianos para tratar infecções polimicrobianas com bactérias aeróbias e anaeróbias. O metronidazol alcança níveis clinicamente eficazes nos ossos, articulações e SNC. Pode ser administrado por via intravenosa quando a administração oral não é possível. O metronidazol é usado para compor o esquema de profilaxia para a cirurgia colorretal e é empregado como um agente isolado para tratar a vaginose bacteriana. É usado em combinação com outros antibióticos e com um inibidor da bomba de prótons em regimes destinados ao tratamento da infecção por *H. pylori* ([Capítulo 45](#)). O metronidazol é usado como o tratamento primário da infecção por *Clostridium difficile*, a principal causa de colite pseudomembranosa. O metronidazol também é usado no tratamento de pacientes com doença de Crohn com fístulas perianais e pode ajudar a controlar a doença de Crohn do colo.

Toxicidade, contraindicações e interações medicamentosas. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, náuseas, boca seca e um gosto metálico na boca. Vômitos, diarreia e desconforto abdominal são experimentados ocasionalmente. Tonturas, vertigem e, muito raramente, encefalopatia, convulsões, falta de coordenação e ataxia são efeitos neurotóxicos que indicam a interrupção do metronidazol. O fármaco também deve ser interrompido se ocorrerem dormências ou parestesias das extremidades. A reversão das neuropatias sensoriais graves pode ser lenta ou

incompleta. Urticária, rubores e prurido são indicativos de sensibilidade ao fármaco e podem tornar necessária sua interrupção. O metronidazol é uma rara causa de síndrome de Stevens-Johnson, que deverá ser mais comum em indivíduos que recebem altas doses de metronidazol e tratamento concorrente com o anti-helmíntico mebendazol. Disúria, cistite e uma sensação de pressão pélvica foram descritas. O efeito do metronidazol é bem documentado e similar ao do dissulfiram, e alguns pacientes experimentam desconforto abdominal, vômitos, rubores e cefaleia, em caso de uso de bebidas alcoólicas durante ou após três dias decorridos do tratamento com esse fármaco. O metronidazol não deve ser tomado juntamente com dissulfiram ou com qualquer fármaco similar a este, pois podem ocorrer estados confusionais e psicóticos. O metronidazol deve ser usado com cautela em pacientes com doença ativa do SNC, pela sua potencial neurotoxicidade. O fármaco também pode precipitar sinais de toxicidade determinada por lítio sobre o SNC em pacientes que recebem altas doses do metal. O metronidazol pode prolongar o tempo de protrombina em pacientes sob tratamento com anticoagulantes do tipo da varfarina. As doses de metronidazol devem ser reduzidas em pacientes com doença hepática grave. O seu uso durante o primeiro trimestre geralmente não é aconselhado.

MILTEFOSINA

A miltefosina é um análogo da alquilfosfocolina (APC) originalmente desenvolvida como um agente anticâncer. Ela é altamente curativa contra a leishmaniose visceral nos ensaios conduzidos até hoje e parece ser eficaz contra a forma cutânea da doença. Sua principal desvantagem é a teratogenicidade; conseqüentemente, não deve ser utilizado em mulheres grávidas.



Efeitos antiprotozoários. A miltefosina é o primeiro tratamento oral para a leishmaniose. Ela representa um tratamento seguro e eficaz para a leishmaniose visceral e foi demonstrada uma eficácia > 90% contra algumas espécies de leishmaniose cutânea. O mecanismo de ação da miltefosina não está ainda elucidado. Estudos em *Leishmania* sugerem que o fármaco pode alterar o metabolismo éter-lipídico, a sinalização celular ou a biossíntese da âncora de glicosilfosfatidilinositol. Mutações em uma ATPase do tipo P, pertencente à subfamília da aminofosfolipídeo translocase, aparentemente reduz a sua captação e confere resistência ao fármaco.

ADME. A miltefosina é bem absorvida por via oral e distribui-se por todo o corpo humano. Não existem dados de farmacocinética detalhados, com exceção de que a miltefosina apresenta uma longa meia-vida (1-4 semanas). As concentrações plasmáticas são proporcionais à dose.

Usos terapêuticos. A miltefosina oral é registrada na Índia para emprego no tratamento da leishmaniose visceral: para adultos > 25 kg, 100 mg diárias divididas em duas doses e para adultos com < 25 kg, 50 mg/dia em uma dose por 28 dias; para crianças, 2,5 mg/kg/dia divididos em duas doses. Nos EUA, a dose recomendada tanto para doença visceral como doença cutânea é 2,5 mg/kg/dia (dose máxima de 150 mg/dia) durante 28 dias, administrados em duas doses divididas. O composto não pode ser administrado por via intravenosa, pois apresenta atividade hemolítica.

Toxicidade e efeitos adversos. Vômitos e diarreia já foram descritos como efeitos adversos frequentes em até 60% dos pacientes. Elevações dos níveis séricos de transaminases hepáticas e creatinina também já foram descritos. Estes efeitos são tipicamente brandos e reversíveis. Devido ao seu potencial teratogênico, a miltefosina é contraindicada para mulheres grávidas.

NIFURTIMOX E BENZONIDAZOL

Nifurtimox e benzonidazol são utilizados para tratar a tripanossomíase americana causada por *T. cruzi*. O nifurtimox, um análogo do nitrofurano

e o benzonidazol, um análogo nitroimidazólico, podem ser obtidos nos EUA junto ao CDC.

Efeitos antiprotozoários e mecanismos de ação. O nifurtimox e o benzonidazol são igualmente tripanocidas contra formas tripomastigotas e amastigotas de *T. cruzi*. O nifurtimox também apresenta atividade contra *T. brucei* e pode ser curativo em ambos os estágios, precoce e tardio, da doença (ver discussão anterior sobre a terapia de combinação nifurtimox-eflornitina). Os efeitos tripanocidas do nifurtimox e do benzonidazol derivam de sua ativação por uma nitrorredutase mitocondrial dependente de NADH, levando à geração intracelular de radicais nitroaniônicos, que são tidos como responsáveis pelos efeitos tripanocidas. Os radicais nitroaniônicos gerados estabelecem ligações covalentes com macromoléculas, levando a lesões celulares que incluem a peroxidação dos lipídeos, lesão da membrana, inativação enzimática e lesão do DNA.

ADME. O nifurtimox é bem absorvido após a administração oral, sendo observado o pico de seus níveis plasmáticos após ~ 3,5 h. Menos de 0,5% da dose é excretada na urina. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 3 h. Observam-se altas concentrações de vários metabólitos não identificados e o nifurtimox sofre claramente uma rápida biotransformação, provavelmente por meio de um efeito de primeira passagem pré-sistêmico. Não se sabe se os metabólitos têm qualquer atividade tripanocida.

Usos terapêuticos. O nifurtimox e o benzonidazol são empregados no tratamento da tripanossomíase americana (doença de Chagas), causada pelo *T. cruzi*. Por questões de toxicidade, o benzonidazol é o tratamento preferido. Ambos os fármacos reduzem notavelmente a parasitemia, a gravidade e a letalidade da doença de Chagas aguda, obtendo curas parasitológicas em 80% desses casos. Na forma crônica da doença, as curas parasitológicas são ainda possíveis em até 50% dos pacientes, embora o fármaco seja menos eficaz do que no estágio agudo. A resposta clínica da doença aguda ao tratamento farmacológico varia com a região geográfica; as cepas do parasito presentes na Argentina, no sul do Brasil, Chile e Venezuela parecem ser mais suscetíveis do que as encontradas na região central do Brasil. As recomendações atuais são

para que os pacientes menos de 50 anos de idade com doença de fase aguda ou de fase crônica recente, sem miocardiopatia avançada, deverão ser tratados. Em pacientes com > 50 anos de idade, o tratamento é opcional devido à menor tolerabilidade. A terapia é fortemente recomendada para pacientes que receberão tratamento imunossupressor ou que são HIV positivos. O tratamento com nifurtimox ou benzonidazol deverá ter início prontamente após a exposição ao risco de infecção por *T. cruzi* em acidentes de laboratório ou por transfusões sanguíneas.

Ambos os fármacos são administrados por via oral. Para o nifurtimox, os adultos (> 17 anos de idade) com infecção aguda devem receber 8-10 mg/kg/dia, fracionados em 3-4 doses durante 90-120 dias; crianças de 1-10 anos de idade devem receber 15-20 mg/kg/dia, fracionados em 3-4 doses durante 90 dias; para indivíduos entre 11-16 anos de idade, a dose diária é de 12,5-15 mg/kg, administrados de acordo com o mesmo esquema. Quanto ao benzonidazol, o tratamento recomendado para adultos (> 13 anos) é de 5-7 mg/kg/dia, fracionados em duas doses durante 60 dias, com as crianças de até 12 anos recebendo 10 mg/kg/dia. Em casos de irritação gástrica e perda ponderal durante o tratamento, a dose deve ser reduzida. A ingestão de álcool deve ser evitada. O nifurtimox é utilizado em combinação com a eflornitina no tratamento do estágio tardio da doença do sono causada por *T. b. gambiense*.

Toxicidade e efeitos adversos. Os efeitos adversos são comuns e variam desde reações de hipersensibilidade (p. ex., dermatite, febre, icterícia, infiltrados pulmonares e anafilaxia) a complicações dependentes da dose e da idade relacionadas principalmente ao trato GI e aos sistemas nervosos periférico e central. Náuseas e vômitos são comuns, bem como mialgias e fraqueza. A neuropatia periférica e os sintomas GI são especialmente comuns após tratamentos prolongados; esta última complicação pode levar à perda de peso e impedir a continuidade do tratamento. Por causa da gravidade da doença de Chagas e da falta de medicamentos melhores, há poucas contraindicações absolutas ao uso desses fármacos.

NITAZOXANIDA

A *nitazoxanida* (N-[nitrothiazolil] salicilamida) é um agente antiparasitário oral de amplo espectro sintetizado ([Capítulo 51](#)). A nitazoxanida recebeu aprovação do FDA para o tratamento da criptosporidiose e da giardíase em crianças.

Efeitos antimicrobianos. A nitazoxanida e seu metabólito ativo, a tizoxanida (desacetilnitazoxanida) inibem o crescimento de esporozoítos e oocistos de *C. parvum* e de trofozoítos de *G. intestinalis*, *E. histolytica* e *T. vaginalis*, *in vitro*. A nitazoxanida também demonstrou atividade contra os helmintos intestinais.

Mecanismo de ação. A nitazoxanida interfere na reação de transferência de elétrons dependente da enzima PFOR, essencial ao metabolismo anaeróbico em protozoários e espécies bacterianas.

ADME. Após administração oral, a nitazoxanida é rapidamente hidrolisada ao seu metabólito ativo tizoxanida, que sofre conjugação ao glicuronídeo de tizoxanida. A biodisponibilidade após uma dose oral é excelente e as concentrações plasmáticas máximas dos metabólitos são detectadas em 1-4 h após a administração. A tizoxanida se encontra ligada às proteínas do plasma em > 99,9% de sua concentração. A tizoxanida é excretada na urina, bile e fezes; o glicuronídeo de tizoxanida é excretado na urina e na bile.

Usos terapêuticos. Nos EUA, a nitazoxanida está aprovada para o tratamento de infecção por *G. intestinalis* (eficácia terapêutica de 85-90% para resposta clínica) e para o tratamento da diarreia causada por criptosporidia (eficácia terapêutica de 56-88% para resposta clínica) em adultos e crianças maiores de 1 ano de idade. A eficácia da nitazoxanida em crianças (ou em adultos) com Aids e infecção por *Cryptosporidium* não foi bem estabelecida. Para crianças com idades entre 12-47 meses, a dose recomendada é de 100 mg de nitazoxanida a cada 12 h durante três dias; para crianças entre 4-11 anos de idade, a dose é de 200 mg de nitazoxanida a cada 12 h durante três dias. Um comprimido de 500 mg, adequado para emprego em adultos (a cada 12 h), está disponível. A nitazoxanida já foi usada como um agente isolado no tratamento de infecções mistas por parasitos intestinais (protozoários e helmintos). A eliminação eficaz dos parasitos (com base na negatividade de amostras

fecais de acompanhamento) após tratamento com nitazoxanida foi demonstrada em *G. intestinalis*, *E. histolytica* e *E. dispar*, *B. hominis*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *I. belli*, *H. nana*, *T. trichura*, *A. lumbricoides* e *E. vermicularis*, embora em alguns casos fosse necessário mais de um curso de tratamento. A nitazoxanida pode ter alguma eficácia contra infecções por *Fasciola hepatica* e foi usada para tratar infecções por *G. intestinalis* resistentes ao metronidazol e ao albendazol.

Toxicidade e efeitos adversos. Os efeitos adversos parecem ser raros com a nitazoxanida. Observa-se uma tonalidade esverdeada da urina na maior parte dos indivíduos que recebem nitazoxanida. Para uso na gestação, ela é classificada como um agente na categoria B, com base em estudos de teratogênese e fertilidade em animais.

PAROMOMICINA

A paromomicina (aminosidina) é um aminoglicosídeo usado como um agente oral no tratamento da infecção por *E. Histolytica*, a criptosporidiose e a giardíase. Uma formulação tópica pode ser usada para tratar tricomoniase; a administração parenteral já foi empregada na leishmaniose visceral.

Mecanismo de ação; ADME. A paromomicina tem o mesmo mecanismo de ação da neomicina e da canamicina (ligação à subunidade 30S do ribossomo) e o mesmo espectro de atividade antibacteriana. O fármaco não é absorvido a partir do trato GI e, portanto, as ações de uma dose oral ficam confinadas ao trato GI; 100% da dose oral é recuperada nas fezes. Nos EUA, a paromomicina está disponível apenas para uso oral.

Efeitos antimicrobianos; Usos terapêuticos. A paromomicina é o fármaco de escolha para o tratamento da colonização intestinal por *E. histolytica* e, é usada em combinação com o metronidazol para tratar colite amebiana e abscesso amebiano do fígado. Os efeitos adversos são raros com o uso oral, mas incluem dores e cólicas abdominais, dores epigástricas, náuseas, vômitos, esteatorreia e diarreia. Já foram descritos, em raras ocasiões, exantemas e dores de cabeça. As doses para adultos são de 500 mg VO 3 vezes/dia durante 10 dias, ao passo que crianças já foram tratadas por via oral com 25-30 mg/kg/dia, fracionados em três doses. A

paromomicina formulada em creme a 6,25% já foi usada para tratar a tricomoníase vaginal em pacientes que não responderam ao tratamento com metronidazol ou não puderam receber metronidazol. Algumas curas foram descritas, mas ulcerações vulvovaginais e dor podem complicar o tratamento. Uma formulação tópica contendo 15% de paromomicina também é eficaz em combinação com cloreto de metilbenzetônio a 12% para tratamento da leishmaniose cutânea. O fármaco tem sido administrado por via parenteral, isoladamente ou em combinação com antimônio para tratar a leishmaniose visceral. A paromomicina tem sido defendida como um tratamento para a giardíase em mulheres grávidas, nos casos de contraindicação do metronidazol e como um agente alternativo para os isolados de *G. intestinalis* resistentes ao metronidazol.

PENTAMIDINA

A pentamidina é uma diamina aromática de carga positiva. É um agente de amplo espectro com atividade contra diversas espécies de protozoários patogênicos e alguns fungos.

A pentamidina é comercializada como o sal diisetionato para injeção ou para uso em aerossol. O diisetionato é altamente hidrossolúvel; entretanto, as soluções devem ser usadas imediatamente após o preparo, porque a pentamidina é instável em solução.

Efeitos antiprotozoários e antifúngicos. A pentamidina é usada para o tratamento do estágio inicial da infecção por *T. brucei gambiense*, porém é ineficaz para o tratamento do estágio tardio da doença e apresenta eficácia reduzida contra o *T. brucei rhodesiense*. A pentamidina é um agente alternativo para o tratamento da leishmaniose cutânea. A pentamidina é um agente alternativo para o tratamento e profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis*, causada pelo fungo ascomiceto *Pneumocystis jiroveci*. O *diminazeno* é uma diamidina relacionada que é usada como uma alternativa barata à pentamidina para o tratamento da tripanossomíase africana precoce.

Mecanismo de ação e resistência. O mecanismo de ação das diamidinas é desconhecido. Os compostos exibem múltiplos efeitos sobre

determinado parasito e agem por mecanismos díspares em parasitos diferentes. Múltiplos transportadores são responsáveis pela captação da pentamidina e isso pode responder ao fato de que se observa pouca resistência a esse fármaco em amostras de campo, a despeito de seus anos de uso como agente profilático.

ADME. O isetionato de pentamidina é bastante bem absorvido desde os locais parenterais de administração. Após uma única dose intravenosa, o fármaco desaparece do plasma com uma meia-vida aparente de vários minutos a umas poucas horas e as concentrações plasmáticas máximas após a injeção intramuscular ocorrem em 1 hora. A meia-vida de eliminação é muito lenta (de semanas a meses); 70% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas. Esse composto altamente carregado é mal absorvido por via oral e não cruza a barreira hematoencefálica, explicando sua ineficácia contra a tripanossomíase em estágio tardio. A inalação de aerossóis de pentamidina é usada para profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis*; a administração do fármaco por essa via resulta em pouca absorção sistêmica e redução da toxicidade, em comparação com a administração intravenosa.

Usos terapêuticos. O isetionato de pentamidina é usado para o tratamento do estágio inicial de *T. brucei gambiense* e é administrado por injeção intramuscular em doses únicas de 4 mg/kg/dia durante sete dias. A pentamidina já foi usada com sucesso em cursos de 15-20 doses intramusculares de 4 mg/kg em dias alternados, para tratar leishmaniose visceral. Esse composto constitui uma alternativa aos antimoniais, às formulações lipídicas de anfotericina B ou à miltefosina, porém ele é, no total, o menos bem tolerado.

A pentamidina é um dos vários fármacos ou combinações de fármacos usados para tratar ou prevenir a infecção por *Pneumocystis*. A pneumonia por *Pneumocystis* (PCP) é a principal causa de mortalidade em indivíduos com infecção pelo HIV e Aids e pode ocorrer em pacientes imunossuprimidos por outros mecanismos. A associação trimetoprima-sulfametoxazol é o medicamento de escolha para o tratamento e prevenção da PCP ([Capítulo 52](#)). A pentamidina fica reservada para duas indicações: (1) a administração por via intravenosa

em uma única dose diária de 4 mg/kg durante 21 dias para tratar PCP graves em indivíduos que não toleram trimetoprima-sulfametoxazol e não são candidatos a agentes alternativos (p. ex., a atovaquona ou a combinação de clindamicina e primaquina); (2) como um agente de “resgate” em indivíduos com PCP que não responderam ao tratamento inicial (habitualmente trimetoprima-sulfametoxazol; a pentamidina pode ser menos eficaz do que a combinação de clindamicina com primaquina ou atovaquona para essa indicação).

A pentamidina administrada em aerossol é usada para a prevenção da PCP em indivíduos sob risco que não toleram a associação trimetoprima-sulfametoxazol e que não são bons candidatos à dapsona (isolada ou em combinação com pirimetamina) ou à atovaquona. Os candidatos à profilaxia da PCP são indivíduos com infecção pelo HIV com contagem de CD4 < 200/mm³ e indivíduos infectados pelo HIV acometidos de febre persistente e inexplicada ou de candidíase orofaríngea. Para fins profiláticos, o isetionato de pentamidina é dado mensalmente em uma dose de 300 mg em solução a 5-10%, nebulizada durante 30-45 min. Embora o esquema de administração mensal seja conveniente, a pentamidina aerossolizada tem várias desvantagens, incluindo sua incapacidade de tratar o *Pneumocystis* em qualquer local extrapulmonar, a ineficácia contra qualquer outro possível patógeno oportunista (em comparação com a associação trimetoprima-sulfametoxazol) e um risco levemente maior de pneumotórax.

Toxicidade e efeitos adversos. Aproximadamente, 50% dos indivíduos que recebem o fármaco nas doses recomendadas exibem algum efeito adverso. A administração intravenosa de pentamidina pode associar-se à hipotensão, taquicardia e cefaleia. Esses efeitos são provavelmente secundários à capacidade da pentamidina em ligar-se aos receptores imidazolínicos e podem ser mitigados pelo alentecimento da taxa de infusão intravenosa. A hipoglicemia, que pode ser potencialmente fatal, pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com pentamidina. A monitoração cuidadosa da glicemia é essencial. Paradoxalmente, já se observou pancreatite, hiperglicemia e o desenvolvimento de diabetes em alguns pacientes. A pentamidina é nefrotóxica (~ 25% dos pacientes tratados mostram sinais de disfunção

renal) e se a concentração de creatinina sérica aumenta $> 1,0\text{-}2,0$ mg/dL, poderá ser necessário suspender temporariamente a administração do fármaco ou optar por um agente alternativo. Outros efeitos adversos incluem exantemas cutâneos, tromboflebite, anemia, neutropenia e elevação das enzimas hepáticas. A administração intramuscular de pentamidina, embora eficaz, associa-se, no local da injeção, ao desenvolvimento de abscessos estéreis que podem infectar-se secundariamente; a maior parte das autoridades recomenda a administração intravenosa. A pentamidina aerossolizada associa-se a menos eventos adversos.

ESTIBOGLICONATO DE SÓDIO

O estibogliconato de sódio (gliconato de antimônio sódico) é um composto antimonial pentavalente que tem sido o principal esteio do tratamento da leishmaniose. A resistência crescente aos antimoniais reduziu sua eficácia e não são mais utilizados na Índia, onde a anfotericina B em base lipídica e a miltefosina estão sendo atualmente recomendadas em seu lugar. Nos EUA, o estibogliconato de sódio pode ser obtido no CDC.

Mecanismo de ação. Os antimoniais pentavalentes relativamente atóxicos agem como pró-fármacos. Esses compostos são reduzidos à espécie mais tóxica de Sb^{3+} que destrói as formas amastigotas no interior dos fagolisossomos dos macrófagos. Após a redução, os fármacos parecem interferir no sistema redox tripanotiona, Sb^{3+} induz um rápido efluxo de tripanotiona e glutathione a partir das células e também inibe a tripanotiona redutase, causando desse modo uma significativa perda do potencial de redução por tióis nas células.

ADME. O fármaco é administrado por via intravenosa ou intramuscular; não age por via oral. O agente é rapidamente absorvido, distribui-se em um volume aparente de $\sim 0,22$ L/kg e é eliminado em duas fases. A primeira fase tem uma meia-vida de aproximadamente 2 h e a segunda é muito mais longa (meia-vida = 33-76 h). A fase de eliminação terminal prolongada pode refletir a conversão de Sb^{5+} à sua forma mais tóxica

Sb^{3+} , concentrada nos tecidos e daí lentamente eliminada. O fármaco é eliminado pela urina.

Usos terapêuticos. O estibogliconato de sódio é administrado por via parenteral. O curso-padrão é 20 mg/kg/dia durante 21 dias para a doença cutânea e durante 28 dias para a doença visceral. O aumento da resistência comprometeu muito a eficácia desses fármacos e o fármaco está atualmente obsoleto na Índia. A anfotericina B lipossomal é a alternativa recomendada para o tratamento da leishmaniose visceral (calazar) na Índia e da leishmaniose mucosa em geral; é provável que o composto de ação oral miltefosina venha a ter um uso mais amplo nos anos vindouros. O tratamento intralesional também tem sido defendido como método alternativo mais seguro para o tratamento da forma cutânea da doença. As crianças toleram habitualmente bem o fármaco e a dose por quilograma é a mesma administrada aos adultos. Os pacientes que respondem favoravelmente mostram melhora clínica em 1-2 semanas após o início do tratamento. O fármaco pode ser dado em dias alternados ou em intervalos mais longos se ocorrerem reações desfavoráveis em indivíduos especialmente debilitados. Pacientes infectados pelo HIV representam um desafio, pois habitualmente recaem após um tratamento inicial bem-sucedido com antimoniais pentavalentes ou anfotericina B.

Toxicidade e efeitos adversos. Em geral, regimes consistindo em altas doses de estibogliconato de sódio são muito bem tolerados; as reações tóxicas habitualmente são reversíveis e a maior parte delas cede a despeito da manutenção do tratamento. Os efeitos adversos mais comumente notados incluem dor no local da injeção intramuscular, pancreatite química em quase todos os pacientes, elevação das transaminases hepáticas no soro supressão da medula óssea manifestada por redução da contagem sanguínea de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, dores musculares e articulares, fraqueza e mal-estar, cefaleia, náuseas e dor abdominal, e exantemas cutâneos. Já se descreveu uma polineuropatia reversível. Anemia hemolítica e lesão renal são manifestações raras de toxicidade antimonial, bem como choque e morte súbita.

SURAMINA

A *suramina sódica* é um tripanocida solúvel em água; as soluções se deterioram rapidamente quando expostas ao ar e devem ser usadas apenas quando recém-preparadas. Nos EUA, a suramina está disponível apenas junto ao CDC.

Efeitos antiparasitários. A suramina é um tripanocida de ação relativamente lenta (> 6 h *in vitro*), dotado de alta atividade clínica contra *T. b. gambiense* e *T. b. rhodesiense*. O seu mecanismo de ação é desconhecido. A toxicidade seletiva é provavelmente o resultado da capacidade que o parasito tem de captar, por endocitose mediada por receptor, o fármaco ligado a proteínas, sendo as lipoproteínas de baixa densidade as mais importantes proteínas a interagirem para esse evento. A suramina inibe muitas enzimas tripanossômicas e de mamíferos, e também receptores não relacionados com seus efeitos antiparasitários. Não há um consenso claro sobre o mecanismo de ação e a falta de qualquer resistência significativa em amostras de campo aponta para múltiplos alvos possíveis.

ADME. Por não ser absorvida após a ingestão oral, e para evitar a inflamação e necrose local associada às injeções subcutâneas ou intramusculares, a suramina é administrada por via intravenosa. Após sua administração, o fármaco exibe complexa farmacocinética, com notável variação interindividual. O fármaco é encontrado sob a forma de proteína sérica ligada na concentração de 99,7% e a sua meia-vida de eliminação terminal é de 41-78 dias. A suramina não é apreciavelmente metabolizada; a depuração renal responde pela eliminação de aproximadamente 80% do composto do corpo. Muito pouca suramina penetra no LCS, o que é consistente com a sua ineficácia em caso de invasão do SNC pelos tripanossomas.

Usos terapêuticos. A suramina é usada como tratamento de primeira linha para o estágio inicial da infecção por *T. brucei rhodesiense*. Como apenas pequenas quantidades do fármaco penetram o cérebro, a suramina é usada apenas como tratamento para o estágio precoce da tripanossomíase africana (antes do envolvimento do SNC). O tratamento da tripanossomíase africana ativa deve começar no mínimo em 24 h, antes da punção lombar diagnóstica, para assegurar que não haverá

envolvimento do SNC provocado pela própria punção e é necessário cautela se o paciente tem oncocercose (cegueira dos rios), pela possibilidade de deflagrar uma reação de Mazzotti (i.e. exantema pruriginoso, febre, mal-estar, tumefação dos linfonodos, eosinofilia, artralgias, taquicardia, hipotensão e cegueira possivelmente permanente). A suramina é administrada lentamente por via intravenosa como uma solução aquosa a 10%. A dose única usual para adultos com infecção por *T. brucei rhodesiense* é de 1 g. É aconselhável empregar inicialmente uma dose de 200 mg, para detectar a sensibilidade, após o que a dose normal pode ser administrada por via intravenosa (p. ex., nos dias 1, 3, 7, 14 e 21). A dose pediátrica é de 20 mg/kg, administrados de acordo com o mesmo esquema. Pacientes em más condições devem ser tratados com doses mais baixas durante a primeira semana. Os pacientes que apresentam recaídas após o tratamento com suramina deverão ser tratados com melarsoprol.

Toxicidade e efeitos adversos. A reação imediata mais séria, que consiste em náuseas, vômitos, choque e perda da consciência, é rara (~ 1 em 2.000 pacientes). Mal-estar, náuseas e fadiga são também reações imediatas comuns. O problema mais comumente observado após várias doses de suramina é a toxicidade renal, manifestada por albuminúria, e complicações neurológicas tardias, que incluem cefaleia, gosto metálico, parestesias e neuropatia periférica. Em geral, essas complicações desaparecem de forma espontânea, a despeito da manutenção do tratamento. Outras reações, menos prevalentes, incluem vômitos, diarreia, estomatite, calafrios, dores abdominais e edema. Os pacientes que recebem suramina devem ser cuidadosamente acompanhados. O tratamento deve ser descontinuado naqueles que exibem intolerância às doses iniciais, e o fármaco deve ser empregado com grande cautela em indivíduos com insuficiência renal.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**, 12ª edição.

Capítulo 51

Quimioterapia das infecções por helmintos

As infecções por helmintos, ou vermes parasitários, afetam mais de 2 bilhões de pessoas em todo o mundo (Figura 51-1). Nas regiões rurais dos países tropicais pobres, nas quais a prevalência é mais alta, é comum encontrar infecções simultâneas por mais de um tipo de helminto.

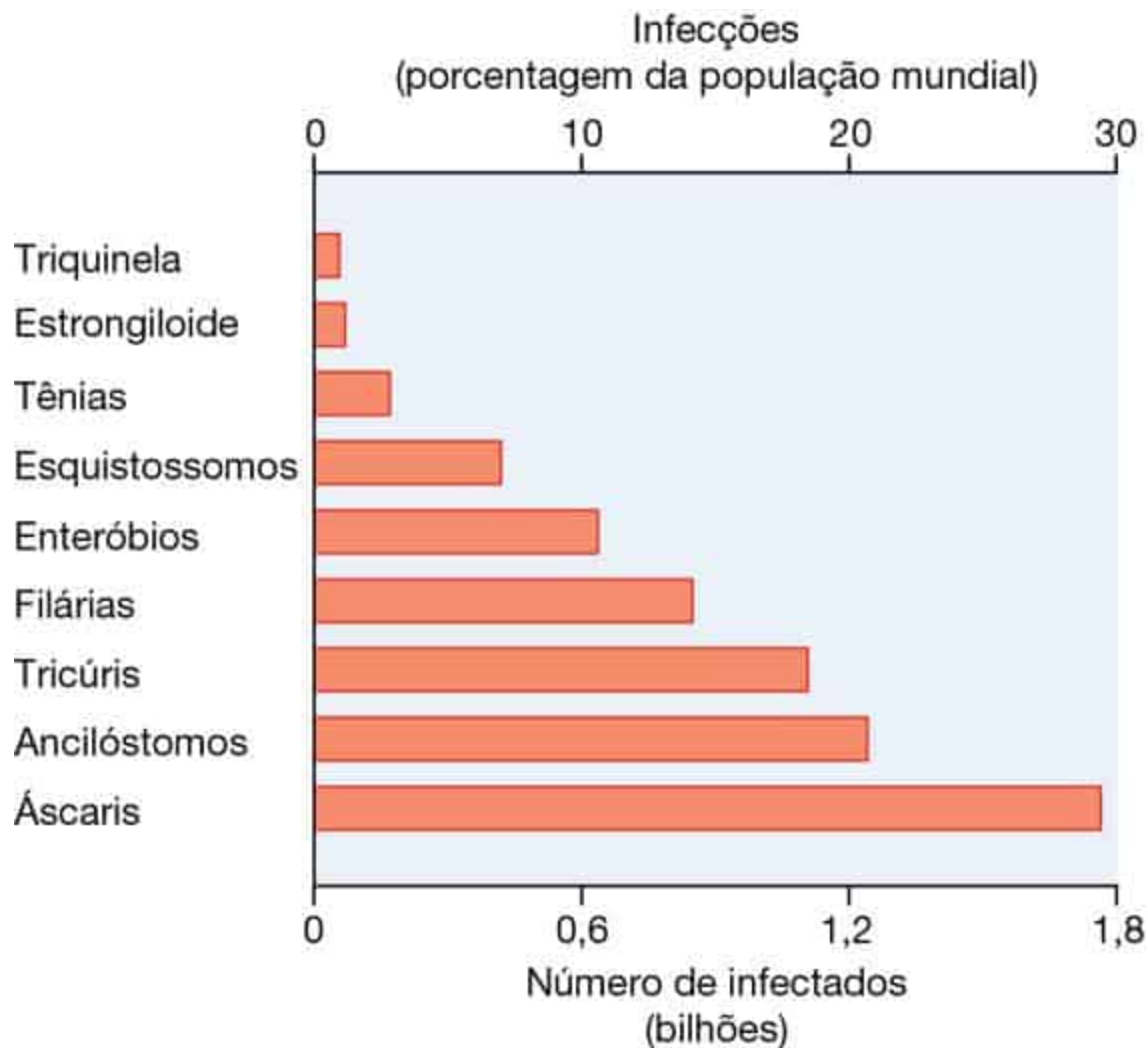


Figura 51-1 Incidência mundial relativa das infecções por helmintos.

Os vermes patogênicos aos seres humanos são metazoários e podem ser classificados em *nematódeos* (vermes cilíndricos) e dois tipos de *platelmintos* (vermes achatados ou em forma de fita), a saber, *trematódeos* (*esquistossomos*) e *cestódeos* (*tênia*). Esses organismos eucarióticos biologicamente diversos variam quanto ao ciclo de vida, à estrutura corporal, ao desenvolvimento, à fisiologia, à localização no hospedeiro e à suscetibilidade ao tratamento farmacológico. As formas imaturas invadem os seres humanos pela pele ou trato GI e transformam-se em vermes adultos bem diferenciados com distribuições teciduais características. Com poucas exceções, como *Strongyloides* e *Echinococcus*, esses organismos não conseguem completar seus ciclos

de vida e replicar-se no hospedeiro humano de forma a produzir progênie viável. Desse modo, a extensão da exposição aos vermes determina a quantidade de parasitos que infectam o hospedeiro. Em segundo lugar, qualquer redução das contagens dos parasitos adultos por agentes quimioterápicos é duradoura, a menos que haja reinfecção. A carga de helmintos parasitários em uma população infectada não se distribui homogeneamente e, em geral, demonstra uma distribuição binomial negativa na qual números relativamente pequenos de indivíduos abrigam as maiores quantidades de parasitos; isso explica a morbidade mais grave entre estes pacientes e também contribui desproporcionalmente para a transmissão da doença.

Os *anti-helmínticos* são fármacos que atuam localmente no lúmen intestinal de modo a expulsar os vermes do trato GI, ou têm ações sistêmicas contra os helmintos localizados fora do trato intestinal. Entretanto, o tratamento de muitos helmintos que se localizam nos tecidos como as filárias, não é totalmente eficaz. Há o reconhecimento crescente do impacto das infecções helmínticas na saúde e na educação das crianças em idade escolar. Com grande esforço da saúde pública, organizações internacionais de saúde têm estimulado o uso frequente e periódico dos anti-helmínticos nas escolas como forma de controlar a morbidade causada pelos geo-helmintos (transmitidos pelo solo) e pelos esquistossomos nos países em desenvolvimento. Hoje, os programas de controle baseados no uso dos anti-helmínticos estão entre os principais esforços de saúde pública mundial e centenas de milhões de pessoas são tratadas anualmente.

Este capítulo está dividido em duas partes principais:

- Apresentação clínica e quimioterapia recomendada para as infecções helmínticas comuns;
- Propriedades farmacológicas dos anti-helmínticos específicos.

INFECÇÕES POR HELMINTOS E SEU TRATAMENTO

NEMATÓDEOS (VERMES CILÍNDRICOS)

Os principais parasitos nematódeos dos seres humanos são os *helmintos transmitidos pelo solo* (HTS; algumas vezes descritos como “geo-helmintos”) e os *nematódeos filariais*. As principais infecções causadas por HTS (ascaridíase [áscaris], tricuríase [tricúris] e ancilostomíase [ancilóstomos]) estão entre as mais prevalentes nos países em desenvolvimento. Os fármacos utilizados mais comumente para reduzir a morbidade são os anti-helmínticos benzimidazólicos (BZs), como albendazol ou mebendazol (Figura 51-2).

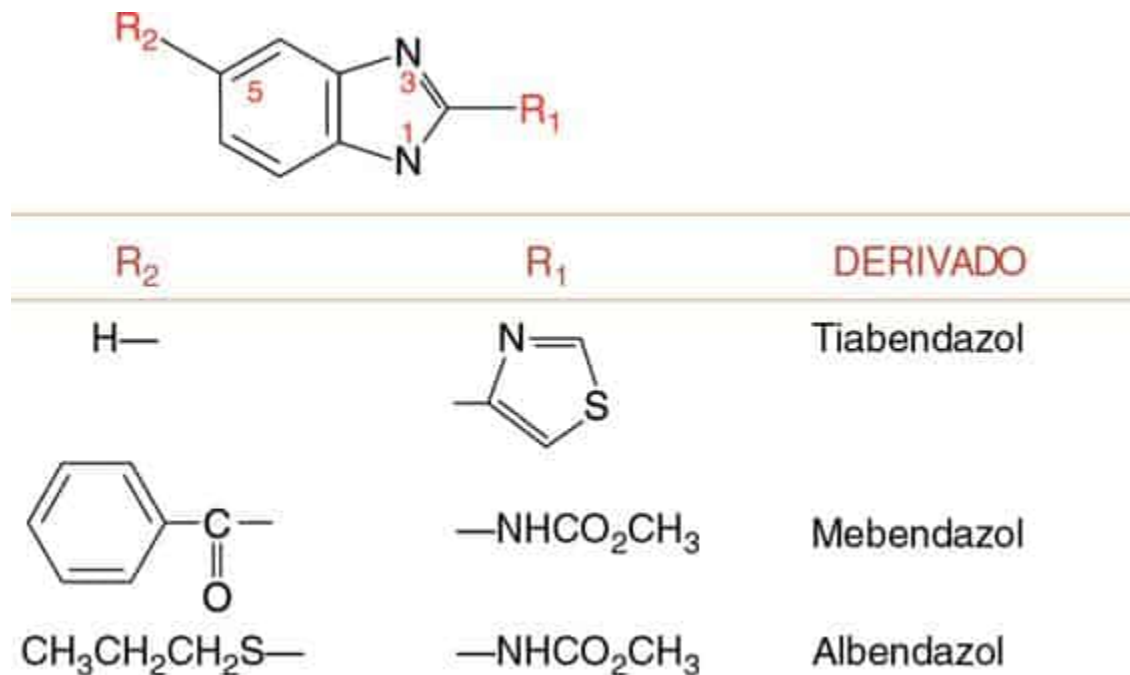


Figura 51-2 Estrutura dos benzimidazólicos.

LOMBRIGA: ASCARIS LUMBRICOIDES. O *Ascaris lumbricoides*, também conhecido como “lombriga”, pode acometer 70 a 90% das populações de algumas regiões tropicais, mas também ocorre nos climas temperados. Os indivíduos infectam-se ingerindo alimentos ou solo contaminado pelos ovos embrionados do *A. lumbricoides*.

Os anti-helmínticos preferidos são os benzimidazólicos (BZs) como mebendazol e albendazol e o pamoato de pirantel, um anti-helmíntico de amplo espectro. Com todos esses fármacos, a cura pode ser alcançada em praticamente 100% dos casos. O mebendazol e o albendazol são

preferíveis para o tratamento dos casos de ascaridíase assintomática ou moderada, mas devem ser utilizados com cautela para tratar a ascaridíase grave isolada ou combinada com ancilostomíase. Por essa razão, alguns médicos recomendam o uso do pirantel para tratar ascaridíase grave, porque este fármaco paralisa os vermes antes de serem expulsos.

TOXOCARÍASE: *TOXOCARA CANIS*. Esta infecção zoonótica causada pelo áscaris canino *Toxocara canis*, é uma helmintíase comum na América do Norte e na Europa.

O *T. canis* causa três síndromes principais: *larva migrans* visceral (LMV), *larva migrans* ocular (LMO) e toxocaríase clássica (CTox). A CTox pode ser uma causa pouco reconhecida de asma e crises convulsivas. O tratamento específico da LMV é reservado aos pacientes com sintomas graves, persistentes ou progressivos. O albendazol é o fármaco preferido. Por outro lado, o tratamento anti-helmíntico da LMO e da Ctox é controverso.

ANCILÓSTOMOS: *NECATOR AMERICANUS* E *ANCYLOSTOMA DUODENALE*. Essas espécies de ancilóstomo são muito semelhantes e infectam aproximadamente 1 bilhão de pessoas nos países em desenvolvimento (Ver Figura 51-1).

O *N. americanus* é o ancilóstomo predominante em todo o mundo, enquanto o *A. duodenale* apresenta focos endêmicos no Egito e em algumas regiões do norte da Índia e na China. As larvas dos ancilóstomos vivem no solo e penetram na pele exposta. Depois de chegarem aos pulmões, as larvas migram para a cavidade oral e são deglutidas. Após se aderirem à mucosa do intestino delgado, os vermes adultos formados alimentam-se do sangue do hospedeiro. Existe uma relação geral entre a quantidade de ancilóstomos (gravidade da ancilostomíase), determinada pelas contagens dos ovos fecais e o volume de sangue perdido nas fezes. Ao contrário das infecções profusas por *Ascaris* e *Trichuris*, que afetam principalmente as crianças, as infecções maciças por ancilóstomos também ocorrem nos adultos, inclusive nas mulheres em idade reprodutiva. Embora a suplementação de ferro (e a transfusão para os casos graves) geralmente seja útil aos

pacientes com anemia ferropriva grave, o objetivo principal do tratamento é eliminar os ancilóstomos adultos dos intestinos, onde se alimentam do sangue. O albendazol é o fármaco de primeira escolha e é considerado muito mais eficaz que o mebendazol para eliminar os ancilóstomos adultos do trato GI. O albendazol oral é o fármaco preferível para o tratamento da *larva migrans cutânea*, ou “erupção serpiginosa”, que se deve mais comumente à migração cutânea das larvas dos ancilóstomos caninos (*A. braziliense*). A ivermectina oral ou o *tiabendazol* tópico também podem ser usados.

TRICOCÉFALO: *TRICHURIS TRICHIURA*. A infecção por *Trichuris* (tricuríase) é adquirida por ingestão dos ovos embrionados. Nas crianças, as contagens profusas de *Trichuris* podem causar colite, disenteria por *Trichuris* e prolapso retal. O mebendazol e o albendazol são os fármacos mais eficazes para o tratamento da tricuríase. Esses dois fármacos produzem reduções significativas das contagens de vermes, mesmo quando são utilizados em dose única. Contudo, é necessário um esquema de tratamento por três dias para conseguir a “cura” (ou seja, eliminação de todos os vermes).

VERME FILIFORME: *STRONGYLOIDES STERCORALIS*. O *S. stercoralis* é praticamente único entre os helmintos porque é capaz de completar seu ciclo de vida no hospedeiro humano, infectando 30 a 100 milhões de pessoas em todo o mundo, mais comumente nas regiões tropicais e em outras áreas com clima quente e úmido. Nos EUA, a estrongiloidíase ainda é endêmica na região dos Apalaches, assim como ocorre em algumas áreas da América do Sul.

As larvas infectantes localizadas no solo contaminado pelas fezes penetram na pele ou nas mucosas, viajam até os pulmões e, por fim, transformam-se em vermes adultos no intestino delgado, onde se estabelecem. Muitos indivíduos infectados são assintomáticos, mas alguns desenvolvem erupções cutâneas, sintomas GIs inespecíficos e tosse. A doença disseminada potencialmente fatal conhecida como *síndrome de hiperinfecção* pode ocorrer nos pacientes imunossuprimidos, mesmo décadas depois da primoinfecção, quando a

replicação do parasito no intestino delgado ocorre sem controle do sistema imune competente. A ivermectina é o fármaco preferido para o tratamento da estrogiloidíase.

OXIÚRO: *ENTEROBIUS VERMICULARES*. O *Enterobius*, ou oxiúros, é uma das infecções por helmintos mais comuns nas regiões temperadas, inclusive nos EUA.

Embora esse parasito raramente cause complicações graves, o prurido das regiões perianal e perineal pode ser grave e a escarificação da pele pode causar infecção secundária. Nas mulheres, os vermes podem vagar pelo trato genital e penetrar na cavidade peritoneal, causando salpingite ou até peritonite. Como a infecção dissemina-se facilmente entre os membros de uma família, nas escolas ou nas instituições, o médico deve decidir se é necessário tratar todos os indivíduos que mantêm contato direto com o paciente infectado. O pamoato de pirantel, o mebendazol e o albendazol são altamente eficazes. As doses orais únicas desses fármacos devem ser repetidas após duas semanas. Quando seu uso é combinado com os padrões rígidos de higiene pessoal, pode-se conseguir um índice de cura muito alto.

TRIQUINOSE: *TRICHINELLA SPIRALIS*. O *T. spiralis* é um parasito nematódeo zoonótico onipresente. Nos EUA e nos países em desenvolvimento, a triquinose geralmente é causada pela ingestão de carnes cruas ou malcozidas de veado ou de porco.

Quando são liberadas pelo conteúdo ácido do estômago, as larvas encistadas transformam-se em vermes adultos no intestino. Em seguida, os adultos produzem larvas infectantes que invadem os tecidos, principalmente os músculos cardíaco e esquelético. A infecção grave pode ser fatal, mas na maioria dos casos causa dor muscular intensa e complicações cardíacas. Felizmente, a infecção é facilmente evitável ao cozinhar todas as carnes suínas, inclusive salsichas, antes de serem consumidas. As larvas encistadas são destruídas pela exposição à temperatura de 60°C por 5 minutos. O albendazol e o mebendazol são eficazes contra as formas intestinais do *T. spiralis* presentes nos estágios iniciais da infecção. A eficácia desses fármacos ou de qualquer outro

anti-helmíntico contra as larvas que já migraram aos músculos é questionável.

FILARIOSE LINFÁTICA: *WUCHERERIA BANCROFTI*, *BRUGIA MALAYI* E *B. TIMORI*.

Os vermes adultos que causam a filariose linfática (FL) humana vivem nos vasos linfáticos. A transmissão ocorre pelas picadas dos mosquitos infectados e aproximadamente 90% dos casos são causados pela *W. bancrofti*, enquanto a maioria dos casos restantes é atribuída à *B. malayi*.

Com a FL, a reação do hospedeiro aos vermes adultos causa inicialmente inflamação linfática, que se evidencia por episódios febris, linfangite e linfadenite. Esse estágio pode evoluir para obstrução linfática e geralmente é agravado pelas crises secundárias de celulite bacteriana, que causa linfedema evidenciado por hidrocele e elefantíase. Todos os indivíduos de alto risco devem ser tratados uma vez ao ano com uma combinação de dois fármacos orais. Para a maioria dos países, a OMS recomenda a dietilcarbamazina (DEC) por seus efeitos microfilaricidas e macrofilaricidas quando é combinado com o albendazol para melhorar a atividade macrofilaricida. As exceções incluem muitos países da África Subsaariana e o Iêmen, onde a loíase ou a oncocercose é coendêmica. Nessas regiões, a DEC é substituída pela ivermectina. A DEC é o fármaco de escolha para o tratamento específico dos vermes adultos. Entretanto, o efeito anti-helmíntico nos vermes adultos é variável. Quando há elefantíase de longa duração, os procedimentos cirúrgicos podem ser necessários para melhorar a drenagem linfática e remover os tecidos redundantes.

LOÍASE: *LOA LOA*. A *L. loa* é uma filária tecidual migratória encontrada nas regiões dos rios mais caudalosos da África central e ocidental, e o parasito é transmitido pelos mosquitos. Os vermes adultos estabelecem-se nos tecidos subcutâneos, e a infecção pode ser detectada quando esses vermes migratórios causam edemas subcutâneos episódicos e transitórios conhecidos como “calabares”. Os vermes adultos também atravessam a esclerótica e causam infecção ocular.

Em casos raros, a infecção maciça causa encefalopatia, cardiopatia ou nefropatia, principalmente depois da quimioterapia. Hoje, a DEC

utilizada isoladamente é a melhor opção terapêutica para a loíase. Os glicocorticoides podem ser usados para atenuar as reações agudas subsequentes ao tratamento. Em casos raros, a encefalopatia potencialmente fatal ocorre depois do tratamento da loíase, provavelmente em consequência da reação inflamatória às microfilárias atenuadas ou mortas alojadas na microcirculação cerebral. Alguns especialistas elaboraram diretrizes voltadas para o rastreamento das populações com infecção maciça, de forma que não sejam tratadas com ivermectina, que também foi associada à encefalopatia fatal.

ONCHOCERCA VOLVULUS (ONCOCERCOSE OU CEGUEIRA DOS RIOS). O *Onchocerca volvulus*, transmitido pelos mosquitos que habitam os córregos e os rios de circulação rápida, infecta 17 a 37 milhões de pessoas em 22 países da África Subsaariana e menos de 100.000 habitantes de seis países da América Latina.

As reações inflamatórias, causadas principalmente pelas microfilárias em vez dos vermes adultos, afetam os tecidos subcutâneos, os linfonodos e os olhos. A oncocercose é uma das principais causas de cegueira infecciosa. A ivermectina é o fármaco preferido para o controle e o tratamento da oncocercose. A DEC não é mais recomendada porque a ivermectina causa reações sistêmicas mais brandas e pouca ou nenhuma complicação ocular. Embora a suramina (ver [Capítulo 50](#)) destrua os vermes adultos do *O. volvulus*, o tratamento com esse fármaco relativamente tóxico geralmente não é recomendável.

VERME DA GUINÉ: DRACUNCULUS MEDINENSIS. Conhecido como verme da guiné, verme dragão ou verme de Medina, esse parasito causa a dracunculíase, uma infecção em declínio (< 5.000 casos notificados em 2009, a maioria registrada no Sudão, em Gana e em Mali).

Os indivíduos são infectados quando ingerem água contendo copépodes que abrigam as larvas infectantes. Depois de cerca de um ano, as fêmeas adultas do verme migram e emergem da pele, geralmente nas pernas ou nos pés. As estratégias como filtragem da água potável e a redução do contato dos indivíduos infectados com a água diminuíram expressivamente a transmissão e a prevalência da dracunculíase na

maioria das regiões endêmicas. Nenhum anti-helmíntico é eficaz para o tratamento da infecção por *D. medinensis*. O *metronidazol*, 250 mg, 3 vezes/dia durante 10 dias, pode proporcionar alívio sintomático e melhora funcional.

CESTÓDEOS (VERMES PLANOS)

TÊNIA DO BOI: *TAENIA SAGINATA*. Os seres humanos são hospedeiros definitivos da *Taenia saginata*.

Essa infecção é evitável pela cocção das carnes a 60° por mais de 5 minutos e raramente causa doença clínica grave, mas deve ser diferenciada da infecção por *Taenia solium*. O praziquantel é o fármaco de escolha para a terapia da infecção por *T. saginata*, embora a niclosamida também possa ser usada.

TÊNIA DE PORCO: *TAENIA SOLIUM*. A *Taenia solium*, causa dois tipos de infecção. A forma intestinal produzida pelas tênias adultas é causada pela ingestão de carnes mal cozidas contendo cisticercos ou, mais comumente, pela transmissão orofecal dos ovos infectantes da *T. solium* eliminados por outro ser humano infectado. A *cisticercose*, que certamente é a forma sistêmica mais perigosa e geralmente coexiste com a forma intestinal, é causada pelas formas larvárias invasivas do parasito.

A infecção sistêmica é causada pela ingestão de material infectante contaminado pelas fezes, ou pelos ovos liberados de um segmento grávido que ascende ao duodeno, no qual suas camadas mais externas são digeridas. De qualquer forma, as larvas conseguem entrar na circulação e nos tecidos, exatamente como ocorre durante o seu ciclo no hospedeiro intermediário, em geral, os porcos. A invasão do cérebro (neurocisticercose) é comum e perigosa. A niclosamida é o fármaco preferido para o tratamento das infecções intestinais por *T. solium*, porque não produz qualquer efeito quando há neurocisticercose subclínica. O albendazol é a melhor opção para o tratamento da cisticercose. A indicação da quimioterapia da neurocisticercose é controversa e é apropriada apenas quando se pretende destruir cisticercos viáveis, não quando os cisticercos estão morrendo ou mortos.

O pré-tratamento com glicocorticoides é altamente recomendável nesses casos para atenuar as reações inflamatórias aos parasitos mortos. Alguns especialistas recomendam o uso do albendazol nos pacientes com cistos múltiplos ou viáveis.

TÊNIA DO PEIXE: *DIPHYLLOBOOTHRIUM LATUM*. O *D. latum* é encontrado mais comumente nos rios e nos lagos do hemisfério norte. Na América do Norte, o peixe lúcio é o segundo hospedeiro intermediário mais comum. A ingestão das carnes mal cozidas de peixes introduz as larvas no intestino humano; as larvas podem desenvolver-se em vermes adultos de até 25 m de comprimento. A maioria dos pacientes infectados é assintomática. As manifestações clínicas mais comuns são queixas abdominais e emagrecimento; a anemia megaloblástica é causada pela deficiência de vitamina B₁₂, que é utilizada pelo parasito. O tratamento com praziquantel elimina facilmente os vermes e assegura a remissão hematológica.

TÊNIA ANÃ: *HYMENOLEPIS NANA*. A *H. nana* é o menor e o mais comum dos platelmintos que parasitam os seres humanos. A *H. nana* é o único cestódeo que pode desenvolver-se do ovo à forma adulta nos seres humanos, sem depender de um hospedeiro intermediário. Os cisticercos desenvolvem-se nas vilosidades intestinais e, em seguida, voltam novamente à luz intestinal onde as larvas transformam-se em vermes adultos. O praziquantel é eficaz como tratamento das infecções por *H. nana*, mas geralmente são necessárias doses maiores que as utilizadas para tratar outras infecções por platelmintos. O albendazol é parcialmente eficaz contra *H. nana*.

ESPÉCIES *ECHINOCOCCUS*. Os seres humanos são um dos vários hospedeiros intermediários das formas larvárias das espécies *Echinococcus* que causam as formas cística (*E. granulosus*) e “alveolar” (*E. multilocularis* e *E. vogeli*) da hidatidose. Os cães e outros canídeos são os hospedeiros definitivos desses platelmintos.

Os ovos dos parasitos presentes nas fezes dos cães são uma das principais causas mundiais da doença entre os animais domésticos (p. ex., ovelhas e cabras). A remoção cirúrgica dos cistos é o tratamento

preferível, mas o material extravasado dos cistos rompidos pode disseminar a doença para outros órgãos. Os esquemas prolongados de albendazol, isoladamente ou em combinação com a intervenção cirúrgica, produzem algum efeito benéfico. Entretanto, alguns pacientes não são curados, apesar de vários ciclos de tratamento, principalmente quando têm equinococose alveolar, razão pela qual pode ser necessário tratamento com albendazol pelo resto da vida. O tratamento com um benzimidazólico deve ser administrado no período perioperatório.

TREMATÓDEOS

ESQUISTOSSOMOSE: *SCHISTOSOMA HAEMATOBIMUM*, *SCHISTOSOMA MANSONI*, *SCHISTOSOMA JAPONICUM*. Essas são as principais espécies de esquistossomos que causam a esquistossomose humana; outras espécies menos comuns são *Schistosoma intercalatum* e *Schistosoma mekongi*. Os caramujos de água doce infectados atuam como hospedeiros intermediários para a transmissão da infecção, que continua a difundir-se à medida que a agricultura e os recursos hídricos aumentam.

As manifestações clínicas da esquistossomose geralmente estão relacionadas à intensidade da infecção e as principais lesões patológicas envolvem o fígado, o baço e o trato GI (*S. mansoni* e *S. japonicum*) ou os tratos geniturinários (*S. haematobium*). A infecção profusa por *S. haematobium* predispõe ao carcinoma de células escamosas da bexiga. As infecções crônicas podem causar *shunting* portossistêmico em consequência da formação dos granulomas hepáticos e da fibrose periportal do fígado.

O praziquantel é o fármaco preferido para o tratamento da esquistossomose. A oxamniquina é eficaz para o tratamento das infecções por *S. mansoni*, principalmente na América do Sul, onde a sensibilidade da maioria das cepas pode permitir o tratamento em dose única. São necessárias doses mais altas para tratar as cepas africanas que as brasileiras do *S. mansoni*. O metrifonato (triclorfona) é eficiente para tratar infecções por *S. haematobium*, mas este fármaco não é eficaz contra *S. mansoni* e *S. japonicum*. O arteméter (ver [Capítulo 49](#))

produziu resultados promissores como fármaco antiesquistossômico, tendo como alvo os estágios larvários do esquistossomo.

TREMATÓDEOS PULMONARES: PARAGONIMUS WESTERMANI E OUTRAS ESPÉCIES PARAGONIMUS. Os trematódeos pulmonares, inclusive várias espécies *Paragonimus*, infectam seres humanos e carnívoros; o *P. westermani* é o mais comum. Os seres humanos são infectados quando ingerem carnes cruas ou mal cozidas de caranguejos ou camarão de água doce. A doença é causada pelas reações aos vermes adultos localizados nos pulmões ou em focos ectópicos. O praziquantel é eficaz, assim como o triclabendazol. O bitionol é considerado a segunda opção de tratamento.

CLONORCHIS SINENSIS, OPISTHORCHIS VIVERRINI, OPISTHORCHIS FELINEUS. Esses trematódeos diretamente relacionados são encontrados no Extremo Oriente (*C. sinensis*, o “trematódeo hepático chinês”, e *O. viverrini*) e algumas áreas da Europa Oriental (*O. felineus*). As metacercárias liberadas das carnes mal cozidas dos peixes ciprinoides (carpa) transformam-se em vermes adultos que se estabelecem no sistema biliar dos seres humanos. As infecções maciças podem causar doença hepática obstrutiva, distúrbios inflamatórios da vesícula biliar associados ao colangiocarcinoma e pancreatite obstrutiva. O tratamento de um dia com praziquantel é altamente eficaz contra esses parasitos.

FASCIOLA HEPATICA. Os seres humanos são infectados apenas acidentalmente por *F. hepatica*, que é o maior entre todos os trematódeos hepáticos e que infecta principalmente os ruminantes herbívoros como bois e ovelhas. O triclabendazol administrado em dose oral única de 10 mg/kg ou, nos casos de infecção grave, na dose de 20 mg/kg fracionados em duas doses, é o fármaco preferido para o tratamento da fasciolíase.

FASCIOLOPSIS BUSKI, HETEROPHYES HETEROPHYES, METAGONIMUS YOKOGAWAI E NANOPHYETUS SALMINCOLA. Transmitida no Sudeste Asiático pela ingestão de castanhas d’água e outros potamogetos contaminados, a *F. buski* é um dos maiores parasitos que causa infecção humana. A carne de peixe mal cozida transmite a infecção no caso dos outros trematódeos GI,

muito menores, e amplamente distribuídos geograficamente. Os sintomas abdominais causados pelas reações a esses trematódeos geralmente são brandos, mas as infecções maciças por *F. buski* podem causar obstrução intestinal e peritonite. As infecções causadas por todos os trematódeos intestinais respondem bem ao tratamento com praziquantel em um único dia.

ANTI-HELMÍNTICOS

BENZIMIDAZÓLICOS (BZs)

O tiabendazol, o mebendazol e o albendazol têm sido amplamente utilizados como tratamento para helmintíases humanas. As estruturas químicas desses fármacos estão ilustradas na Figura 51-2.

O tiabendazol é ativo contra uma grande variedade de nematódeos que infectam o trato GI. Contudo, sua utilidade clínica no tratamento desses organismos declinou acentuadamente em consequência dos efeitos tóxicos que causava (efeitos colaterais indesejáveis no sistema nervoso central [SNC], fígado, sistema visual e reações de hipersensibilidade). O mebendazol, um protótipo do carbamato de benzimidazol, foi introduzido como tratamento das infecções por nematódeos intestinais. O albendazol é um carbamato benzimidazólico utilizado mundialmente para o tratamento dos nematódeos e cestódeos intestinais, mas também em razão da biodisponibilidade sistêmica do seu metabólito sulfóxido, que é ativo contra os nematódeos e cestódeos alojados nos tecidos. O albendazol tornou-se a opção preferida para o tratamento da cisticercose e da hidatidose cística. Quando é administrado em dose única combinada com ivermectina ou DEC, estudos demonstraram que o albendazol produziu efeitos aditivos no controle da filariose linfática e das infecções filarióticas teciduais semelhantes. É importante ressaltar que o albendazol não é ativo contra o trematódeo hepático *F. hepatica*.

AÇÃO ANTI-HELMÍNTICA. O mecanismo principal de ação dos BZs parece ser a inibição da polimerização dos microtúbulos por sua ligação à β -tubulina. A toxicidade seletiva desses fármacos contra os helmintos é

atribuída à sua afinidade mais alta pela β -tubulina parasitária que pelo mesmo alvo nos seres humanos.

As doses apropriadas do mebendazol e do albendazol são altamente eficazes para o tratamento da maioria das infecções mais importantes causadas por HTS (ascaridíase, enterobíase, tricuriase e ancilostomíase) e também das infecções humanas por nematódeos menos comuns. Esses fármacos são ativos contra as formas larvárias e adultas dos nematódeos que causam essas infecções e têm atividade ovicida para *Ascaris* e *Trichuris*. A imobilização e a morte dos parasitos GIs sensíveis ocorrem lentamente e sua eliminação do trato GI pode não estar concluída senão vários dias depois do tratamento. Os indícios de desenvolvimento de mutações do gene da β -tubulina associadas à resistência dos nematódeos humanos limitam-se ao *T. trichuris* e à *W. bancrofti*. Existem casos descritos de falência terapêutica nas infecções por ancilóstomos, mas há poucos indícios de disseminação generalizada das formas resistentes.

O albendazol é mais eficaz que o mebendazol para curar ancilostomíase e tricuriase das crianças, principalmente quando administrado em dose única. Além disso, o albendazol é mais eficaz que o mebendazol contra estrogiloidíase e superior ao mebendazol contra todos os helmintos alojados nos tecidos, em razão de seu metabólito ativo sulfóxido de albendazol. Por essa razão, esse é o fármaco preferido para tratar as formas cística e alveolar da hidatidose causada por *Echinococcus granulosus* e *E. multilocularis* e a neurocisticercose causada pelas formas larvárias da *Taenia solium*. Os BZs provavelmente são ativos contra as formas intestinais da *Trichinella spiralis* dos seres humanos, mas quase certamente não afetam os estágios larvários teciduais. O albendazol é altamente eficaz contra as formas migratórias dos ancilóstomos de cães e gatos causadores da *larva migrans* cutânea, embora o tiabendazol tópico também possa ser utilizado com esta finalidade. As espécies microsporídias que causam infecções intestinais nos pacientes HIV-positivos respondem parcial (*Enterocytozoon bieneusi*) ou totalmente (*Encephalitozoon intestinais* e outras espécies *Encephalitozoon* semelhantes) ao albendazol. O albendazol também é eficaz contra protozoários anaeróbios, inclusive *Trichomonas vaginalis* e

Giardia lamblia. Embora os BZs tenham atividade antifúngica *in vitro*, estes fármacos não são úteis ao tratamento clínico das micoses humanas.

ADME. O tiabendazol é hidrossolúvel, enquanto o mebendazol e o albendazol são pouco solúveis em solução aquosa. A biodisponibilidade sistêmica baixa (22%) do mebendazol é atribuída a uma combinação de absorção reduzida e metabolismo rápido durante a primeira passagem pelo fígado. O mebendazol absorvido é aproximadamente 95% ligados às proteínas plasmáticas e extensivamente metabolizados. Ao contrário dos seus metabólitos, o mebendazol parece ser o composto farmacologicamente ativo. Os conjugados do mebendazol e seus metabólitos foram detectados na bile, mas quantidades mínimas do composto original aparecem na urina. A administração simultânea de *cimetidina* aumenta os níveis plasmáticos do mebendazol, possivelmente em consequência da inibição do metabolismo da primeira passagem mediada pelas enzimas do CYP.

Após administração oral, a absorção do albendazol é variável e errática, mas aumenta em presença de alimentos gordurosos e possivelmente sais biliares. O albendazol é rapidamente metabolizado em sulfóxido de albendazol no fígado e possivelmente também no intestino; este metabólito tem atividade anti-helmíntica potente. Cerca de 70% do sulfóxido de albendazol estão ligados às proteínas plasmáticas e tem uma meia-vida plasmática muito variável de 4 a 15 horas. O albendazol distribui-se bem aos diversos tecidos, inclusive cistos hidáticos, nos quais alcança concentrações de aproximadamente 20% dos níveis plasmáticos. A biodisponibilidade do composto original e a atividade do sulfóxido de albendazol explicam porque este fármaco é mais eficaz que o mebendazol no tratamento dos helmintos alojados nos tecidos. A oxidação dos derivados do sulfóxido no metabólito sulfona não quiral do albendazol, desprovido de ação farmacológica, provavelmente é a etapa limitante que determina a depuração e a meia-vida plasmática do enantiômero (+) do sulfóxido bioativo. Os metabólitos do albendazol são excretados principalmente na urina.

Usos terapêuticos. O tiabendazol ainda é útil quando aplicado topicamente para tratar larva *migrans* cutânea (erupção serpiginosa). A ivermectina substituiu o tiabendazol no tratamento da estrogiloidíase.

O mebendazol é eficaz para o tratamento das infecções por nematódeos GIs. Para o tratamento da enterobíase, o paciente deve ingerir um único comprimido de 100 mg, que deve ser repetido após duas semanas. Para o tratamento da ascaridíase, da tricuriase ou da ancilostomíase, o esquema posológico recomendado é de 100 mg de mebendazol ingeridos pela manhã e ao anoitecer durante três dias consecutivos (ou um único comprimido de 500 mg administrado em dose única). Se o paciente não ficar curado em três semanas depois do tratamento, deve-se administrar um segundo ciclo. Em dose única, o albendazol é mais eficaz que o mebendazol para tratar ancilostomíase e tricuriase.

O albendazol é seguro e altamente eficaz para o tratamento das infecções por nematódeos GIs, inclusive *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e ancilóstomos. Para o tratamento das parasitoses transmitidas pelo solo (enterobíase, ascaridíase, tricuriase e ancilostomíase), o albendazol deve ser ingerido em dose única de 400 mg para adultos e crianças com mais de 2 anos de idade. Para as crianças com idades entre 12 e 24 meses, a OMS recomendou uma dose reduzida de 200 mg. A dose de 400 mg de albendazol parece ser mais eficaz que o mebendazol em dose única de 500 mg para curar ancilostomíases e reduzir as contagens de ovos.

O albendazol é o fármaco preferido para tratar hidatidose cística causada pelo *Echinococcus granulosus*. Embora esse fármaco consiga índices de cura modestos quando utilizado isoladamente, ele é útil como tratamento coadjuvante no período perioperatório para reduzir o risco de disseminação da infecção em consequência do derramamento do conteúdo dos cistos durante o procedimento cirúrgico, ou antes de intervenções não cirúrgicas como punção, aspiração, injeção e repetição da aspiração (PAIR). O esquema posológico habitual para os adultos é de 400 mg, 2 vezes/dia (para as crianças, 15 mg/kg/dia, com dose máxima de 800 mg), por 1 a 6 meses. Embora seja o único fármaco disponível com atividade eficaz contra a equinococose alveolar causada

pelo *E. multilocularis*, o albendazol é parasitostático em vez de parasiticida e o tratamento por toda a vida, com ou sem intervenção cirúrgica, geralmente é necessário para controlar a infecção. O albendazol, no mesmo regime por 8 a 30 dias, também é o tratamento preferido para a neurocisticercose causada pelas formas larvárias da *Taenia solium*. O ciclo de tratamento pode ser repetido nas crianças e nos adultos, caso seja necessário, contanto que os efeitos tóxicos hepáticos e medulares ósseos sejam controlados. Em geral, o tratamento com glicocorticoides é iniciado antes de começar a administração do albendazol e é mantido por vários dias subsequentes de forma a reduzir a incidência dos efeitos colaterais resultantes das reações inflamatórias aos cisticercos em processo de destruição ou já mortos. Os glicocorticoides aumentam os níveis plasmáticos do sulfóxido de albendazol.

O albendazol (400 mg/dia) também mostrou-se eficaz como tratamento das infecções intestinais por microsporídeos nos pacientes com Aids. A infecção por *Capillaria philippinensis* pode ser tratada com o esquema de albendazol (400 mg/dia) durante 10 dias. O albendazol tem sido combinado com a DEC nos programas implantados para controlar a FL na maioria das regiões do mundo. A estratégia consiste em administrar o tratamento combinado anualmente durante 4 a 6 anos para manter a microfílaemia nos níveis mais baixos, de modo que a transmissão não possa ocorrer. O período de tratamento foi estimado de modo a corresponder à duração da fecundidade dos vermes adultos. Entretanto, para evitar reações graves às microfilárias em processo de destruição, a combinação de albendazol com ivermectina é recomendada nas regiões nas quais a filariose coexiste com a oncocercose ou a loíase.

Toxicidade, efeitos colaterais, precauções e contraindicações. Com exceção do tiabendazol, os BZs têm perfis de segurança excelentes. Em geral, a incidência de efeitos colaterais, principalmente sintomas GI brandos, é de apenas 1% das crianças tratadas. Os efeitos colaterais encontrados comumente durante a utilização das doses terapêuticas incluem anorexia, náuseas, vômitos e tontura. Na prática clínica rotineira, o mebendazol não causa efeitos tóxicos sistêmicos significativos, graças à sua baixa biodisponibilidade sistêmica. Os sintomas transitórios como

dor e distensão abdominais e diarreia foram descritos nos pacientes com infecções profundas e expulsão de vermes do trato GI. O albendazol causa poucos efeitos colaterais quando utilizado como tratamento de curta duração para helmintíases do trato GI, mesmo nos pacientes com infecções profundas. Mesmo durante os tratamentos prolongados da hidatidose cística e da neurocisticercose, o albendazol é bem tolerado pela maioria dos pacientes. O efeito colateral mais comum é a disfunção hepática, geralmente evidenciada por altos níveis das transaminases séricas; em casos raros, pode haver icterícia, mas as atividades enzimáticas retornam ao normal depois da conclusão do tratamento. As provas de função hepática devem ser monitoradas durante o tratamento prolongado com albendazol, que também não é recomendável para pacientes cirróticos. A segurança desse fármaco nas crianças com menos de 2 anos de idade ainda não foi confirmada.

Como grupo, os BZs demonstram pouquíssimas interações clinicamente significativas com outros fármacos. O albendazol provavelmente induz seu próprio metabolismo e os níveis plasmáticos dos seus metabólitos sulfóxidos podem aumentar quando ele é administrado simultaneamente com glicocorticoides e, possivelmente, praziquantel. É recomendável ter cautela quando utilizam-se doses altas de albendazol com inibidores gerais dos CYPs hepáticos. Como foi mencionado, a administração simultânea de cimetidina pode aumentar a biodisponibilidade do mebendazol.

Uso na gravidez. O albendazol e o mebendazol não são recomendados nas mulheres grávidas. Uma revisão do risco de anomalias congênitas associadas aos BZs concluiu que sua utilização durante a gravidez não estava associada ao aumento do risco de malformações congênitas graves; no entanto, recomenda-se que o tratamento seja evitado no primeiro trimestre da gravidez. A ancilostomíase ocorre em muitas gestantes dos países em desenvolvimento, inclusive em até um terço das mulheres grávidas da África Subsaariana. Como algumas dessas mulheres infectadas podem desenvolver anemia ferropriva resultando em desfechos gestacionais adversos, o tratamento com BZ poderia ser benéfico no segundo e no terceiro trimestres da gravidez. Não existem

evidências de que o tratamento materno com BZ acarrete riscos aos bebês amamentados.

Uso nas crianças pequenas. Os BZs não foram extensivamente estudados nas crianças com menos de 2 anos de idade. A OMS concluiu que os BZs podem ser usados para tratar crianças com mais de 1 ano de vida, contando que os riscos atribuídos às consequências adversas causadas pelos HTSs estejam justificados. A dose recomendada é de 200 mg de albendazol para crianças com idades entre 12 e 24 meses.

DIETILCARBAMAZINA (DEC)

A dietilcarbamazina (DEC) é o fármaco preferido para o controle e o tratamento da filariose linfática causada por *Wuchereria bancrofti* e *Brugia malayi* e para o tratamento da eosinofilia pulmonar tropical, que é uma apresentação clínica incomum da filariose linfática. A DEC também é o fármaco preferido para o tratamento da loíase causada pela infecção do parasito *L. loa*.

Entretanto, é preciso ter cautela durante o tratamento das infecções graves por esse parasito, porque a destruição rápida de grandes quantidades de microfilárias pode causar complicações potencialmente fatais depois do tratamento. A quimioterapia combinada em dose única anual de DEC e albendazol mostrou-se muito promissora ao controle da filariose linfática nas regiões geográficas nas quais não há endemias associadas de oncocercose e loíase.

Ação anti-helmíntica. O mecanismo de ação da DEC contra as espécies sensíveis de filárias não está bem esclarecido. As microfilárias das espécies sensíveis são as mais afetadas pela DEC. Esses estágios de desenvolvimento da *W. bancrofti*, da *B. malayi* e da *L. loa* desaparecem rapidamente do sangue humano depois da ingestão desse fármaco. As microfilárias do *O. volvulus* também desaparecem rapidamente da pele após o tratamento com DEC, mas esse fármaco não destrói as microfilárias dos nodos que contêm vermes adultos (fêmeas). Esse fármaco tem alguma atividade contra os estágios adultos dos ciclos de vida da *W. bancrofti*, da *B. malayi* e da *L. loa*, mas sua ação contra os vermes adultos do *O. volvulus* é desprezível.

ADME. A DEC é absorvida rapidamente pelo trato GI. Os níveis plasmáticos de pico ocorrem em 1 a 2 horas depois da administração de uma única dose oral e a meia-vida plasmática varia de 2 a 10 horas, dependendo do pH urinário. A alcalinização da urina pode aumentar os níveis plasmáticos, prolongar a meia-vida plasmática e acentuar os efeitos terapêuticos e tóxicos da DEC. Por essa razão, pode ser necessário reduzir as doses dos pacientes com disfunção renal. O metabolismo é rápido e extensivo e o metabólito principal, DEC-N-óxido, é ativo.

Indicações terapêuticas. Os esquemas recomendados são diferentes quando o fármaco é utilizado para quimioterapia populacional, tratamento da filariose confirmada ou profilaxia da infecção por filárias.

W. bancrofti, B. malayi e B. timori. Tradicionalmente, o esquema padronizado para o tratamento da FL dura 12 dias e utiliza a dose de 6 mg/kg/dia de DEC. Nos EUA, a prática corrente é administrar pequenas doses de teste com 50 a 100 mg (1-2 mg/kg para as crianças) durante um intervalo de três dias, antes de iniciar o esquema de tratamento por 12 dias. Contudo, a dose única de 6 mg/kg teve eficácias microfilaricida e macrofilaricida comparáveis às do esquema convencional. O tratamento em dose única pode ser repetido a cada 6 a 12 meses, conforme a necessidade. Embora a DEC geralmente não reverta as lesões linfáticas existentes, o tratamento precoce dos pacientes sintomáticos pode evitar que se desenvolvam novas lesões deste tipo. Para o tratamento em massa com o objetivo de reduzir a microfilaremia a níveis suficientes para interromper a transmissão, entre as estratégias eficazes está o acréscimo da DEC ao sal de mesa (0,2-0,4% da base por peso). A DEC administrada em dose oral única anual de 6 mg/kg é mais eficaz para reduzir a microfilaremia quando combinada com o albendazol (400 mg) ou com a ivermectina (0,2-0,4 mg/kg). Em geral, a terapia é bem tolerada.

O. volvulus e L. loa. A DEC está contraindicada para o tratamento da oncocercose porque causa reações graves associadas à destruição das microfilárias, inclusive o agravamento das lesões oculares. A ivermectina é o fármaco preferido para tratar essa infecção. Apesar dos

seus inconvenientes, a DEC ainda é o melhor fármaco disponível para tratar loíase. O tratamento é iniciado com doses de teste de 50 mg/dia (1 mg/kg para crianças) durante 2 a 3 dias, aumentando-se a dose até o máximo tolerável de 9 mg/kg em três tomadas diárias por 2 a 3 semanas no total. Para os pacientes com microfilaremia grave, são recomendadas doses de teste menores, geralmente precedidas do tratamento com glicocorticoides ou anti-histamínicos para atenuar as reações à destruição das microfilárias. O albendazol pode ser útil aos pacientes que não responderam ao tratamento com DEC ou que não conseguem tolerar esse fármaco. A DEC é clinicamente eficaz contra as microfilárias e os vermes adultos da *Dipetalonema streptocerca*. A DEC não é mais recomendada como primeira opção para o tratamento da toxocaríase.

Toxicidade e efeitos colaterais. Com as doses diárias menores que 8 a 10 mg/kg, as reações tóxicas diretas à DEC raramente são graves e, em geral, desaparecem depois de alguns dias, apesar da continuação do tratamento. Essas reações incluem anorexia, náuseas, cefaleia e, em doses altas, vômitos. Os efeitos adversos principais resultam direta ou indiretamente da resposta do hospedeiro à destruição dos parasitos, principalmente das microfilárias. As reações tardias aos vermes adultos em processo de destruição podem causar linfangite, edema e abscessos linfoides com as filarioses causadas pela *W. bancrofti* e *B. malayi*, além de pequenas pápulas cutâneas com a loíase. A DEC causa efeitos colaterais graves em alguns pacientes com infecções profusas por *L. loa*, inclusive hemorragias retinianas e encefalopatia grave. Nos pacientes com oncocercose, a *reação de Mazzotti* geralmente ocorre em algumas horas após a primeira dose.

Precauções e contraindicações. O tratamento populacional com DEC deve ser evitado quando há endemia de oncocercose ou loíase, mas esse fármaco pode ser usado para proteger viajantes de outros países contra essas infecções. O tratamento prévio com glicocorticoides e anti-histamínicos geralmente é utilizado para atenuar as reações indiretas à DEC, que resultam da liberação dos antígenos das microfilárias em processo de destruição. A redução da dose pode ser apropriada aos pacientes com disfunção renal ou urina persistentemente alcalina.

DOXICICLINA

Os parasitos filarióticos, inclusive *W. bancrofti* e *O. volvulus*, são portadores de simbiontes bacterianos do gênero *Wolbachia* contra os quais os ciclos de tratamento com doxiciclina ([Capítulo 55](#)) (≥ 6 semanas) nos pacientes com filariose por *W. bancrofti* e oncocercose são eficazes. O tratamento com doxiciclina (100 mg/dia) para destruição da *Wolbachia* por seis semanas resulta na esterilização das fêmeas adultas dos vermes *Onchocerca*.

IVERMECTINA

A ivermectina é um análogo semissintético da avermectina B_{1a} (abamectina) utilizada como inseticida para controle das plantações. Hoje, a ivermectina é amplamente utilizada para controlar e tratar uma grande variedade de infecções causadas por nematódeos (vermes cilíndricos) parasitários e artrópodes (insetos, carrapatos e ácaros) que infectam animais silvestres e domésticos.

MECANISMO DE AÇÃO. A ivermectina imobiliza os parasitos expostos induzindo paralisia tônica da musculatura. As avermectinas induzem paralisia por ativação de uma família de canais de Cl⁻ ativados por ligandos, principalmente os canais de Cl⁻ controlados por glutamato, que estão presentes apenas nos invertebrados. A ivermectina provavelmente liga-se aos canais de Cl⁻ ativados por glutamato, que estão presentes nas células nervosas ou musculares dos nematódeos, causando hiperpolarização em consequência do aumento da concentração intracelular do cloreto, levando à paralisia do parasito. As avermectinas também ligam-se com grande afinidade aos canais de Cl⁻ controlados pelo ácido γ -aminobutírico (GABA) e outros ligandos, que estão presentes nos nematódeos, por exemplo, *Ascaris*, e nos insetos, mas as consequências fisiológicas desta ligação não estão bem definidas.

ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA. Nos seres humanos infectados pelo *O. volvulus*, a ivermectina causa redução rápida e profunda das contagens de microfilárias na pele e nos tecidos oculares, que persiste por 6 a 12 meses. Esse fármaco produz poucos efeitos discerníveis nos parasitos

adultos, mas atua nas larvas em desenvolvimento e bloqueia a saída das microfilárias do útero das fêmeas adultas do parasito. Com a redução das microfilárias da pele, a ivermectina diminui a transmissão ao mosquito vetor do gênero *Simulium*. A ivermectina também é eficaz contra as microfilárias, mas não contra os vermes adultos da *W. bancrofti*, *B. malayi*, *L. loa* e *M. ozzardi*. Nos seres humanos, esse fármaco tem eficácia excelente contra *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* e larva *migrans* cutânea.

ADME. Nos seres humanos, os níveis de pico plasmático da ivermectina são alcançados 4 a 5 horas após a administração oral. A meia-vida terminal longa (~ 57 h nos adultos) depende principalmente da depuração sistêmica baixa (~ 1-2 L/hora) e o amplo volume aparente de distribuição. A porcentagem de ligação da ivermectina às proteínas plasmáticas é de 93%. O fármaco é, em sua maior parte, convertido pelo CYP3A4 hepático. Quase nenhuma ivermectina aparece na urina humana em sua forma conjugada ou livre.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Oncocercose. A ivermectina administrada em dose oral única (150-200 µg/kg) durante 6 a 12 meses é o fármaco preferido para o tratamento da oncocercose dos adultos e das crianças com idade de 5 anos ou mais. A redução acentuada das microfilárias da pele proporciona alívio importante do prurido intenso, que é uma das manifestações clínicas da oncocercose. A eliminação das microfilárias da pele e dos tecidos oculares ocorre depois de alguns dias e persiste por 6 a 12 meses; em seguida, a dose deve ser repetida. Entretanto, o tratamento não leva à cura porque a ivermectina tem pouca ação contra o verme adulto do *O. volvulus*. As doses administradas anualmente são muito seguras e reduzem de forma substancial a transmissão dessa infecção. A resistência à ivermectina e a um fármaco semelhante, moxidectina, foi detectada em vários parasitos de importância veterinária, sugerindo o potencial para desenvolver resistência semelhante pelos parasitos humanos, principalmente durante as campanhas de tratamento em massa.

Filariose linfática. A ivermectina é tão eficaz quanto a DEC para o controle da filariose linfática e, ao contrário desta última, pode ser utilizada nas regiões endêmicas para oncocercose, loíase ou ambas. Uma única dose anual de ivermectina (200 µg/kg) com uma única dose anual de albendazol (400 mg) são ainda mais eficazes para controlar a filariose linfática, em comparação com o uso isolado de um destes fármacos. Esse esquema duplo também reduz as infecções por nematódeos intestinais.

Estrongiloidíase. A ivermectina administrada em dose única de 150 a 200 µg/kg é o fármaco preferido para o tratamento da estrongiloidíase humana. Em geral, recomenda-se a administração de uma segunda dose na semana seguinte à primeira. Esse esquema é mais eficaz que o tratamento com albendazol por três dias.

Infecções por outros nematódeos intestinais. A ivermectina é mais eficaz contra ascaridíase e enterobíase, que a tricuriase ou a ancilostomíase. Com essas duas últimas infecções, embora não consiga a cura, esse fármaco reduz significativamente a intensidade da infecção.

Outras indicações. Administrada em dose oral única de 200 µg/kg, a ivermectina é a primeira opção de tratamento para larva *migrans* cutânea causada pelos ancilóstomos de cães ou gatos e para o tratamento da escabiose. Nos casos de escabiose sem complicações, devem ser administradas duas doses com intervalos de 1 a 2 semanas. Doses repetidas devem ser administradas aos pacientes com escabiose grave (crostosa), com um esquema recomendado de sete doses de 200 µg/kg administradas durante as refeições nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 22 e 29. A ivermectina também parece ser eficaz na pediculose humana do couro cabeludo.

Toxicidade, efeitos colaterais e precauções. A ivermectina é bem tolerada pelos seres humanos não infectados. Nas filarioses, o tratamento com ivermectina comumente desencadeia uma reação semelhante à de Mazzotti à medida que as microfilárias são destruídas. A intensidade e as características dessas reações estão relacionadas com a quantidade de microfilárias presentes. Depois do tratamento das infecções por *O. volvulus*, esses efeitos colaterais geralmente se limitam a prurido brando

e linfadenopatia dolorosa, que ocorrem em 5 a 35% dos pacientes, persistem por apenas alguns dias e são atenuadas pelo ácido acetilsalicílico e pelos anti-histamínicos. Em casos raros, ocorrem reações mais graves como febre alta, taquicardia, hipotensão, prostração, tontura, cefaleia, mialgia, artralgia, diarreia e edemas facial e periférico; essas reações podem melhorar com o tratamento glicocorticoide. A ivermectina causa efeitos colaterais mais brandos que a DEC e, ao contrário dessa última, raramente agrava as lesões oculares causadas pela oncocercose. Esse fármaco pode causar efeitos colaterais graves, embora sejam raros, inclusive incapacidade física grave e encefalopatias nos pacientes com contagens altas de microfilárias da *L. loa*. A encefalopatia causada pela *L. loa* está associada ao tratamento com ivermectina dos pacientes com níveis de microfilaremia em 30.000 microfilárias por mililitro de sangue ou mais. Em razão dos seus efeitos nos receptores de GABA do SNC, esse fármaco está contraindicado aos pacientes com anormalidades da barreira hematencefálica (p. ex., tripanossomíase africana e meningite). A ivermectina não foi aprovada para crianças com idade inferior a 5 anos ou para gestantes ou as mulheres que estão amamentando (são encontrados baixos níveis do fármaco no leite materno).

PRAZIQUANTEL

O praziquantel é eficaz contra a maioria dos cestódeos e trematódeos que infectam seres humanos, mas os nematódeos geralmente não são sensíveis. Esse fármaco é utilizado mais comumente no tratamento da esquistossomose.

Mecanismo de ação anti-helmíntica. O praziquantel produz dois efeitos principais nos esquistossomos adultos. Com as concentrações eficazes mais baixas, esse fármaco aumenta a atividade muscular e, em seguida, causa contrações e paralisia espástica. Os vermes tratados desprendem-se das paredes dos vasos sanguíneos e migram das veias mesentéricas para o fígado. Com concentrações ligeiramente maiores, o praziquantel causa lesão tegumentar e expõe alguns antígenos do tegumento parasitário. A eficácia clínica desse fármaco correlaciona-se mais diretamente com sua ação tegumentar. O praziquantel é ineficaz contra

os esquistossomos juvenis e, por essa razão, é relativamente ineficaz nas infecções recentes. A integridade do sistema imune parece ser importante para a eficácia clínica desse fármaco.

Absorção, destino e excreção. O praziquantel é prontamente absorvido depois da administração oral e seus níveis de pico no plasma humano são alcançados em 1 a 2 horas. O metabolismo extensivo durante a primeira passagem pelo fígado, com formação de muitos derivados hidroxilados e conjugados inativos, limita a biodisponibilidade do fármaco e resulta em concentrações plasmáticas desses metabólitos no mínimo 100 vezes maiores que as do praziquantel. A porcentagem de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 80%. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 0,8 a 3 horas, dependendo da dose, em comparação com as 4 a 6 horas dos seus metabólitos; a meia-vida pode ser prolongada nos pacientes com doença hepática grave, inclusive esquistossomose hepatoesplênica. Em torno de 70% da dose oral do praziquantel são recuperados na forma de metabólitos urinários nas primeiras 24 horas; a maior parte restante é eliminada na bile.

Indicações terapêuticas. O praziquantel é o fármaco preferido para o tratamento da esquistossomose causada por todas as espécies de *Schistosoma* que infectam seres humanos. A dose oral única de 40 mg/kg, ou três doses de 20 mg/kg administradas a intervalos de 4 a 6 horas, geralmente assegura índices de cura entre 70 a 95% e reduções consistentemente altas (> 85%) das contagens de ovos. Três doses de 25 mg/kg administradas a cada 4 a 8 horas no mesmo dia asseguram altos índices de cura das infecções com trematódeos hepáticos como *C. sinensis* e *O. viverrini*, ou com trematódeos intestinais como *F. buski*, *H. heterophyes* e *M. yokogawai*. O mesmo esquema de três doses administradas por dois dias é altamente eficaz contra as infecções pelo trematódeo pulmonar *P. westermani*. É importante salientar que o trematódeo hepático *F. hepatica* é resistente ao praziquantel e deve ser tratado com o BZ triclabendazol. Pequenas doses de praziquantel podem ser usadas com sucesso para tratar infecções intestinais por cestódeos adultos, (uma dose oral única de 25 mg/kg para *H. nana* e 10-20 mg/kg para *D. latum*, *T. saginata* ou *T. solium*). A repetição do tratamento depois de 7 a 10 dias é recomendada para pacientes com infecções

maciças por *H. nana*. Embora o albendazol seja preferido para o tratamento da cisticercose humana, o praziquantel é uma alternativa, mas seu uso com esta finalidade é limitado pela interação farmacocinética importante com a dexametasona e outros corticoides que precisam ser administrados simultaneamente nessa doença.

Toxicidade, precauções e interações. Logo depois da ingestão do praziquantel, o paciente pode ter desconforto abdominal e sonolência; estes efeitos diretos são transitórios e dose-dependentes. Os efeitos indiretos como febre, prurido, urticária, erupções, artralgia e mialgia são referidos ocasionalmente. Esses efeitos colaterais e a acentuação da eosinofilia geralmente estão relacionados com a carga parasitária e, conseqüentemente, parecem ser atribuíveis à destruição e à liberação dos antígenos dos parasitos. Com a neurocisticercose, as reações inflamatórias ao praziquantel podem causar meningismo, convulsões, distúrbios mentais e pleocitose do líquido cefalorraquidiano. Em geral, esses efeitos têm início tardio, persistem por 2 a 3 dias e melhoram com o tratamento sintomático à base de analgésicos e anticonvulsivantes. O praziquantel é considerado seguro para crianças com idade superior a 4 anos. Concentrações baixas do fármaco aparecem no leite materno, mas não existem evidências de que ele seja mutagênico ou carcinogênico. A biodisponibilidade do praziquantel é reduzida pelos indutores dos CYPs hepáticos. A dexametasona reduz a biodisponibilidade do praziquantel. Em determinadas circunstâncias, o praziquantel pode aumentar a biodisponibilidade do albendazol. O praziquantel está contraindicado aos pacientes com cisticercose ocular porque a reação do hospedeiro pode lesar irreversivelmente os olhos. Pouco depois de ingerir o fármaco, devem ser evitadas atividades como dirigir, operar máquinas e realizar outras tarefas que exijam atenção mental. A doença hepática grave pode prolongar a meia-vida do praziquantel e isso requer ajustes posológicos para esses pacientes.

METRIFONATO

O metrifonato (triclorfona) é um composto organofosforado utilizado inicialmente como inseticida e depois como anti-helmíntico, principalmente para tratar *S. haematobium*. O metrifonato é um pró-

fármaco que, em pH fisiológico, é convertido por reações não enzimáticas em *diclorvos* (2,2-diclorovinil-dimetilfosfato, ou DDVP), um inibidor potente das colinesterases ([Capítulo 10](#)). Contudo, não é provável que apenas a inibição das colinesterases explique as propriedades antiesquistossômicas do metrifonato.

OXAMNIQUINA. A oxamniquina é utilizada como segunda opção de tratamento (a primeira é o praziquantel) da infecção por *S. mansoni*. O *S. haematobium* e o *S. japonicum* são resistentes a esse fármaco.

NICLOSAMIDA. A niclosamida, um derivado halogenado da salicilanilida, foi introduzida para uso humano como tenicida. O uso da niclosamida não é mais autorizado nos EUA.

PIPERAZINA. A piperazina foi suplantada como primeira opção de anti-helmíntico pelos fármacos mais bem tolerados e mais facilmente administrados como os derivados benzimidazólicos.

PAMOATO DE PIRANTEL

Inicialmente, o pamoato de pirantel foi introduzido na prática veterinária como anti-helmíntico de amplo espectro para tratar infecções por ancilóstomos, nematódeos e oxiúros. Sua eficácia e a inexistência de efeitos tóxicos levaram à sua experimentação como anti-helmíntico intestinal para os seres humanos. O *pamoato de oxantel*, um análogo *m*-oxifenólico do pirantel, é eficaz em dose única para o tratamento da tricuriase.

Ação anti-helmíntica. O pirantel e seus análogos são agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes. Esses fármacos abrem os canais de cátions não seletivos, induzem a ativação persistente dos receptores nicotínicos da acetilcolina e causam paralisia espástica dos vermes. O pirantel também inibe as colinesterases. Esse fármaco é eficaz contra ancilóstomos, oxiúros e nematódeos, mas é ineficaz contra *T. trichiura*, que paradoxalmente é sensível ao análogo oxantel.

ADME. O pamoato de pirantel não é bem absorvido pelo trato GI e esta característica limita sua ação contra os nematódeos GIs intraluminares.

Menos de 15% da dose são excretados na urina na forma de composto original e seus metabólitos. A porcentagem principal da dose administrada é recuperada das fezes.

Indicações terapêuticas. O pamoato de pirantel é uma alternativa ao mebendazol ou ao albendazol como tratamento da ascaridíase e da enterobíase. Índices altos de cura foram conseguidos com a administração de uma única dose oral de 11 mg/kg, no máximo 1 g. O pirantel também é eficaz contra as ancilostomíases causadas por *A. duodenale* e *N. americanus*, embora seja necessário repetir o tratamento para curar as infecções profusas por *N. americanum*. O pirantel deve ser utilizado em combinação com o oxantel para tratar infecções mistas por *T. trichiura*. Na enterobíase, é recomendável repetir o tratamento depois de um intervalo de duas semanas. Nos EUA, o pirantel é comercializado como fármaco vendido sem prescrição para tratar enterobíase.

Precauções. Sintomas GIs brandos e transitórios são detectados ocasionalmente nos seres humanos, assim como cefaleia, tontura, erupções cutâneas e febre. Os efeitos do pamoato de pirantel não foram estudados em gestantes. Como o pamoato de pirantel e a piperazina são mutuamente antagônicos no que se refere a seus efeitos neuromusculares sobre os parasitos, esses fármacos não devem ser administrados simultaneamente.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**, 12ª edição.

Capítulo 52

Sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, quinolonas e agentes para infecções do trato urinário

SULFONAMIDAS

As sulfonamidas foram os primeiros agentes quimioterápicos eficazes a serem utilizados por via sistêmica para a profilaxia e a cura de infecções bacterianas dos seres humanos. O advento da penicilina e, posteriormente de outros antibióticos, diminuiu a utilidade das sulfonamidas, mas a introdução da combinação de trimetoprima e sulfametoxazol em meados da década de 1970 aumentou o uso das sulfonamidas na profilaxia e no tratamento de infecções microbianas específicas. As *sulfonamidas* são derivados da *para*-aminobenzeno-sulfonamida (sulfanilamida; Figura 52-1) e são congêneres do ácido para-amino benzoico. A maioria é relativamente insolúvel em água, mas seus sais de sódio são rapidamente solúveis.

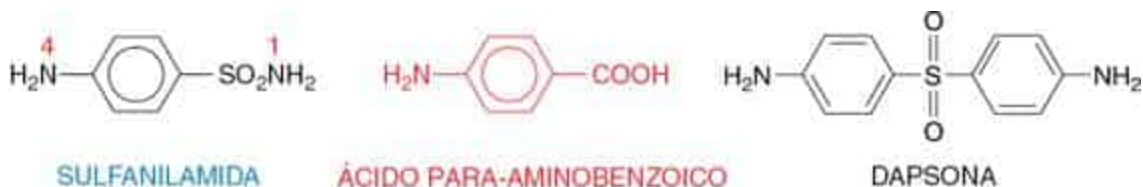


Figura 52-1 Sulfanilamida e ácido para-aminobenzoico. As sulfonamidas são derivados da sulfanilamida e atuam por serem congêneres do para-aminobenzoato (PARA). O agente antimicrobiano e anti-inflamatório dermatológico dapsona (4,4'-diaminodifenilsulfona, ver Figura 56-5 e

Capítulo 65) também apresenta semelhança com o PABA e a sulfanilamida.

Todos os pré-requisitos estruturais mínimos para a ação antibacteriana estão reunidos na própria sulfanilamida. O enxofre deve estar diretamente ligado ao anel benzeno. O grupo *para*-NH₂ (cujo N foi designado como N4) é essencial e pode ser substituído apenas pelas moléculas que possam ser convertidas *in vivo* a um grupo amino livre. As substituições efetuadas no grupo NH₂ amida (posição N1) exercem efeitos variáveis sobre a atividade antibacteriana da molécula. Todavia, a substituição dos núcleos aromáticos heterocíclicos em N1 produz compostos altamente potentes.

MECANISMO DE AÇÃO. As sulfonamidas são inibidores competitivos da *di-hidropteroato-sintase*, a enzima bacteriana responsável pela incorporação do ácido *para*-aminobenzoico (PABA) ao ácido *di-hidropteroico*, o precursor imediato do ácido fólico (Figura 52-2). Os microrganismos sensíveis são aqueles que precisam sintetizar o seu próprio ácido fólico; as bactérias capazes de utilizar o folato pré-formado não são afetadas. A toxicidade é seletiva para as bactérias porque as células de mamíferos necessitam do ácido fólico pré-formado, não conseguem sintetizá-lo e não são sensíveis aos fármacos que atuam por este mecanismo.

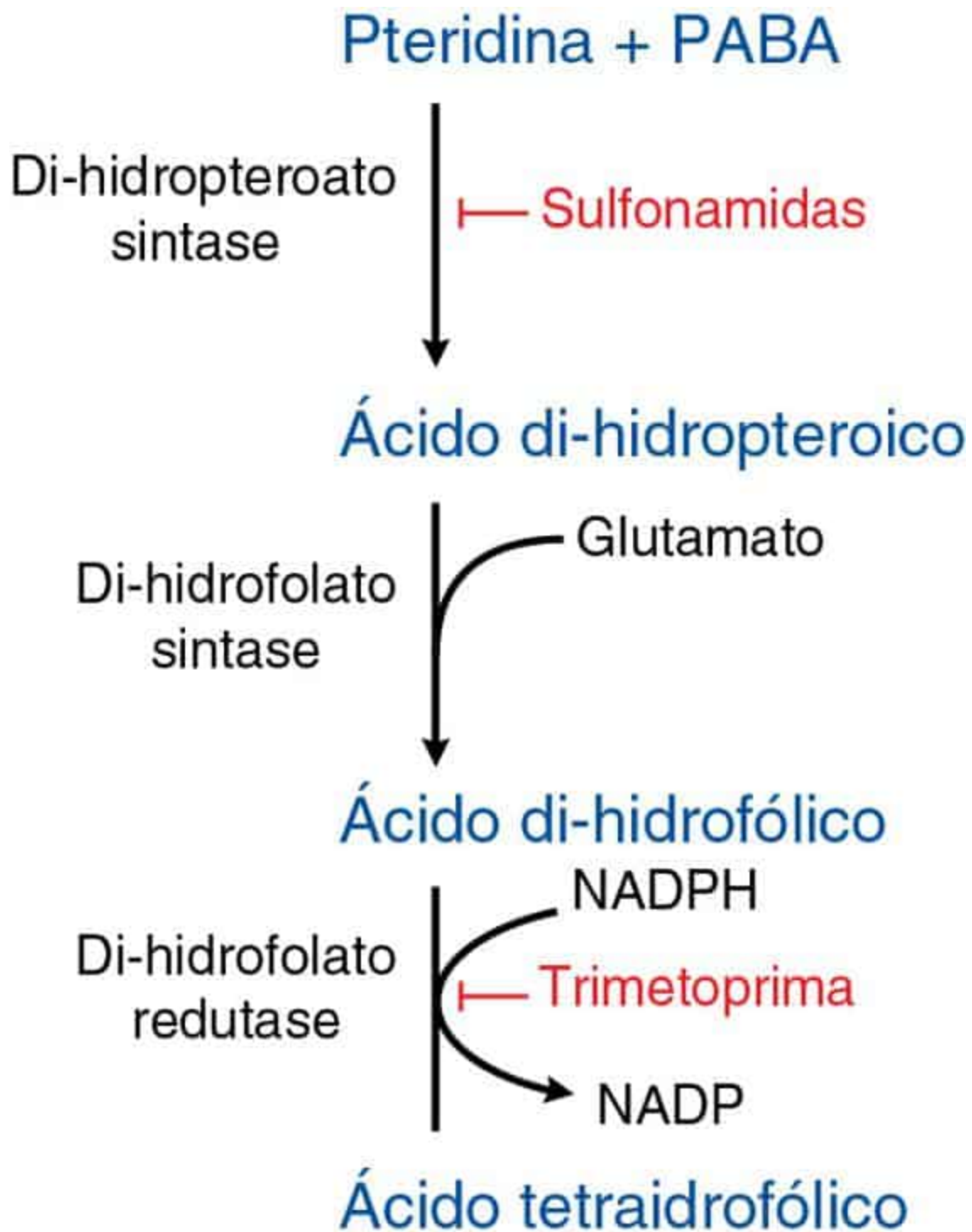


Figura 52-2 Etapas do metabolismo do folato bloqueadas pelas sulfonamidas e pela trimetoprima. A coadministração de uma sulfonamida e trimetoprima introduz blocos sequenciais na via biossintética para o

tetraidrofolato; a combinação é muito mais eficiente do que cada agente sozinho.

SINERGISMO DAS SULFONAMIDAS. A *trimetoprima* produz efeito sinérgico quando utilizado com uma sulfonamida. Esse antibiótico é um inibidor competitivo potente e seletivo da *di-hidrofolato redutase* microbiana, a enzima que reduz o *di-hidrofolato* a *tetraidrofolato*, que é necessária para as reações de transferência de um carbono. Por conseguinte, a administração simultânea de sulfonamida e trimetoprima causa bloqueios sequenciais da via de síntese de tetraidrofolato dos microrganismos (Figura 52-2), a combinação é muito mais eficiente do que cada agente isolado.

EFEITOS ANTIMICROBIANOS

As sulfonamidas exibem uma ampla faixa de atividade antimicrobiana contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. Entretanto, as cepas resistentes tornaram-se comuns, de modo que a utilidade desses fármacos declinou proporcionalmente. Em geral, as sulfonamidas são *bacteriostáticas* e os mecanismos de defesa celular e humoral do hospedeiro são essenciais para a erradicação final da infecção.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO. A resistência às sulfonamidas é um problema crescente. Os microrganismos que podem ser sensíveis às sulfonamidas *in vitro* incluem *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calymmatobacterium granulomatis* e *Chlamydia trachomatis*. As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) variam de 0,1 µg/mL para a *C. trachomatis* a 4 a 64 µg/mL para *Escherichia coli*. As concentrações plasmáticas máximas dos fármacos que podem ser obtidas *in vivo* são de aproximadamente 100 a 200 µg/mL. A maioria das cepas isoladas de *Neisseria meningitidis* e *Shigella* tornou-se resistente, assim como várias cepas de *E. coli* isoladas dos pacientes com infecções do trato urinário (adquiridas na comunidade).

RESISTÊNCIA BACTERIANA ADQUIRIDA ÀS SULFONAMIDAS. A resistência bacteriana às sulfonamidas provavelmente se desenvolveu por mutação e

seleção aleatórias, ou por transferência de resistência por meio de plasmídeos ([Capítulo 48](#)). Em geral, a resistência adquirida às sulfonamidas não envolve resistência cruzada aos antimicrobianos de outras classes. A resistência às sulfonamidas pode surgir a partir de: (1) menor afinidade da di-hidropteroato sintase pelas sulfonamidas, (2) diminuição da permeabilidade bacteriana ou efluxo ativo do fármaco, (3) uma via metabólica alternativa para a síntese de um metabólito essencial, ou (4) produção aumentada de um metabólito essencial ou um antagonista do fármaco (p. ex., PABA). A resistência mediada por plasmídeos deve-se à di-hidropteroato sintetase resistente codificada por plasmídeos.

ADME

Com exceção das sulfonamidas especialmente desenvolvidas pelos seus efeitos locais no intestino ([Capítulo 47](#)), essa classe de fármacos é rapidamente absorvida pelo trato GI. Em torno de 70 a 100% da dose oral é absorvida e pode-se detectar a presença de sulfonamida na urina 30 minutos depois da sua ingestão. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados em 2 a 6 horas, dependendo do fármaco. O intestino delgado constitui o principal local de absorção, mas parte do fármaco é absorvida no estômago. A absorção em outros locais como a vagina, o trato respiratório ou a pele esfoliada é variável e imprevisível, mas uma quantidade expressiva pode entrar no organismo e causar reações tóxicas nos indivíduos suscetíveis, ou causar sensibilização.

Todas as sulfonamidas ligam-se em grau variável às proteínas plasmáticas, particularmente a albumina. O grau de ligação é determinado pela hidrofobicidade do fármaco específico e por seu pK_a ; em pH fisiológico, os fármacos com valor elevado de pK_a têm porcentagens pequenas de ligação às proteínas e vice-versa. As sulfonamidas distribuem-se por todos os tecidos do corpo. A fração difusível da *sulfadiazina* distribui-se uniformemente pela água corporal total, enquanto o *sulfisoxazol* limita-se, em grande parte, ao espaço extracelular. Como o conteúdo de proteína desses líquidos é habitualmente baixo, o fármaco encontra-se presente na forma ativa livre. Depois da administração sistêmica de doses adequadas, a

sulfadiazina e o sulfisoxazol atingem concentrações no líquido cerebrospinal que podem ser eficazes contra infecções das meninges. Entretanto, devido ao aparecimento de microrganismos resistentes às sulfonamidas, esses fármacos raramente são utilizados para o tratamento da meningite. As sulfonamidas atravessam rapidamente a placenta e alcançam a circulação fetal. As concentrações obtidas nos tecidos fetais são suficientes para causar efeitos antibacterianos e tóxicos.

As sulfonamidas são metabolizadas no fígado. O principal derivado metabólico é a sulfonamida N4-acetilada. A acetilação, gera os produtos resultantes que não possuem atividade antibacteriana, mas continuam retendo o potencial tóxico da substância original.

As sulfonamidas são eliminadas do organismo em parte na forma inalterada e, em parte, como produtos metabólicos. A maior fração é excretada na urina, de modo que a meia-vida das sulfonamidas no organismo depende da função renal. Na urina ácida, as sulfonamidas mais antigas são insolúveis e podem precipitar, formando depósitos cristalinos que podem causar obstrução urinária. Quantidades pequenas são eliminadas nas fezes, na bile, no leite e em outras secreções.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DAS SULFONAMIDAS ESPECÍFICAS

Com base na velocidade de sua absorção e excreção, as sulfonamidas podem ser classificadas (Quadro 52-1).

QUADRO 52-1

Classes das sulfonamidas

CLASSE	SULFONAMIDA	MEIA-VIDA SÉRICA (horas)
Absorvidas e excretadas rapidamente	Sulfisoxazol	5-6
	Sulfametoxazol	11
	Sulfadiazina	10
Pouco absorvidas e ativas no lúmen intestinal	Sulfassalazina	—
Aplicadas topicamente	Sulfacetamida	—

	Sulfadiazina de prata	—
Ação prolongada	Sulfadoxina	100-230

SULFONAMIDAS ABSORVIDAS E ELIMINADAS RAPIDAMENTE

Sulfisoxazol. O sulfisoxazol é uma sulfonamida rapidamente absorvida e excretada com excelente atividade antibacteriana. Sua elevada solubilidade elimina grande parte da toxicidade renal inerente ao uso das sulfonamidas mais antigas. O sulfisoxazol liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas. Depois de uma dose oral de 2 a 4 g, são obtidas concentrações plasmáticas máximas de 110 a 250 µg/mL em 2 a 4 horas. Cerca de 30% do sulfisoxazol no sangue e aproximadamente 30% na urina encontram-se na forma acetilada. Os rins excretam aproximadamente 95% de uma dose única em 24 horas. Por conseguinte, as concentrações urinárias do fármaco ultrapassam acentuadamente as do sangue e podem ser bactericidas. A concentração no líquido cefalorraquidiano é, em média, cerca de um terço do seu nível sanguíneo. O acetilsulfisoxazol é comercializado em combinação com o etilsuccinato de eritromicina para uso nas crianças com otite média.

Os efeitos adversos produzidos por esse fármaco assemelham-se aos observados de outras sulfonamidas. Em virtude de sua solubilidade relativamente alta na urina, em comparação com a sulfadiazina, o sulfisoxazol raramente causa hematúria ou cristalúria (0,2%-0,3%). Apesar disso, os pacientes que fazem uso desse fármaco devem ingerir quantidades adequadas de água. O sulfisoxazol deve ser utilizado com cautela em pacientes com disfunção renal. A exemplo de todas as outras sulfonamidas, esse fármaco pode produzir reações de hipersensibilidade, algumas potencialmente fatais.

Sulfametoxazol. O sulfametoxazol é um congênere próximo do sulfisoxazol; todavia, suas taxas de absorção entérica e excreção urinária são mais lentas. Esse fármaco é administrado por via oral e utilizado para tratar infecções urinárias e sistêmicas. É preciso tomar as devidas precauções para evitar a ocorrência de cristalúria causada pelo sulfametoxazol,

devido à elevada porcentagem da forma acetilada relativamente insolúvel do fármaco na urina. As indicações clínicas do sulfametoxazol são as mesmas do sulfisoxazol. Nos EUA, o sulfametoxazol é comercializado apenas em combinações de doses fixas com trimetoprima.

Sulfadiazina. A sulfadiazina administrada por via oral é rapidamente absorvida pelo trato GI. As concentrações sanguíneas máximas são alcançadas em 3 a 6 horas. Em torno de 55% do fármaco ligam-se às proteínas plasmáticas. As concentrações terapêuticas são alcançadas no líquido cefalorraquidiano em 4 horas após a administração de uma dose única de 60 mg/kg por via oral. A sulfadiazina é rapidamente excretada pelo rim, tanto na forma livre quanto na acetilada; em torno de 15 a 40% da sulfadiazina excretada encontram-se na forma acetilada. A alcalinização da urina acelera a depuração renal de ambas as formas ao reduzir sua reabsorção tubular. Devem ser tomadas todas as precauções para assegurar uma ingestão adequada de líquidos, de modo a obter um débito urinário de pelo menos 1.200 mL nos adultos e volumes correspondentes nas crianças. Se não for possível obter esse débito, pode-se administrar bicarbonato de sódio para reduzir o risco de cristalúria.

SULFONAMIDAS POUCO ABSORVIDAS

Sulfassalazina. A sulfassalazina é pouco absorvida pelo trato GI. Ela é utilizada no tratamento da colite ulcerativa e enterite regional. A sulfassalazina é degradada por bactérias intestinais a sulfapiridina e 5-aminossalicilato (5-ASA, mesalazina; Figuras 47-2 a 47-4), o agente ativo nas doenças intestinais inflamatórias e a sulfapiridina, uma sulfonamida que é absorvida e excretada na urina.

SULFONAMIDAS PARA USO TÓPICO

Sulfacetamida. A sulfacetamida é o derivado N1-acetil substituído da sulfanilamida. Sua hidrossolubilidade é cerca de 90 vezes maior que a da sulfadiazina. As soluções do sal sódico do fármaco são amplamente empregadas no tratamento das infecções oftálmicas. As concentrações

muito altas alcançadas no humor aquoso não são irritantes para os olhos e mostram-se eficazes contra microrganismos sensíveis. O fármaco penetra nos líquidos e nos tecidos oculares em alta concentração. As reações de sensibilidade à sulfacetamida são raras, mas esse fármaco não deve ser utilizado pelos pacientes com hipersensibilidade reconhecida às sulfonamidas. Uma solução do sal sódico a 30% tem pH de 7,4, enquanto as soluções sódicas das outras sulfonamidas são altamente alcalinas. Ver descrição das indicações oftálmicas e dermatológicas nos [Capítulos 64 e 65](#).

Sulfadiazina de prata. A sulfadiazina de prata é utilizada topicamente para reduzir a colonização microbiana e a incidência de infecções das feridas decorrentes de queimaduras. A sulfadiazina de prata não deve ser utilizada no tratamento de infecção grave estabelecida. A prata é liberada lentamente da preparação em concentrações que são seletivamente tóxicas para os microrganismos. Entretanto, as bactérias podem desenvolver resistência a este fármaco. Apesar da pouca absorção da prata, a concentração plasmática da sulfadiazina pode aproximar-se dos níveis terapêuticos se uma grande área de superfície estiver envolvida. As reações adversas — ardência, erupção e prurido — são pouco frequentes. A sulfadiazina de prata é considerada o fármaco preferido para a profilaxia das infecções das queimaduras.

Mafenida. Essa sulfonamida (α -amino-*p*-tolueno-sulfonamida) é aplicada de forma tópica, para evitar a colonização de queimaduras por uma grande variedade de bactérias gram-negativas e gram-positivas. A mafenida não deve ser utilizada no tratamento de infecção profunda estabelecida. Os efeitos adversos consistem em dor intensa nos locais de aplicação, reações alérgicas e perda de líquido por evaporação da superfície da ferida porque os curativos oclusivos não são aplicados. O fármaco e seu metabólito principal inibem a *anidrase carbônica* e a urina torna-se alcalina. Alguns pacientes podem ter acidose metabólica com taquipneia e hiperventilação compensatórias; estes efeitos limitam a utilidade deste fármaco. A mafenida é rapidamente absorvida por via sistêmica e convertida em *para-carboxibenzeno-sulfonamida*, alcançando concentrações plasmáticas máximas em 2 a 4 horas.

SULFONAMIDAS DE AÇÃO LONGA

Sulfadoxina. Esse agente tem meia-vida particularmente longa (7-9 dias). É utilizado em combinação com pirimetamina (500 mg de sulfadoxina mais 25 mg de pirimetamina) para profilaxia e tratamento da malária causada por cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à mefloquina (Capítulo 49). Entretanto, em vista das reações graves e ocasionalmente fatais (inclusive síndrome de Stevens-Johnson) e do surgimento de cepas resistentes, esse fármaco tem utilidade limitada no tratamento da malária.

TRATAMENTO COM SULFONAMIDAS

INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO (ITUs). Como uma porcentagem significativa das infecções do trato urinário em muitas partes do mundo é provocada por microrganismos resistentes às sulfonamidas, esses fármacos não constituem mais o tratamento preferido para estas infecções. Os agentes preferidos incluem trimetoprima-sulfametoxazol, uma quinolona, trimetoprima, fosfomicina ou ampicilina. Todavia, o *sulfisoxazol* pode ser utilizado de maneira eficaz nas áreas onde a prevalência de resistência não é elevada. A dose inicial habitual é de 2 a 4 g, seguida de 1 a 2 g por via oral, 4 vezes/dia, durante 5 a 10 dias. Os pacientes com pielonefrite aguda, febre alta e outras manifestações constitucionais graves correm risco de bacteremia e choque e não devem ser tratados com sulfonamidas.

NOCARDIOSE. As sulfonamidas são valiosas no tratamento de infecções causadas por espécies *Nocardia*. O *sulfisoxazol* ou a *sulfadiazina* podem ser administrados em doses de 6 a 8 g/dia e esse esquema é mantido por vários meses após o controle de todas as manifestações clínicas. A administração de sulfonamida associada a um segundo antibiótico foi recomendada, particularmente para os casos avançados e, para esse propósito, foi sugerido o uso de ampicilina, eritromicina ou estreptomicina; mas não existem dados clínicos disponíveis demonstrando a superioridade do tratamento combinado em comparação com o uso isolado de uma sulfonamida. A trimetoprima-sulfametoxazol

também tem sido eficaz e alguns especialistas consideram essa combinação como o fármaco de escolha.

TOXOPLASMOSE. A combinação de pirimetamina e sulfadiazina constitui o tratamento de escolha para a toxoplasmose ([Capítulo 50](#)). A pirimetamina é administrada com uma dose de impregnação de 75 mg, seguida de 25 mg/dia por via oral juntamente com sulfadiazina, 1 g via oral a cada 6 horas e ácido folínico (leucovorina) 10 mg/dia por via oral durante pelo menos 3 a 6 semanas. Os pacientes devem ingerir pelo menos 2 L de líquido por dia para evitar a ocorrência de cristalúria durante o tratamento.

USO PROFILÁTICO DAS SULFONAMIDAS. As sulfonamidas são tão eficazes quanto a penicilina oral para a profilaxia das infecções estreptocócicas e das recidivas da febre reumática nos indivíduos suscetíveis. Devido à sua toxicidade e à possibilidade de infecção por estreptococos resistentes às sulfonamidas, estes fármacos são menos desejáveis que a penicilina para essa finalidade. Entretanto, elas devem ser utilizadas sem hesitação nos pacientes hipersensíveis à penicilina. Quando ocorrem reações adversas, elas habitualmente surgem nas primeiras oito semanas de tratamento. As contagens dos leucócitos devem ser realizadas uma vez por semana durante as primeiras oito semanas.

REAÇÕES ADVERSAS ÀS SULFONAMIDAS

Os efeitos adversos que ocorrem após administração das sulfonamidas são numerosos e variados; a incidência global destas reações é de aproximadamente 5%.

DISTÚRBIOS DO TRATO URINÁRIO. O risco de cristalúria é muito baixo com o uso dos fármacos mais solúveis como o sulfisoxazol. Os pacientes desidratados com a síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids), que estavam sendo tratados com sulfadiazina para a encefalite por *Toxoplasma*, desenvolveram cristalúria. A ingestão de líquido deve ser suficiente para assegurar um volume urinário diário de pelo menos 1.200 mL (em adultos). A alcalinização da urina pode ser desejável se o volume ou o pH estiverem inusitadamente baixos, visto que a

solubilidade do sulfisoxazol aumenta de forma acentuada com pequenas elevações do pH.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA HEMATOPOIÉTICO. Embora seja rara, pode surgir anemia hemolítica aguda. Em alguns casos, pode ser um fenômeno de sensibilização, mas em outros a hemólise está relacionada com uma deficiência na atividade da glicose-6-fosfato-desidrogenase dos eritrócitos. A agranulocitose ocorre em aproximadamente 0,1% dos pacientes tratados com sulfadiazina; essa complicação também pode ocorrer após o uso de outras sulfonamidas. Embora a normalização dos níveis de granulócitos possa demorar várias semanas ou meses depois da interrupção da sulfonamida, a maioria dos pacientes recupera-se de forma espontânea com as medidas de suporte. A anemia aplástica envolve a supressão completa da atividade da medula óssea com anemia profunda, granulocitopenia e trombocitopenia graves é um evento extremamente raro observado durante o tratamento com sulfonamidas. Esse tipo de anemia provavelmente resulta de um efeito mielotóxico direto e pode ser fatal. Entretanto, a supressão reversível da medula óssea é muito comum em pacientes com reserva medular limitada (p. ex., pacientes com Aids ou que fazem quimioterapia mielossupressora).

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE. Entre as manifestações cutâneo-mucosas atribuídas à sensibilização às sulfonamidas destacam-se as erupções morbiliformes, escarlatiniformes, urticariformes, erisipeloides, penfigoides, purpúricas e petequiais, além de eritema nodoso, eritema multiforme tipo Stevens-Johnson, síndrome de Behçet, dermatite esfoliativa e fotossensibilidade. Essas reações de hipersensibilidade ocorrem com mais frequência depois da primeira semana de tratamento, embora possam ocorrer mais cedo nos indivíduos previamente sensibilizados. É comum verificar-se a presença simultânea de febre, mal-estar e prurido. A incidência de efeitos adversos cutâneos é de aproximadamente 2% com o sulfisoxazol, embora os pacientes com Aids tenham uma frequência de exantemas maior que outros grupos durante o tratamento com sulfonamidas. Depois de vários dias de tratamento com sulfonamida, pode surgir uma síndrome semelhante à

doença do soro. A febre farmacogênica é uma manifestação adversa comum do tratamento com sulfonamidas e a sua incidência aproxima-se de 3% com o sulfisoxazol. Em menos de 0,1% dos pacientes, ocorre necrose focal ou difusa do fígado, devido à toxicidade direta do fármaco ou à sensibilização do indivíduo. Em geral, esses pacientes apresentam cefaleia, náuseas, vômitos, febre, hepatomegalia, icterícia e evidências laboratoriais de disfunção hepatocelular 3 a 5 dias depois do início do tratamento com sulfonamidas; esta síndrome pode progredir para atrofia amarela aguda e morte.

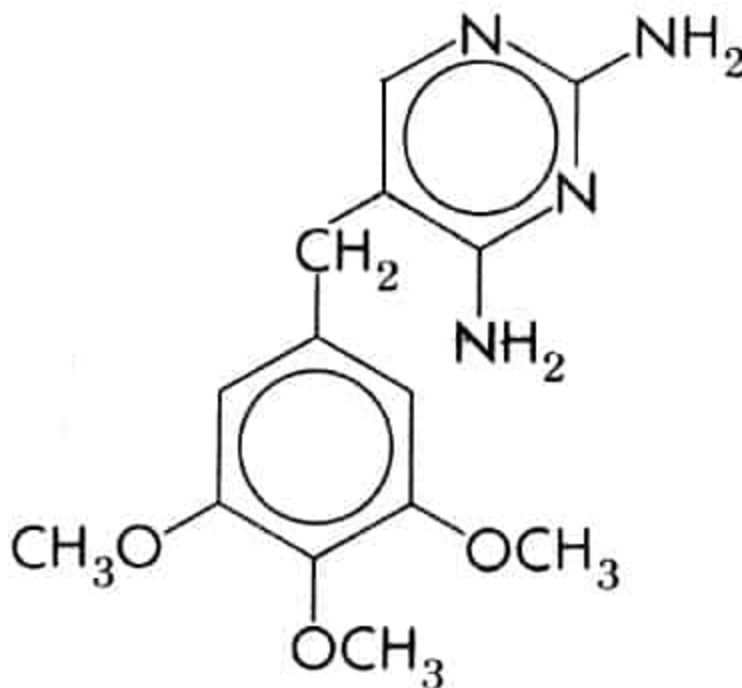
REAÇÕES DIVERSAS. Em 1 a 2% dos indivíduos que fazem uso de sulfonamidas, ocorrem anorexia, náuseas e vômitos. A administração de sulfonamidas aos recém-nascidos, particularmente prematuros, pode causar o deslocamento da bilirrubina ligada à albumina plasmática, causando uma encefalopatia conhecida como *icterícia nuclear*. As sulfonamidas não devem ser administradas às mulheres grávidas próximo ao parto, visto que esses fármacos atravessam a placenta e são secretados no leite.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. As interações mais importantes das sulfonamidas envolvem os anticoagulantes orais, os hipoglicemiantes do grupo das sulfonilureias e os anticonvulsivantes derivados da hidantoína. Em cada caso, as sulfonamidas podem potencializar os efeitos do outro fármaco por mecanismos que parecem envolver principalmente a inibição do metabolismo e possivelmente o deslocamento do fármaco ligado à albumina. Pode ser necessário um ajuste da dose quando se administra concomitantemente uma sulfonamida.

TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL

A trimetoprima inibe a di-hidrofolato redutase bacteriana, uma enzima oriunda da enzima que as sulfonamidas inibem na mesma sequência biossintética (Figura 52-2). A introdução da trimetoprima em combinação com o sulfametoxazol representou um importante avanço no desenvolvimento de agentes antimicrobianos clinicamente eficazes e sinérgicos. Em grande parte do mundo, a combinação da trimetoprima

com o sulfametoxazol é conhecida como *cotrimoxazol*. Além de sua combinação com o sulfametoxazol, a trimetoprima também está disponível na forma de preparação isolada.



TRIMETOPRIMA

ESPECTRO ANTIBACTERIANO. O espectro antibacteriano da trimetoprima assemelha-se ao do sulfametoxazol, embora este primeiro fármaco geralmente seja 20 a 100 vezes mais potente que o último. A maioria dos microrganismos gram-negativos e gram-positivos é sensível à trimetoprima, mas pode desenvolver resistência quando o fármaco é utilizado de forma isolada. Em geral, o *Pseudomonas aeruginosa*, o *Bacteroides fragilis* e os enterococos são resistentes. A sensibilidade das *Enterobacteriaceae* à trimetoprima é significativamente variável nas diferentes regiões geográficas, devido à disseminação da resistência mediada por plasmídeos e transposons ([Capítulo 48](#)).

Eficácia da combinação trimetoprima-sulfametoxazol. *Chlamydia diphtheriae* e *N. meningitidis* são sensíveis à trimetoprima-sulfametoxazol. Embora a maioria das cepas de *S. pneumoniae* seja sensível, houve um aumento preocupante na resistência. Em torno de 50 a 95% das cepas de

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *S. pyogenes*, estreptococos do grupo *viridans*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Proteus rettgeri*, espécies de *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Serratia* e espécies de *Alcaligenes* são inibidas. As espécies de *Klebsiella*, *Brucella abortus*, *Pasteurella haemolytica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* e *Nocardia asteroides* também são sensíveis.

MECANISMO DE AÇÃO. A atividade antimicrobiana da combinação de trimetoprima e sulfametoxazol resulta de suas ações sobre duas etapas da via enzimática da síntese do ácido tetraidrofólico (Figura 52-2). O tetraidrofolato é essencial às reações de transferência de um carbono (p. ex., a síntese de timidilato a partir do desoxiuridilato). A toxicidade seletiva aos microrganismos é obtida de duas maneiras. As células dos mamíferos utilizam folatos pré-formados fornecidos pela dieta e não sintetizam o composto. Além disso, a trimetoprima é um inibidor altamente seletivo da di-hidrofolato redutase dos microrganismos inferiores: é necessária uma quantidade aproximadamente 100.000 vezes maior do fármaco para inibir a redutase humana em comparação com a enzima bacteriana. Existe uma relação ótima entre as concentrações dos dois agentes para obter o sinergismo, que é igual à relação entre as concentrações inibitórias mínimas dos fármacos quando atuam de forma independente. Embora essa relação varie entre as diferentes bactérias, a mais eficaz para o maior número de microrganismos é de 20 partes de sulfametoxazol para 1 parte de trimetoprima. Por conseguinte, a combinação é formulada para obter uma concentração de sulfametoxazol *in vivo* 20 vezes maior que a da trimetoprima. As propriedades farmacológicas do sulfametoxazol são críticas, visto que é desejável obter uma relativa constância nas concentrações de ambos os compostos no corpo.

RESISTÊNCIA BACTERIANA. A resistência bacteriana à trimetoprima-sulfametoxazol é um problema que se espalha rapidamente. Com frequência, a resistência deve-se à aquisição de um plasmídeo que codifica uma di-hidrofolato redutase alterada. A resistência à

trimetoprima-sulfametoxazol ocorre em quase 30% das cepas de *E. coli* isoladas da urina.

ADME. Absorção, distribuição e excreção. Os perfis farmacocinéticos do sulfametoxazol e da trimetoprima são muito semelhantes, embora não sejam idênticos, permitindo alcançar a razão constante de 20:1 entre suas concentrações no sangue e nos tecidos. Depois de uma dose oral única da combinação, a trimetoprima é absorvida mais rapidamente que o sulfametoxazol. Em geral, são obtidas concentrações sanguíneas máximas de trimetoprima em 2 horas na maioria dos pacientes, enquanto as concentrações máximas de sulfametoxazol são alcançadas em 4 horas depois de uma única dose oral. As meias-vidas da trimetoprima e do sulfametoxazol são de aproximadamente 11 e 10 horas, respectivamente.

Quando são administrados 800 mg de sulfametoxazol com 160 mg de trimetoprima (razão convencional de 5:1), 2 vezes/dia, as concentrações máximas dos fármacos no plasma são de aproximadamente 40 e 2 µg/mL, isto é, a razão ideal. As concentrações máximas são semelhantes (46 e 3,4 µg/mL) depois da infusão intravenosa de 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima durante um período de 1 hora.

A trimetoprima distribui-se e concentra-se rapidamente nos tecidos e cerca de 40% ficam ligados às proteínas plasmáticas na presença de sulfametoxazol. O volume de distribuição da trimetoprima é quase 9 vezes maior que o do sulfametoxazol. O fármaco penetra facilmente no líquido cerebrospinal e no escarro. Além disso, os dois componentes dessa combinação são encontrados em altas concentrações na bile. Cerca de 65% do sulfametoxazol estão ligados às proteínas plasmáticas. Cerca de 60% da trimetoprima e 25 a 50% do sulfametoxazol administrados são excretados na urina em 24 horas. Dois terços da sulfonamida não são conjugados. Os metabólitos da trimetoprima também são excretados. Nos pacientes com uremia, as taxas de excreção e as concentrações urinárias dos dois compostos estão significativamente reduzidas.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Infecções do trato urinário. O tratamento de infecções do trato urinário (ITUs) inferiores simples com trimetoprima-sulfametoxazol geralmente é muito

eficaz quando as bactérias são sensíveis. O esquema de dose única (320 mg de trimetoprima mais 1.600 mg de sulfametoxazol para adultos) tem sido ocasionalmente eficaz para o tratamento das ITUs não complicadas. A trimetoprima também é encontrada em concentrações terapêuticas nas secreções prostáticas e sua combinação com sulfametoxazol geralmente é eficaz no tratamento da prostatite bacteriana.

Infecções bacterianas do trato respiratório. A combinação de trimetoprima-sulfametoxazol é eficaz para as exacerbações agudas da bronquite crônica. A administração de 800 a 1.200 mg de sulfametoxazol com 160 a 240 mg de trimetoprima, 2 vezes/dia, parece ser eficaz para reduzir a febre, a purulência e o volume de escarro, bem como a contagem de bactérias no escarro. Essa combinação *não* deve ser utilizada para tratar faringite estreptocócica, porque ela não erradica o microrganismo. A trimetoprima-sulfametoxazol é eficaz para o tratamento da otite média aguda das crianças e da sinusite maxilar aguda dos adultos causadas por cepas sensíveis de *H. influenzae* e *S. pneumoniae*.

Infecções GIs. Essa combinação é uma alternativa para as fluoroquinolonas no tratamento da *shigelose*. A trimetoprima-sulfametoxazol parece ser eficaz no tratamento dos portadores de cepas sensíveis de *Salmonella typhi* e outras espécies de *Salmonella*; contudo, existem casos descritos de falência deste esquema. A diarreia aguda causada por cepas sensíveis de *E. coli* enteropatogênica pode ser tratada ou evitada com trimetoprima, ou com a combinação da trimetoprima com sulfametoxazol. Entretanto, o tratamento antiPARTE UMez porque aumente a liberação da toxina Shiga pelas bactérias.

Infecção por *Pneumocystis jiroveci*. O tratamento com doses altas (15-20 mg/kg/dia de trimetoprima e 75-100 mg/kg/dia de sulfametoxazol, em 3 ou 4 doses fracionadas) é eficaz nessa infecção grave dos pacientes com Aids. Os corticoides coadjuvantes devem ser administrados no início do tratamento anti-*Pneumocystis* dos pacientes com PO₂ inferior a 70 mmHg ou gradiente alveoloarterial superior a 35 mmHg. A profilaxia com 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima administrados 1 vez/dia ou 3 vezes por semana consegue evitar a pneumonia causada

por esse microrganismo nos pacientes com Aids. As reações adversas são menos comuns quando utilizadas doses profiláticas menores de trimetoprima-sulfametoxazol. As reações mais comuns são erupções, febre, leucopenia e hepatite.

Profilaxia para pacientes neutropênicos. O tratamento com baixas doses (150 mg/m² de superfície corporal de trimetoprima e 750 mg/m² de superfície corporal de sulfametoxazol) para evitar infecção por *P. jiroveci* é eficiente. Além disso, foi observada proteção significativa contra a sepse causada por bactérias gram-negativas quando administrados 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima, 2 vezes/dia, aos pacientes gravemente neutropênicos.

Infecções diversas. As infecções causadas por *Nocardia* têm sido tratadas com sucesso pela combinação de trimetoprima-sulfametoxazol, mas também existem casos descritos de falência terapêutica. Mesmo que a combinação de doxiciclina e estreptomicina ou gentamicina seja atualmente considerada o tratamento de escolha para a brucelose, a trimetoprima-sulfametoxazol pode ser uma substituta eficaz para a combinação de doxiciclina. A trimetoprima-sulfametoxazol também tem sido utilizada com sucesso no tratamento da doença de Whipple, na infecção por *Stenotrophomonas maltophilia* e na infecção pelos parasitos intestinais *Cyclospora* e *Isospora*. A granulomatose de Wegener pode responder, dependendo do estágio da doença.

EFEITOS ADVERSOS. A margem entre as toxicidades bacteriana e humana pode ser relativamente exígua quando as células do paciente apresentam deficiência de folato. Nessas circunstâncias, a combinação de trimetoprima-sulfametoxazol pode causar ou precipitar megaloblastose, leucopenia ou trombocitopenia. No uso rotineiro, essa combinação parece produzir pouca toxicidade. Cerca de 75% dos efeitos adversos afetam a pele. Entretanto, foi relatado que a trimetoprima-sulfametoxazol causou até 3 vezes mais reações dermatológicas que o sulfisoxazol administrado isoladamente (5,9% vs. 1,7%). A dermatite esfoliativa, a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica são raras e ocorrem principalmente nos indivíduos idosos. As náuseas e os vômitos constituem as principais reações GIs, enquanto

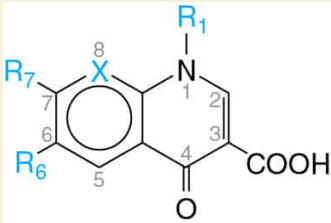
raramente ocorre diarreia. Glossite e estomatite são relativamente comuns. Existem casos descritos de icterícia branda e transitória, que parece estar associada às anormalidades histológicas típicas da hepatite colestática alérgica. As reações referidas ao SNC incluem cefaleia, depressão e alucinações, isto é, manifestações reconhecidamente produzidas pelas sulfonamidas. As reações hematológicas, além das que já foram mencionadas, consistem em vários tipos de anemia, distúrbios da coagulação, granulocitopenia, agranulocitose, púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein e sulfemoglobinemia. Nos pacientes com doença renal, o uso de trimetoprima-sulfametoxazol pode ser seguido de disfunção renal irreversível, mas também foram detectadas reduções da depuração de creatinina dos pacientes com função renal normal. Os pacientes com Aids comumente têm reações de hipersensibilidade (erupções, neutropenia, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sweet e infiltrados pulmonares) quando usam a combinação de trimetoprima-sulfametoxazol. É possível continuar o tratamento desses pacientes depois da dessensibilização oral rápida.




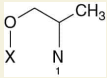
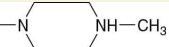
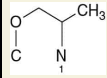
AS QUINOLONAS

As quinolonas são derivadas do ácido nalidíxico. As 4-quinolonas fluoradas, como o *ciprofloxacino* e o *moxifloxacino* têm ampla atividade antimicrobiana e mostram-se eficazes depois da administração oral para o tratamento de grande variedade de doenças infecciosas (Quadro 52-2).

QUADRO 52-2

Fórmulas estruturais de algumas quinolonas e fluoroquinolonas

				
CONGÊNERE	R ₁	R ₆	R ₇	X

Ácido nalidíxico	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{N}-$
Norfloxacin	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{F}$		$-\text{CH}-$
Ciprofloxacino		$-\text{F}$		$-\text{CH}-$
Levofloxacino		$-\text{F}$		

Entretanto, efeitos colaterais raros e potencialmente fatais causaram a retirada do mercado americano do lomefloxacino e esparfloxacino (fototoxicidade, prolongamento do QTc), gatifloxacino (hipoglicemia), temofloxacino (anemia hemolítica imune), do trovafloxacino (hepatotoxicidade), grepafloxacino (cardiotoxicidade) e clinafloxacino (fototoxicidade).

MECANISMO DE AÇÃO. Os antibióticos quinolônicos têm como alvo a *DNA-girase* e a *topoisomerase IV* bacterianas. Para muitas bactérias gram-positivas, a topoisomerase IV é o alvo principal inibido. Em contraste, para muitas bactérias gram-negativas, o principal alvo das quinolonas é a DNA-girase. A enzima bacteriana DNA-girase é responsável pela introdução contínua de superespirais negativas no DNA que ocorrem durante a replicação do DNA (Figura 52-3). Esses fármacos inibem o superespiralamento do DNA mediado pela girase em concentrações que se correlacionam de forma adequada com as necessárias para inibir o crescimento bacteriano (0,1-10 $\mu\text{g/mL}$). As mutações do gene que codificam o polipeptídeo da subunidade A podem conferir resistência a esses fármacos. A topoisomerase IV separa as moléculas geradas de DNA interligadas (concatenadas) irmãs, que são os produtos da replicação do DNA, também é alvo para as quinolonas.

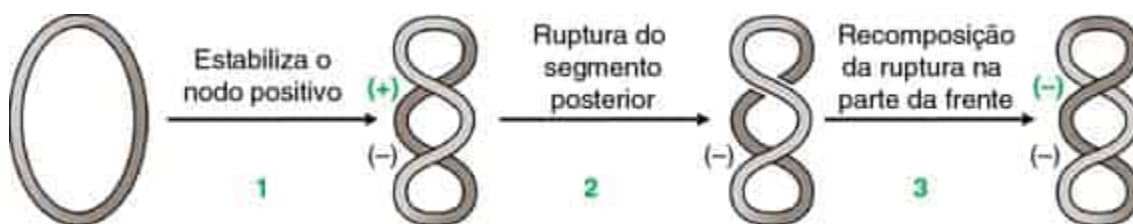


Figura 52-3 *Modelo de formação dos superespirais de DNA negativo pela DNA-girase.* A enzima liga-se a dois segmentos do DNA (1) e forma um nodo de super-hélice positiva (+). Em seguida, a enzima produz uma ruptura da hélice dupla do DNA e passa o segmento frontal pela falha (2). A seguir, a falha é liberada (3) e forma uma superespiral negativa (-). As quinolonas inibem as atividades de corte e fechamento da girase e, em concentrações mais altas, bloqueiam a atividade de desconcatenação da topoisomerase IV. (Segundo Cozzarelli NR. *DNA gyrase and the supercoiling of DNA*. *Science*, 1980, 207:953-960. Reproduzida com autorização da AAAS.)

As células eucarióticas não contêm DNA-girase. Elas possuem um tipo conceitual e mecanisticamente semelhante de topoisomerase tipo II, mas as quinolonas inibem apenas a topoisomerase tipo II em concentrações muito mais altas (100-1.000 µg/mL) que as necessárias para inibir a DNA-girase bacteriana.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO. As fluoroquinolonas são agentes bactericidas potentes contra *E. coli* e várias espécies de *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter* e *Neisseria* (as CIM₉₀ geralmente são < 0,2 µg/mL). As fluoroquinolonas também exibem boa atividade contra os estafilococos, mas não contra as cepas resistentes à meticilina (CIM₉₀ = 0,1-2 µg/mL). A atividade contra estreptococos limita-se a um subgrupo de quinolonas, incluindo levofloxacino, gatifloxacino e moxifloxacino. Várias bactérias intracelulares são inibidas pelas fluoroquinolonas em concentrações que podem ser alcançadas no plasma; isso inclui as espécies *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Brucella* e *Mycobacterium* (incluindo *Mycobacterium tuberculosis*). O ciprofloxacino, o ofloxacino e o pefloxacino apresentam valores de CIM₉₀ de 0,5 a 3 µg/mL para *M. fortuitum*, *M. kansasii* e *M. tuberculosis*. Várias fluoroquinolonas, inclusive garenoxacino (não disponível nos EUA) e gemifloxacino, são ativas contra bactérias anaeróbias.

O desenvolvimento de resistência às quinolonas pode ocorrer durante o tratamento em consequência de mutações nos genes cromossômicos

bacterianos que codificam a DNA-girase ou a topoisomerase IV, ou devido ao transporte ativo do fármaco para fora da bactéria. A resistência aumentou depois da introdução das fluoroquinolonas, particularmente no tratamento de infecções por *Pseudomonas* e estafilococos. Uma resistência crescente às fluoroquinolonas também foi detectada no *C. jejuni*, na *Salmonella*, na *N. gonorrhoeae* e no *S. pneumoniae*.

ADME. As quinolonas são bem absorvidas depois da administração oral. Os níveis séricos máximos das fluoroquinolonas são alcançados em 1 a 3 horas depois de uma dose oral de 400 mg. O volume de distribuição das quinolonas é grande e suas concentrações na urina, nos rins, nos pulmões, na próstata, nas fezes, na bile, nos macrófagos e nos neutrófilos são maiores que os níveis séricos. Níveis séricos relativamente baixos são alcançados com o norfloxacin e isso limita sua utilidade no tratamento das infecções urinárias. Os alimentos podem prolongar o intervalo até alcançar as concentrações séricas máximas. Nos adultos, as doses orais são de 200 a 400 mg a cada 12 horas para o ofloxacin, 400 mg a cada 12 horas para o norfloxacin e o pefloxacin e 250 a 750 mg a cada 12 horas para o ciprofloxacino. A biodisponibilidade das fluoroquinolonas é superior a 50% com todos os fármacos e superior a 95% com vários deles. A meia-vida sérica varia de 3 a 5 horas para o norfloxacin e o ciprofloxacino. As concentrações das quinolonas no líquido cefalorraquidiano, nos ossos e no líquido prostático são menores que os níveis séricos. Os níveis do pefloxacin e do ofloxacin no líquido ascítico ficam próximos das concentrações séricas, enquanto o ciprofloxacino, o ofloxacin e o pefloxacin foram detectados no leite humano. A maioria das quinolonas é eliminada predominantemente pelos rins e suas doses devem ser ajustadas quando há insuficiência renal. As exceções são o pefloxacin e o moxifloxacin, que são metabolizados predominantemente pelo fígado e não devem ser utilizados em pacientes com insuficiência hepática. Nenhum desses antibióticos é removido de maneira eficiente pela diálise peritoneal ou hemodiálise.

Aspectos farmacocinéticos. Os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos agentes antimicrobianos são importantes para evitar a seleção e a disseminação de cepas resistentes e levam à descrição da concentração para evitar mutação, que é a menor concentração do antibiótico que evita a seleção de bactérias resistentes a partir de inóculos bacterianos profusos. Os β -lactâmicos são agentes que dependem do tempo sem efeitos significativos pós-antibióticos, resultando na erradicação bacteriana quando as concentrações séricas do fármaco não ligado excedem as CIMs desses agentes contra patógenos infectantes para mais de 40 a 50% do intervalo da dose. Por outro lado, as fluoroquinolonas são agentes que dependem da concentração e do tempo, resultando na erradicação bacteriana quando as razões entre a área sob a curva não ligadas para a CIM excedem 25 a 30. Uma formulação de liberação prolongada de ciprofloxacino exemplifica este princípio (Figura 48-4).

USOS TERAPÊUTICOS

Infecções do trato urinário. O ácido nalidíxico é útil apenas para ITUs causadas por microrganismos sensíveis. As fluoroquinolonas são significativamente mais potentes e apresentam um espectro de atividade antimicrobiana muito mais amplo. O norfloxacin e ciprofloxacino foram aprovados para uso nos EUA apenas para tratamento das infecções do trato urinário. As fluoroquinolonas são mais eficazes que a combinação de trimetoprima-sulfametoxazol no tratamento das ITUs.

Prostatite. O norfloxacin, o ciprofloxacino e o ofloxacin foram eficazes em estudos clínicos não controlados para o tratamento da prostatite causada por bactérias sensíveis. As fluoroquinolonas administradas durante 4 a 6 semanas parecem ser eficazes nos pacientes que não responderam à trimetoprima-sulfametoxazol.

Doenças sexualmente transmissíveis. As quinolonas estão contraindicadas durante a gravidez. As fluoroquinolonas são inativas contra *Treponema pallidum*, mas demonstraram atividade *in vitro* contra *C. trachomatis* e *H. ducreyi*. Na uretrite/cervicite por clamídias, o esquema de sete dias de ofloxacin é uma alternativa para o tratamento de sete dias com

doxiciclina, ou com dose única de azitromicina; as outras quinolonas disponíveis não se mostraram confiáveis quanto à sua eficácia. A administração de uma dose oral única de uma fluoroquinolona, como o ofloxacino ou o ciprofloxacino, constitui um tratamento eficaz para cepas sensíveis de *N. gonorrhoeae*, mas a resistência crescente às fluoroquinolonas fez com que a ceftriaxona se tornasse o antibiótico preferido para esta infecção. O cancroide (infecção por *H. ducreyi*) pode ser tratado com ciprofloxacino administrado durante três dias.

Infecções gastrintestinais e abdominais. Para o tratamento da diarreia do viajante (frequentemente causada por *E. coli* enterotoxigênica), as quinolonas são tão eficazes quanto a trimetoprima-sulfametoxazol, reduzindo a duração da diarreia em 1 a 3 dias. O norfloxacino, o ciprofloxacino e o ofloxacino administrados durante cinco dias têm sido eficazes no tratamento de pacientes com shigelose. O tratamento com ciprofloxacino e ofloxacino cura a maioria dos pacientes com febre entérica causada por *S. typhi*, bem como a maioria dos pacientes com Aids que apresentam infecções bacterêmicas não tifóideas, além de eliminar o estado de portador fecal crônico. A capacidade das quinolonas de induzir *in vitro* o gene *stx2* da toxina Shiga (a causa da síndrome hemolítico-urêmica) da *E. coli* sugere que estes fármacos não devam ser utilizados para tratar infecções por *E. coli* produtora de toxina Shiga. O ciprofloxacino e o ofloxacino têm sido menos eficazes no tratamento dos episódios de peritonite que ocorrem nos pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial crônica (provável causa: estafilococos coagulase-negativos).

Infecções do trato respiratório. As fluoroquinolonas mais novas como o gatifloxacino (disponível nos EUA apenas para uso oftálmico) e o moxifloxacino têm atividades excelentes contra *S. pneumoniae*. As fluoroquinolonas exibem atividade *in vitro* contra os demais patógenos respiratórios comumente identificados. O antibiótico de escolha para *L. pneumophila* consiste em fluoroquinolona (ciprofloxacino ou levofloxacino) ou azitromicina. As fluoroquinolonas têm sido muito eficazes para erradicar *H. influenzae* e *M. catarrhalis* do escarro. As exacerbações respiratórias leves a moderadas causadas por *P. aeruginosa*

nos pacientes com fibrose cística melhoraram com o tratamento com fluoroquinolonas orais.

Infecções dos ossos, das articulações e dos tecidos moles. O tratamento da osteomielite crônica requer administração prolongada (semanas a meses) de antibióticos ativos contra *S. aureus* e bastonetes gram-negativos. As fluoroquinolonas, em razão de sua administração oral e de seu espectro antibacteriano apropriado contra essas infecções, podem ser utilizadas adequadamente em alguns casos; as doses recomendadas são de 500 mg a cada 12 horas ou, nos casos graves, 750 mg, 2 vezes/dia. As doses devem ser reduzidas nos pacientes com disfunção renal grave. A cura clínica foi obtida em até 75% dos casos de osteomielite crônica na qual predominavam bastonetes gram-negativos. A falência terapêutica foi associada ao desenvolvimento de resistência do *S. aureus*, da *P. aeruginosa* e da *Serratia marcescens*. Nas infecções dos pés diabéticos, as fluoroquinolonas combinadas com um antibiótico dotado de atividade antianaeróbia constituem uma escolha razoável.

Outras infecções. O ciprofloxacino tem sido amplamente utilizado como profilaxia do antraz e é eficaz no tratamento da tularemia. As quinolonas podem ser utilizadas como parte dos esquemas de poliquimioterapia para o tratamento da tuberculose resistente a múltiplos fármacos, bem como para o tratamento das micobacterioses atípicas e das infecções causadas pelo complexo *Mycobacterium avium* nos pacientes com Aids ([Capítulo 56](#)). Quando foram utilizadas profilaticamente nos pacientes neutropênicos, as quinolonas reduziram a incidência da bacteremia gram-negativa. O levofloxacino está aprovado para tratar e evitar antraz, assim como a peste causada por *Yersinia pestis*.

EFEITOS ADVERSOS. Em geral, as quinolonas e as fluoroquinolonas são bem toleradas. As reações adversas mais comuns referem-se ao trato GI com 3 a 17% dos pacientes queixando-se principalmente de náuseas brandas, vômitos e/ou desconforto abdominal. O ciprofloxacino é a causa mais comum de colite causada por *C. difficile*. O gatifloxacino foi associado à hipoglicemia e à hiperglicemia em pacientes idosos. Os efeitos colaterais referidos ao SNC (1-11%), incluem cefaleia branda e tontura. Raramente, ocorreram alucinações, delírio e convulsões,

sobretudo nos pacientes que também utilizavam teofilina ou um anti-inflamatório não esteroide. O ciprofloxacino e o pefloxacino inibem o metabolismo da teofilina e podem ocorrer efeitos tóxicos em consequência das concentrações elevadas da metilxantina. Os AINEs podem aumentar o deslocamento do ácido γ -aminobutírico (GABA) de seus receptores pelas quinolonas. Além disso, podem ocorrer erupções cutâneas, incluindo-se reações de fotossensibilidade. A ruptura ou a tendinite do tendão do calcâneo é um efeito adverso bem descrito, principalmente nos indivíduos com idade superior a 60 anos, nos pacientes que estão sendo tratados com corticoides e nos receptores de órgãos sólidos, o ciprofloxacino não deve ser administrado em gestantes nem em crianças.

Raramente, ocorrem leucopenia, eosinofilia e elevações discretas das transaminases séricas. Foi observado prolongamento do intervalo QT com o esparfloxacino e, em menor grau, com o gatifloxacino e o moxifloxacino. As quinolonas provavelmente devem ser utilizadas apenas com cautela nos pacientes tratados com antiarrítmicos das classes III (amiodarona) e IA (quinidina, procainamida) ([Capítulo 29](#)).

ANTISSÉPTICOS E ANALGÉSICOS PARA O TRATAMENTO DAS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

Os antissépticos do trato urinário concentram-se nos túbulos renais, onde inibem o crescimento de muitas espécies. Esses fármacos não podem ser utilizados no tratamento das infecções sistêmicas, visto que não alcançam concentrações eficazes no plasma com o uso de doses seguras; entretanto, eles podem ser administrados por via oral para tratar ITUs. Além disso, são obtidas concentrações antibacterianas efetivas na pelve renal e na bexiga.

METENAMINA. A metenamina (hexametilénamina) é um antisséptico das vias urinárias e um pró-fármaco, cuja atividade decorre de sua capacidade de gerar formaldeído de acordo com a seguinte reação:



No pH de 7,4, quase não ocorre decomposição; a produção de formaldeído é de 6% da quantidade teórica no pH de 6 e de 20% no pH de 5. Por conseguinte, a acidificação da urina favorece a produção do formaldeído e a ação antibacteriana dependente desse composto. A reação de decomposição é muito lenta e são necessárias 3 horas para atingir o total de 90%. Quase todas as bactérias são sensíveis ao formaldeído livre em concentrações de aproximadamente 20 µg/mL. Os microrganismos que decompõem a ureia (p. ex., espécies *Proteus*) tendem a elevar o pH da urina e, portanto, a inibir a liberação de formaldeído.

Farmacologia, toxicologia e usos terapêuticos. A metenamina é absorvida por via oral, mas 10 a 30% sofrem decomposição no suco gástrico, a não ser que o fármaco seja protegido por revestimento entérico. Devido à produção de amônia, a metenamina está contraindicada na insuficiência hepática. A excreção do fármaco na urina é semiquantitativa. Quando o pH da urina é de 6 e o volume urinário diário atinge 1.000 a 1.500 mL, a administração de uma dose diária de 2 g produz uma concentração de 18 a 60 µg/mL de formaldeído; esse nível é maior que a CIM da maioria dos patógenos das vias urinárias. O pH baixo é bacteriostático, de modo que a acidificação desempenha dupla função. Os compostos comumente utilizados são os ácidos mandélico e hipúrico. O uso de doses superiores a 500 mg 4 vezes/dia, mesmo com comprimidos de revestimento entérico, frequentemente causa desconforto GI. Podem ocorrer micções dolorosas e frequentes, albuminúria, hematúria e erupções depois da administração de doses de 4 a 8 g/dia durante um período de mais de 3 a 4 semanas. A insuficiência renal não é uma contraindicação ao seu uso isolado, mas os ácidos administrados concomitantemente podem ser prejudiciais; o mandelato de metenamina está contraindicado quando há insuficiência renal. A metenamina combina-se com o sulfametizol e talvez com outras sulfonamidas na urina, resultando em antagonismo mútuo; por essa razão, esses fármacos não devem ser administrados simultaneamente. A metenamina não é um dos principais fármacos utilizados no tratamento das ITUs agudas, mas é valiosa para o

tratamento supressivo crônico. Esse fármaco é mais útil quando o agente etiológico é *E. coli*, mas geralmente consegue suprimir os microrganismos gram-negativos comuns e, com frequência, *S. aureus* e *S. epidermidis*. Em geral, *Enterobacter aerogenes* e *Proteus vulgaris* são resistentes. O médico deve empenhar-se para manter o pH abaixo de 5,5.

NITROFURANTOÍNA. A nitrofurantoína é um nitrofurano sintético utilizado na profilaxia e no tratamento das ITUs.

Atividade antimicrobiana. A nitrofurantoína é ativada por meio de redução enzimática, com a formação de intermediários altamente reativos que parecem ser responsáveis pela capacidade do fármaco de causar danos ao DNA. As bactérias reduzem a nitrofurantoína mais rapidamente que as células de mamíferos e acredita-se que essa propriedade seja responsável pela atividade antimicrobiana seletiva do fármaco. A nitrofurantoína é ativa contra muitas cepas de *E. coli* e enterococos. Entretanto, a maioria das espécies de *Proteus* e *Pseudomonas* e muitas espécies de *Enterobacter* e *Klebsiella* são resistentes. A nitrofurantoína é bacteriostática para a maioria dos microrganismos sensíveis em concentrações de 32 µg/mL ou menores, mas é bactericida em concentrações de 100 µg/mL ou maiores. A atividade antibacteriana é maior em urina ácida.

Farmacologia, toxicidade e terapia. A nitrofurantoína é rápida e completamente absorvida pelo trato GI. As concentrações antibacterianas não são alcançadas no plasma depois da ingestão das doses recomendadas, devido à rápida eliminação do fármaco. A meia-vida plasmática é de 0,3 a 1 hora; aproximadamente 40% são excretados em sua forma inalterada na urina. A dose média de nitrofurantoína produz a concentração urinária de cerca de 200 µg/mL. Essa concentração é solúvel em pH maior que 5, porém a urina não deve ser alcalinizada, visto que isso reduz a atividade antimicrobiana. A taxa de excreção tem relação linear com a depuração da creatinina, de modo que nos pacientes com comprometimento da função glomerular, a eficácia do fármaco pode diminuir e a sua toxicidade sistêmica aumentar. A nitrofurantoína confere à urina uma cor castanha.

A dose oral de nitrofurantoína para adultos é de 50 a 100 mg, 4 vezes/dia, junto com as refeições e ao deitar, mas é menor com a preparação macrocristalina (100 mg a cada 12 h durante sete dias). Uma dose única de 50 a 100 mg ao deitar pode ser suficiente para evitar as recidivas. A dose diária para crianças é de 5 a 7 mg/kg, mas pode ser de apenas 1 mg/kg quando o tratamento é prolongado. A duração do tratamento não deve ultrapassar 14 dias e os cursos repetidos devem ser intercalados por períodos sem administração. As gestantes, os indivíduos com disfunção renal (depuração da creatinina < 40 mL/min) e as crianças com menos de 1 mês de idade não devem usar nitrofurantoína. A nitrofurantoína foi aprovada apenas para o tratamento das ITUs. A nitrofurantoína não é recomendada para o tratamento da pielonefrite ou da prostatite.

Os efeitos adversos mais comuns consistem em náuseas, vômitos e diarreia; a preparação macrocristalina é mais bem tolerada que as preparações tradicionais. Várias reações de hipersensibilidade ocorrem ocasionalmente, incluindo calafrios, febre, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica (associada à deficiência de G6PD), icterícia colestática e lesão hepatocelular. A hepatite ativa crônica é um efeito colateral raro e grave. Algumas horas a vários dias após o início do tratamento, podem ocorrer pneumonite aguda com febre, calafrios, tosse, dispneia, dor torácica, infiltração pulmonar e eosinofilia; em geral, esses sintomas regredem rapidamente depois da interrupção do fármaco. Pode ocorrer fibrose pulmonar intersticial nos pacientes tratados por longos períodos (especialmente os idosos). É raro ocorrer anemia megaloblástica. Cefaleia, vertigem, sonolência, mialgias e nistagmo são rapidamente reversíveis. Foram descritos casos de polineuropatias graves com desmielinização e degeneração dos nervos sensoriais e motores, resultando em sinais de deservação e atrofia muscular; as neuropatias têm maior tendência a ocorrer nos pacientes com disfunção renal e nos indivíduos submetidos a tratamento prolongado.

FENAZOPIRIDINA. O cloridrato de fenazopiridina *não* é um antisséptico urinário. Todavia, esse fármaco tem ação analgésica no trato urinário e alivia os sintomas como disúria, polaciúria, ardência e urgência. A dose

habitual é de 200 mg, 3 vezes/dia. A fenazopiridina é um corante azo, que confere à urina uma cor alaranjada ou vermelha. Até 10% dos pacientes têm desconforto GI, que pode ser atenuado com a administração do fármaco junto com alimentos; as *overdoses* podem causar metemoglobinemia. O FDA está reavaliando os produtos isentos de prescrição que contêm fenazopiridina para determinar se são considerados seguros e eficazes.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte ***As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman***, 12ª edição.

Capítulo 53

Penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos β -lactâmicos

Os antibióticos β -lactâmicos — penicilinas, cefalosporinas e carbapenems — possuem a mesma estrutura e mecanismo de ação, a inibição da síntese da parede celular bacteriana de peptidoglicano. A resistência bacteriana aos antibióticos β -lactâmicos continua aumentando em uma velocidade assustadora. Os inibidores da β -lactamase, como o clavulanato, são utilizados para ampliar o espectro das penicilinas contra microrganismos produtores de β -lactamase. Infelizmente, os mecanismos de resistência incluem não apenas a produção de β -lactamases que destroem os antibióticos, como também alterações das proteínas de ligação das penicilinas ou aquisição de novas proteínas de ligação à penicilina (PLPs) e redução da penetração e/ou efluxo ativo do antibiótico. Não é exagero dizer que estamos entrando novamente na era pré-antibiótico, com muitas infecções bacterianas gram-negativas nosocomiais resistentes aos antibióticos disponíveis.

MECANISMO DE AÇÃO: INIBIÇÃO DA SÍNTESE DO PEPTIDOGLICANO. O peptidoglicano é um componente heteropolimérico da parede celular, que proporciona estabilidade mecânica rígida. Os antibióticos β -lactâmicos inibem a última etapa na síntese do peptidoglicano (Figura 53-1).

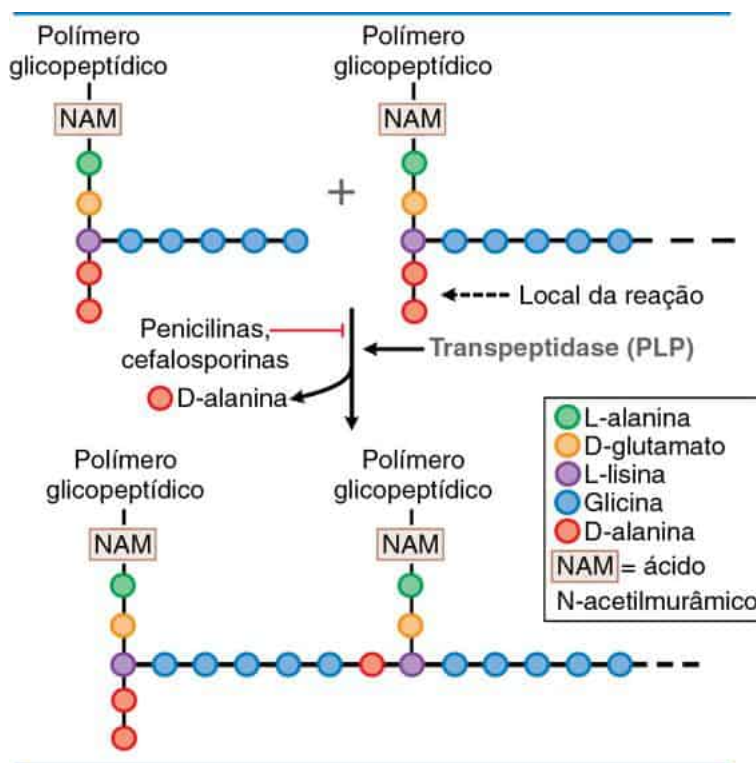


Figura 53-1 Ação dos antibióticos β -lactâmicos contra o *Staphylococcus aureus*. A parede celular da bactéria consiste em polímeros glicopeptídicos (uma estrutura central de amino-hexose NAM-NAG) unidos por ligações entre as cadeias laterais dos aminoácidos. No *S. aureus*, a ligação é (Gly)₅-D-Ala entre as lisinas. A ligação cruzada é catalisada por uma transpeptidase, a enzima que as penicilinas e as cefalosporinas inibem.

adicional de alto peso molecular (por meio de um transposon) com afinidade muito baixa por todos os antibióticos β -lactâmicos; este mecanismo é responsável pela resistência à meticilina nos estafilococos coagulase-negativos. As PLPs alteradas que têm menor afinidade pelos antibióticos β -lactâmicos são adquiridas por recombinação homóloga entre os genes de PLP de diferentes espécies bacterianas. Quatro das cinco PLPs de alto peso molecular das cepas isoladas de *Streptococcus pneumoniae* mais altamente resistentes à penicilina têm afinidade diminuída pelos antibióticos β -lactâmicos, em decorrência de eventos de recombinação homóloga entre espécies (Figura 53-3). Por outro lado, as cepas isoladas com alto nível de resistência às cefalosporinas de terceira geração contêm alterações em apenas duas das cinco PLPs de alto peso molecular, visto que as outras PLPs demonstram afinidade inerentemente baixa pelas cefalosporinas desta geração.

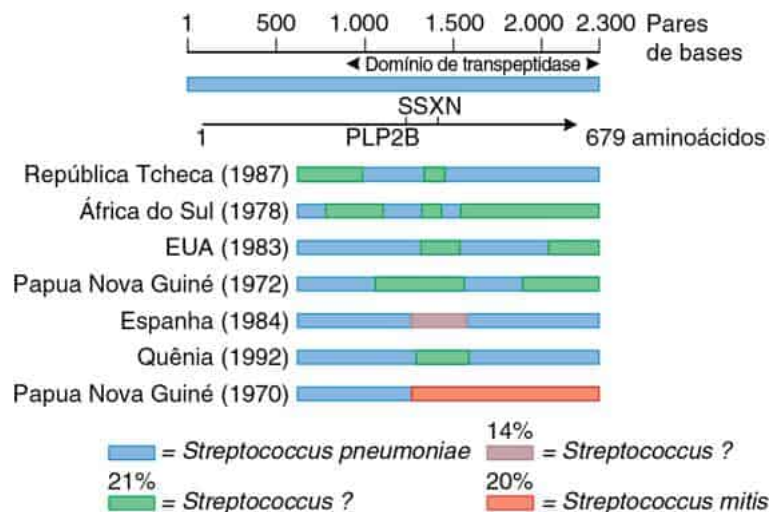


Figura 53-3 Genes da proteína 2B em mosaico de ligação da penicilina dos pneumococos resistentes às penicilinas. A figura ilustra as regiões divergentes dos genes das PLP2B de sete pneumococos resistentes isolados em diferentes países. Essas regiões foram introduzidas de no mínimo três fontes, das quais uma parece ser o *Streptococcus mitis*. A figura também ilustra a divergência percentual aproximada entre as sequências das regiões divergentes dos genes da PLP2B dos pneumococos sensíveis. (Segundo Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*, 1994, 264:388-293. Reproduzida, com autorização, da AAAS.)

Outros casos de resistência bacteriana aos antibióticos β -lactâmicos decorrem da incapacidade do fármaco de penetrar no seu local de ação (Figura 53-4). Nas bactérias gram-positivas, o polímero de peptidoglicano localiza-se muito próximo à superfície celular (Figura 53-2) e as moléculas pequenas dos antibióticos β -lactâmicos podem penetrar facilmente na camada externa da membrana citoplasmática e nas PLPs. A situação é diferente com as bactérias gram-negativas, a membrana interna, que é análoga à membrana citoplasmática das bactérias gram-positivas, é recoberta pela membrana externa, por lipopolissacarídeo e pela cápsula (Figura 53-2). A membrana externa atua como uma barreira impenetrável para alguns antibióticos. Entretanto, alguns antibióticos hidrofílicos pequenos se difundem por meio dos canais aquosos presentes na membrana externa, que são constituídos por proteínas denominadas *porinas*. O número e o tamanho dos poros da membrana externa variam entre diferentes bactérias gram-negativas, fornecendo maior ou menor acesso para os antibióticos ao local de ação. As bombas de efluxo ativo atuam como outro mecanismo de resistência, removendo o antibiótico do seu local de ação antes que possa atuar (Figura 53-4).

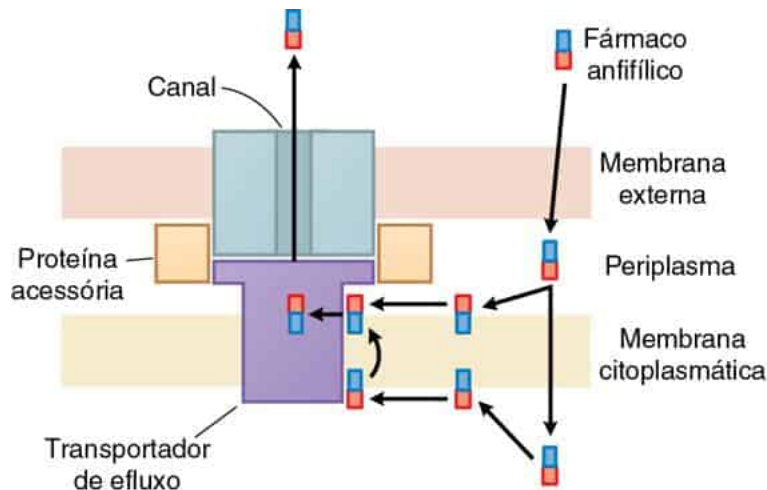


Figura 53-4 Bombas de efluxo dos antibióticos das bactérias gram-negativas. As bombas de efluxo de vários antibióticos atravessam as membranas interna e externa das bactérias gram-negativas. Essas bombas são formadas por no mínimo três proteínas e são energizadas pela força motriz dos prótons. A expressão ampliada dessas bombas é uma causa importante de resistência aos antibióticos. (Reproduzida, com autorização, da University of Chicago Press. Nikaido H. Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pumps. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(supl. I):S32-S41. © 1998 da Infectious Diseases Society of America. Todos os direitos reservados.)

As bactérias também são capazes de destruir enzimaticamente os antibióticos β -lactâmicos por meio da ação das β -lactamases. (Figuras 53-2 e 53-5). As β -lactamases são classificadas em quatro grupos: A até D. As especificidades por substrato de algumas dessas enzimas são relativamente exíguas e elas, em geral, são descritas como penicilinasas ou cefalosporinasas. Outras enzimas de “espectro ampliado” são menos discriminativas e podem hidrolisar vários antibióticos β -lactâmicos. Em geral, as bactérias gram-positivas produzem e secretam grandes quantidades de β -lactamase (Figura 53-2A). Essas enzimas são, em sua maioria, penicilinasas. A informação para a penicilinase estafilocócica é codificada por um plasmídeo, que pode ser transferido por um bacteriófago para outras bactérias e é induzível pelos substratos. Nas bactérias gram-negativas, as β -lactamases são encontradas em quantidades relativamente pequenas, mas se localizam no espaço periplasmático entre as membranas celulares interna e externa (Figura 53-2A) para a máxima proteção do microrganismo. As β -lactamases das bactérias gram-negativas são codificadas por cromossomos ou plasmídeos e podem ser constitutivas ou induzíveis. Essas enzimas podem hidrolisar penicilinas, cefalosporinas ou ambas.

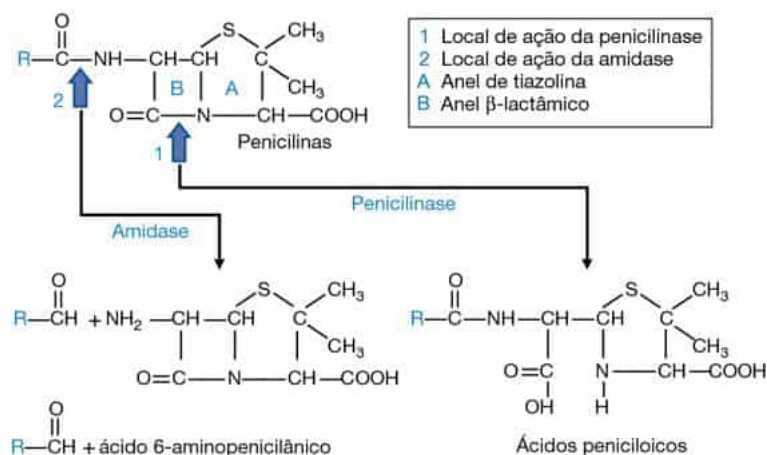


Figura 53-5 Estruturas das penicilinas e dos produtos de sua hidrólise enzimática.

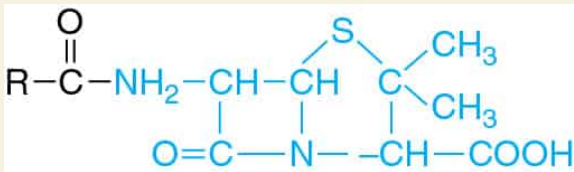
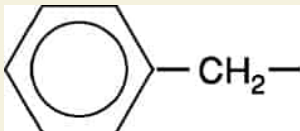
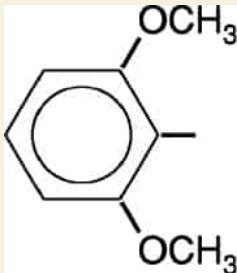
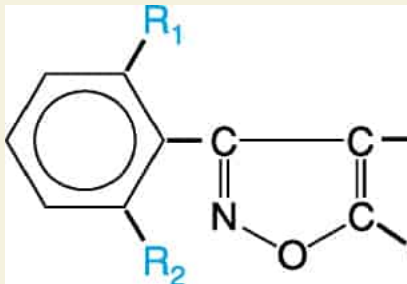
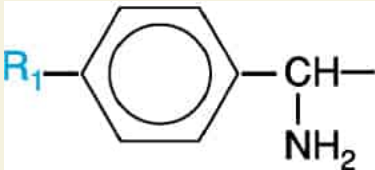
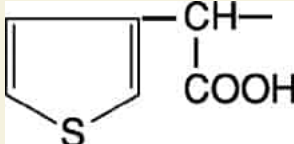
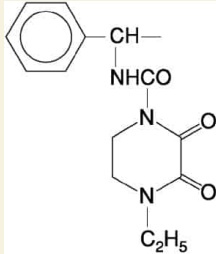
OUTROS FATORES QUE INFLUENCIAM A ATIVIDADE DOS ANTIBIÓTICOS β -LACTÂMICOS. Os microrganismos que aderem aos dispositivos prostéticos (p. ex., cateteres, articulações artificiais, próteses de valvas cardíacas, etc.) produzem biopelículas. As bactérias localizadas nas biopelículas produzem polissacarídeos extracelulares e, em parte devido à diminuição das taxas de proliferação, são menos sensíveis à antibioticoterapia. A densidade da população bacteriana e a duração de uma infecção influenciam a atividade dos antibióticos β -lactâmicos. Esses antibióticos são mais ativos contra bactérias na fase logarítmica de crescimento e produzem pouco efeito sobre os microrganismos que estão na fase estacionária. Da mesma forma, as bactérias que sobrevivem no interior das células viáveis do hospedeiro geralmente estão protegidas da ação dos antibióticos β -lactâmicos.

AS PENICILINAS

Apesar do surgimento de resistência microbiana, atualmente, as penicilinas são os fármacos preferidos para várias infecções. As penicilinas (Figura 53-5) apresentam um anel tiazolidina (A) conectado a um anel β -lactâmico (B), ao qual uma cadeia lateral é presa (R). O núcleo da penicilina propriamente dito é a exigência estrutural principal para a atividade biológica. As cadeias laterais podem ser adicionadas de modo que alterem a suscetibilidade dos compostos resultantes para inativar as enzimas (β -lactamases) e que alteram a atividade antibacteriana e as propriedades farmacológicas do fármaco (Quadro 53-1).

QUADRO 53-1

Estruturas químicas das penicilinas selecionadas

 <p>As penicilinas são ácidos 6-aminopenicilânicos substituídos</p> <p>A adição de substitutos (grupos R) indicados abaixo a estrutura original produz penicilinas com suscetibilidade alterada a enzimas inativadoras (β-lactamase) e propriedades farmacológicas</p>		
 <p>Penicilina G</p>	 <p>Meticilina</p>	 <p>Oxacilina</p>
 <p>Amoxicilina</p>	 <p>Ticarcilina</p>	 <p>Piperacilina</p>

UNIDADE DA PENICILINA. A unidade internacional da penicilina é a atividade específica da penicilina contida em 0,6 ug do sal sódico de penicilina G cristalino. Um miligrama de penicilina G sódica pura é igual a 1.667 unidades, 1,0 mg de penicilina G potássica pura representa 1.595 unidades. A dose e a potência antibacteriana das penicilinas semissintéticas são expressas por peso.

CLASSIFICAÇÃO DAS PENICILINAS E RESUMO DE SUAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

As penicilinas são classificadas de acordo com o seu espectro de atividade antimicrobiana.

- A **penicilina G** e seu congênere próximo **penicilina V** são altamente ativos contra cepas sensíveis de cocos gram-positivos, mas são facilmente hidrolisados pela penicilinase. Por isso, são *ineficazes contra a maioria das cepas de S. aureus*.
- As **penicilinas resistentes às penicilinases** (*metilina* [retirada do mercado dos EUA], *nafcilina*, *oxacilina*, *cloxacilina* [atualmente não comercializadas nos EUA] e *dicloxacilina*) têm atividade antimicrobiana menos potente contra os microrganismos sensíveis à penicilina G, mas constituem os antibióticos preferidos para o tratamento das infecções causadas por *S. aureus* e *Staphylococcus epidermidis* produtores de penicilinase, que não sejam resistentes à metilina.
- A ampicilina, a amoxicilina e outras constituem um grupo de **penicilinas cuja atividade antimicrobiana é ampliada para incluir microrganismos gram-negativos**, (p. ex., *Haemophilus influenzae*, *E. coli* e *Proteus mirabilis*). Com frequência, esses **fármacos são administrados com um inibidor da β -lactamase**, como clavulanato ou sulbactam, para impedir a hidrólise por β -lactamases da classe A.
- **Agentes com atividade antimicrobiana ampliada** que incluem espécies de *Pseudomonas*, *Enterobacter* e *Proteus*, carbenicilina (retirada do mercado nos EUA), do seu indanil-éster (indanil-carbenicilina) e da ticarcilina (comercializada com clavulanato nos EUA). Esses antibióticos são inferiores à ampicilina contra cocos gram-positivos e *Listeria monocytogenes* e são menos ativos do que a piperacilina contra *Pseudomonas*.
- A **mezlocina**, a **azlocilina** (ambas retiradas do mercado nos EUA) e a **piperacilina** têm excelente atividade antimicrobiana contra *Pseudomonas*, *Klebsiella* e alguns outros microrganismos gram-negativos. A piperacilina conserva a atividade da ampicilina contra cocos gram-positivos e *L. monocytogenes*.

Propriedades gerais comuns: Depois da absorção das penicilinas administradas por via oral, estes fármacos distribuem-se amplamente por todo o corpo. As concentrações terapêuticas das penicilinas são alcançadas rapidamente nos tecidos e nas secreções, como os líquidos articular, pleural e pericárdico e a bile. As penicilinas não penetram em grau significativo nas células fagocitárias vivas e são encontradas apenas concentrações baixas desses fármacos nas secreções prostáticas, no tecido cerebral e no líquido intraocular. As concentrações de penicilinas no líquido cerebrospinal (LCS) variam, mas são menos de 1% das concentrações alcançadas no plasma quando as meninges estão normais. Na presença de inflamação, as concentrações no LCS podem aumentar até 5% dos níveis plasmáticos. As penicilinas são rapidamente eliminadas, sobretudo por filtração glomerular e secreção tubular renal, de modo que as meias-vidas desses fármacos no corpo são curtas, em geral, 30 a 90 minutos. Consequentemente, as concentrações na urina são elevadas.

PENICILINA G E PENICILINA V

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA. Os espectros antimicrobianos da penicilina G (benzilpenicilina) e da penicilina V (derivado fenoximetílico) são muito semelhantes para os microrganismos gram-positivos aeróbios. Entretanto, a penicilina G é 5 a 10 vezes mais ativa contra espécies *Neisseria* sensíveis às penicilinas e contra alguns anaeróbios. Os estreptococos (mas não os enterococos) são, em sua maioria, muito sensíveis. Entretanto, os estreptococos *viridans* e o *S. pneumoniae* resistentes à penicilina estão se tornando mais comuns. Os pneumococos resistentes às penicilinas são particularmente comuns nas populações pediátricas, inclusive crianças que frequentam creches. Muitos pneumococos resistentes às penicilinas também são resistentes às cefalosporinas de terceira geração. Mais de 90% das cepas de estafilococos isolados são agora resistentes à penicilina G (e ~ 50% são resistentes à metilina). A maioria das cepas de *S. epidermidis* e muitas cepas de gonococos também são resistentes. Com raras exceções, os meningococos são muito sensíveis à penicilina G.

A maioria dos microrganismos anaeróbios, inclusive espécies de *Clostridium*, é altamente sensível. O *Bacteroides fragilis* é uma exceção, visto que esse microrganismo apresenta resistência às penicilinas e às cefalosporinas por causa da expressão de uma cefalosporinase de amplo espectro. Algumas cepas de *Prevotella*

melaninogenicus também adquiriram esse traço. *Actinomyces israelii*, *Streptobacillus moniliformis*, *Pasteurella multocida* e *L. monocytogenes* são inibidos pela penicilina G. A maioria das espécies *Leptospira* é moderadamente sensível ao fármaco. Um dos microrganismos mais intensamente sensíveis é o *Treponema pallidum*. A *Borrelia burgdorferi*, o microrganismo responsável pela doença de Lyme, também é sensível. Nenhuma das penicilinas é eficaz contra amebas, plasmódios, riquetsias, fungos ou vírus.

ADME

Administração oral de penicilina G. Cerca de um terço da dose de penicilina G administrada por via oral é absorvido pelo trato intestinal em condições favoráveis. O suco gástrico com pH 2 destrói rapidamente o antibiótico. A absorção é rápida, e as concentrações máximas são alcançadas no sangue em 30 a 60 minutos. A ingestão de alimentos pode interferir na absorção entérica de todas as penicilinas. Por isso, a penicilina G oral deve ser administrada pelo menos 30 min antes ou 2 horas depois das refeições. Apesar da conveniência da administração oral de penicilina G, essa via só deve ser utilizada em infecções nas quais a experiência clínica tenha comprovado a sua eficácia.

Administração oral de penicilina V. A vantagem de penicilina V em comparação com a penicilina G é o fato de ela ser mais estável em meio ácido e, portanto, ser mais bem absorvida pelo trato GI, produzindo concentrações plasmáticas 2 a 5 vezes maiores que as obtidas com a penicilina G.

Administração parenteral de penicilina G. Depois da injeção intramuscular, as concentrações máximas no plasma são alcançadas em 15 a 30 minutos. Esse valor declina rapidamente (a meia-vida é de 30 min). As preparações de depósito de penicilina G aumentam a duração do efeito. A preparação preferida hoje é a penicilina G benzatina, que libera penicilina lentamente no local onde é injetada e produz concentrações baixas e persistentes desse antibiótico no sangue. A duração média da atividade antimicrobiana demonstrável no plasma é de aproximadamente 26 dias. Essa preparação é administrada mensalmente como profilaxia da febre reumática e pode ser administrada em dose única para tratar faringite estreptocócica. A longa persistência da penicilina no sangue depois da aplicação de uma dose intramuscular apropriada reduz o custo, a necessidade de injeções repetidas e o traumatismo local. O efeito anestésico local da penicilina G benzatina é comparável ao da penicilina G procaina.

Distribuição. A penicilina G distribui-se amplamente por todo o corpo, mas as concentrações observadas nos diversos líquidos e tecidos diferem acentuadamente. Seu volume de distribuição aparente é de aproximadamente 0,35 L/kg. Cerca de 60% da penicilina G no plasma se ligam reversivelmente à albumina. Quantidades significativas são detectadas no fígado, na bile, nos rins, no sêmen, no líquido articular, na linfa e no intestino. A probenecida reduz acentuadamente a secreção tubular das penicilinas e também produz redução significativa do volume aparente de distribuição das penicilinas.

Penetração no líquido cefalorraquidiano (LCS). A penicilina não penetra facilmente no LCS quando as meninges estão normais. As concentrações em geral oscilam na faixa de 5% do valor plasmático e são terapeuticamente eficazes contra microrganismos sensíveis. A penicilina e outros ácidos orgânicos são secretados rapidamente do LCS para a corrente sanguínea por um processo de transporte ativo. A probenecida inibe competitivamente esse transporte e, portanto, eleva a concentração de penicilina no LCS. Na presença de uremia, outros ácidos orgânicos acumulam-se no LCS e competem com a penicilina por sua secreção; em certas ocasiões, o fármaco atinge concentrações tóxicas no cérebro e pode causar convulsões.

Excreção. Cerca de 60 a 90% de uma dose intramuscular de penicilina G em solução aquosa são eliminados na urina, em grande parte na primeira hora após a injeção. O restante é metabolizado em ácido peniciloico (Figura 53-5). A meia-vida de eliminação da penicilina G é de aproximadamente 30 minutos nos adultos normais. Cerca de 10% do fármaco são eliminados por filtração glomerular e 90%, por secreção tubular. A depuração renal aproxima-se do fluxo plasmático renal total. Os valores de depuração são consideravelmente menores nos recém-nascidos e nos lactentes; em consequência, depois da administração de doses proporcionais à superfície corporal, a persistência da penicilina no sangue é várias vezes mais longa nos prematuros que em crianças e nos adultos. A meia-vida do antibiótico nos lactentes com menos de 1 semana de vida é de 3 horas; com 14 dias de vida, é de 1,4 horas. Quando a função renal está plenamente desenvolvida nas crianças pequenas, a taxa de excreção renal da penicilina G é consideravelmente mais rápida que nos adultos. A anúria aumenta a meia-vida da penicilina G de seu valor normal de meia hora para cerca de 10 horas. Quando a função renal está

comprometida, 7 a 10% do antibiótico podem ser inativados a cada hora pelo fígado. É preciso reajustar a dose do fármaco durante a diálise e o período de recuperação progressiva da função renal. Se, além da insuficiência renal, também houver insuficiência hepática, a meia-vida da penicilina G será ainda mais prolongada.

USOS TERAPÊUTICOS

Infecções pneumocócicas. A penicilina G ainda é o antibiótico preferido para o tratamento das infecções causadas por cepas sensíveis de *S. pneumoniae*, mas a resistência é um problema crescente.

Pneumonia pneumocócica. A pneumonia pneumocócica deve ser tratada com uma cefalosporina de terceira geração ou com 20 a 24 milhões de unidades de penicilina G ao dia por infusão intravenosa constante. Se o microrganismo for sensível à penicilina, a dose pode ser então reduzida. Para o tratamento parenteral dos pneumococos sensíveis, prefere-se o uso de penicilina G. O tratamento deve ser mantido durante 7 a 10 dias, incluindo 3 a 5 dias depois da normalização da temperatura do paciente.

Meningite pneumocócica. A meningite pneumocócica deve ser tratada com uma combinação de vancomicina e cefalosporina de terceira geração até determinar se o pneumococo em questão é sensível a penicilina. A dexametasona administrada junto com os antibióticos foi associada ao prognóstico mais favorável. O tratamento recomendado é de 20 a 24 milhões de unidades de penicilina G por dia, por infusão intravenosa contínua ou em doses fracionadas administradas em forma de injeção a cada 2 a 3 horas durante 14 dias.

Infecções estreptocócicas. *Faringite estreptocócica (inclusive escarlatina)* é a doença mais comum provocada por *S. pyogenes* (estreptococo β -hemolítico do grupo A). Ainda não foram isoladas cepas de *S. pyogenes* resistentes à penicilina. O tratamento oral preferido consiste em penicilina V, 500 mg a cada 6 horas, durante 10 dias. O tratamento da faringite estreptocócica com penicilina reduz o risco de febre reumática subsequente; contudo, evidências recentes sugerem que a incidência de glomerulonefrite pós-estreptocócica não é reduzida de forma significativa pelo tratamento com penicilina.

Choque tóxico e fascíte necrosante estreptocócicos. Essas duas condições são infecções potencialmente fatais associadas à produção de toxinas e devem ser tratadas preferencialmente com penicilina e clindamicina (para reduzir a síntese de toxinas).

Pneumonia, artrite, meningite e endocardite estreptocócicas. Essas infecções incomuns devem ser tratadas com penicilina G quando são causadas por *S. pyogenes*; as doses diárias administradas por via intravenosa variam de 12 a 20 milhões de unidades durante 2 a 4 semanas (quatro semanas para endocardite).

Infecções causadas por outros estreptococos. O grupo dos estreptococos *viridans* é a causa mais comum de endocardite infecciosa. Eles são microrganismos α -hemolíticos não grupáveis, que estão se tornando cada vez mais resistentes à penicilina G. É importante determinar as sensibilidades microbianas quantitativas à penicilina G nos pacientes que apresentam endocardite. Os pacientes que têm endocardite por estreptococos do grupo *viridans* sensíveis à penicilina podem ser tratados com sucesso com doses diárias de 12 a 20 milhões de unidades de penicilina G intravenosa durante duas semanas, em combinação com 1 mg/kg de gentamicina a cada 8 horas. O tratamento recomendado para a endocardite enterocócica sensível à penicilina e aos aminoglicosídeos é de 20 milhões de unidades de penicilina G ou 12 g de ampicilina ao dia, por via intravenosa, em combinação com doses baixas de gentamicina. Em geral, o tratamento deve ser mantido por seis semanas.

Infecções por anaeróbios. Muitas infecções por anaeróbios são causadas por associações de microrganismos. A maioria é sensível à penicilina G. Uma exceção é o grupo do *B. fragilis*, do qual até 75% das cepas podem ser resistentes. Em geral, as infecções pulmonares e periodontais respondem bem à penicilina G, embora a clindamicina seja mais eficaz que a penicilina no tratamento de abscesso pulmonar. As infecções leves a moderadas desses locais podem ser tratadas com fármacos orais (penicilina G ou penicilina V, 400.000 unidades [250 mg] 4 vezes/dia). As infecções mais graves devem ser tratadas com 12 a 20 milhões de unidades de penicilina G por via intravenosa. Com frequência, os abscessos cerebrais também contêm várias espécies de anaeróbios, e a maioria dos especialistas prefere tratar esta doença com doses altas de penicilina G (20 milhões de unidades ao dia) mais metronidazol ou cloranfenicol.

Infecções estafilocócicas. A maioria das infecções estafilocócicas é causada por microrganismos produtores de penicilinase. Os estafilococos resistentes à meticilina e adquiridos nos hospitais também são resistentes à

penicilina G, a todas as penicilinas resistentes às penicilinases e às cefalosporinas. Em alguns casos, as cepas isoladas podem parecer sensíveis a várias cefalosporinas *in vitro*, mas as populações resistentes desenvolvem-se durante o tratamento e resultam em falência terapêutica. Vancomicina, linezolida, quinupristina-dalfopristina e daptomicina são eficazes contra infecções causadas por essas bactérias, embora tenha sido observada sensibilidade reduzida à vancomicina. Em muitos casos, o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e adquirido nas comunidades ainda é sensível à trimetoprima-sulfametoxazol, à doxiciclina e à clindamicina.

Infecções meningocócicas. A penicilina G ainda é o fármaco preferido para tratar doença meningocócica. Os pacientes devem ser tratados com altas doses de penicilina administradas por via intravenosa (ver anteriormente). A presença de cepas resistentes à penicilina deve ser considerada nos pacientes que respondem de forma lenta ao tratamento. A penicilina G não elimina o estado de portador dos meningococos e, por essa razão, seu uso profilático é ineficaz.

Infecções gonocócicas. Os gonococos tornaram-se gradativamente mais resistentes à penicilina G, e as penicilinas não são mais os fármacos preferidos. Para a uretrite gonocócica sem complicações o tratamento recomendado consiste em uma única injeção intramuscular de 250 mg de ceftriaxona. A artrite gonocócica, as infecções gonocócicas disseminadas com lesões cutâneas e a gonococcemia devem ser tratadas com ceftriaxona na dose de 1 g/dia por via intramuscular ou intravenosa durante 7 a 10 dias. A oftalmia neonatal também deve ser tratada com ceftriaxona durante 7 a 10 dias (25-50 mg/kg/dia, por via intramuscular ou intravenosa).

Sífilis. O tratamento da sífilis com penicilina G é altamente eficaz. As formas primária, secundária e latente da sífilis com menos de 1 ano de duração podem ser tratadas com penicilina G procaína (2,4 milhões de unidades ao dia por via intramuscular) mais probenecida (1,0 g/dia por via oral) durante 10 dias, ou com 1 a 3 doses intramusculares semanais de 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina (três doses para os pacientes portadores de infecção pelo HIV). Os pacientes com neurosífilis ou sífilis cardiovascular recebem terapia intensiva de 20 milhões de unidades de penicilina G ao dia durante 10 dias. Uma vez que não existe alternativa comprovada para o tratamento da sífilis nas gestantes, as pacientes alérgicas à penicilina devem ser submetidas à dessensibilização rápida para prevenir anafilaxia. Os lactentes portadores de sífilis congênita detectada ao nascer ou durante o período pós-natal devem ser tratados por no mínimo 10 dias com 50.000 unidades/kg/dia de penicilina G aquosa, em duas doses fracionadas, ou com 50.000 unidades/kg de penicilina G procaína em dose diária única.

A maioria dos pacientes com sífilis secundária desenvolve a reação de Jarisch-Herxheimer, que inclui calafrios, febre, cefaleia, mialgias e artralgias várias horas depois da primeira injeção de penicilina. A reação parece ser decorrente da liberação dos antígenos dos espiroquetas, com reação subsequente do hospedeiro aos seus produtos. O ácido acetilsalicílico proporciona alívio sintomático, e o tratamento com penicilina não deve ser interrompido.

Actinomicose. A penicilina G é o fármaco preferido para o tratamento de todas as formas de actinomicose (10-20 milhões de unidades de penicilina G ao dia, por via intravenosa, durante seis semanas). Pode ser necessário realizar drenagem ou excisão cirúrgica da lesão para obter a cura.

Difteria. Nenhuma evidência sugere que a penicilina ou qualquer outro antibiótico possa alterar a incidência das complicações ou o prognóstico da difteria; a antitoxina específica é o único tratamento eficaz. Entretanto, a penicilina G elimina o estado de portador. A administração parenteral de 2 a 3 milhões de unidades ao dia, em doses fracionadas, durante 10 a 12 dias, elimina os bacilos da difteria da faringe e de outros locais em praticamente 100% dos pacientes. Uma injeção única diária de penicilina G procaína durante o mesmo período produz resultados comparáveis.

Antraz. Foram recuperadas cepas de *Bacillus anthracis* resistentes à penicilina de infecções humanas. Quando a penicilina G é utilizada, a dose deve ser de 12 a 20 milhões de unidades por dia.

Infecções por *Clostridium*. A penicilina G é o antibiótico preferido para a gangrena gasosa; (12-20 milhões de unidades por dia, por via parenteral). É essencial realizar o desbridamento adequado das áreas infectadas. Os antimicrobianos provavelmente não exercem qualquer efeito no prognóstico final do tétano. Pode ser necessário realizar desbridamento e administrar imunoglobulina antitetânica humana.

Infecções por fusospiroquetas. A gengivostomatite causada pela ação sinérgica da *Leptotrichia buccalis* e dos espiroquetas presentes na boca é tratada facilmente com penicilina. Para a “boca das trincheiras” simples, a

administração de 500 mg de penicilina V, a cada 6 horas, durante vários dias, geralmente é suficiente para eliminar a doença.

Febre da mordida de rato. Os dois microrganismos responsáveis por essa infecção, *Spirillum minor* no extremo oriente e *Streptobacillus moniliformis* na América e na Europa, são sensíveis à penicilina G, que é o agente terapêutico de escolha. Como a maioria dos casos provocados por *Streptobacillus* é complicada por bacteremia e, em muitos casos, por infecções metastáticas, particularmente da sinóvia e do endocárdio, têm sido recomendadas doses diárias de 12 a 15 milhões de unidades por via parenteral, durante 3 a 4 semanas.

Infecções por *Listeria*. A ampicilina (com gentamicina para pacientes imunossuprimidos com meningite) e a penicilina G são os fármacos preferidos para o tratamento das infecções causadas por *L. monocytogenes*. A dose diária recomendada de penicilina G é de 15 a 20 milhões de unidades por via parenteral, por no mínimo duas semanas. Quando o problema é endocardite, a dose é igual, mas a duração do tratamento não deve ser inferior a quatro semanas.

Doença de Lyme. Embora a tetraciclina seja o fármaco geralmente preferido para tratar a doença incipiente, a amoxicilina é eficaz, e a dose administrada é de 500 mg, 3 vezes/dia, durante 21 dias. A doença grave é tratada com uma cefalosporina de terceira geração, ou 20 milhões de unidades de penicilina G intravenosa ao dia durante 14 dias.

Erisipeloide. O agente etiológico dessa doença, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, é sensível à penicilina. A infecção sem complicações responde bem a uma injeção única de 1,2 milhão de unidades de penicilina G benzatina. Quando há endocardite, a dose de 12 a 20 milhões de penicilina G por dia é eficaz, mas o tratamento deve ser mantido por 4 a 6 semanas.

***Pasteurella multocida*.** A *Pasteurella multocida* é a causa de infecções das feridas por mordida de gato ou cão. Essas infecções sempre são sensíveis à penicilina G e à ampicilina, mas resistentes às penicilinas resistentes à penicilinase e às cefalosporinas de primeira geração. Quando a infecção causa meningite, é preferível usar uma cefalosporina de terceira geração.

Usos profiláticos das penicilinas. À medida que a profilaxia era investigada em condições controladas, tornou-se evidente que a penicilina era altamente eficaz em algumas situações, inútil e potencialmente perigosa em outras e de valor questionável em outras ([Capítulo 48](#)).

Infecções estreptocócicas. A administração de penicilina aos indivíduos expostos ao *S. pyogenes* proporciona proteção contra a infecção. A ingestão oral de 200.000 unidades de penicilina G ou de penicilina V, 2 vezes/dia, ou em injeção única de 1,2 milhão de unidades de penicilina G benzatina é eficaz. As indicações desse tipo de profilaxia incluem surtos de doença estreptocócica em populações isoladas (internatos ou bases militares).

Recidivas da febre reumática. A administração oral de 200.000 unidades de penicilina G ou de penicilina V, a cada 12 horas, reduz expressivamente a incidência de recidivas da febre reumática nos indivíduos suscetíveis. A injeção intramuscular de 1,2 milhões de unidades de penicilina G benzatina por mês produz excelentes resultados. A profilaxia deve ser mantida durante todo o ano. Alguns autores sugeriram que a profilaxia deveria ser mantida durante toda a vida, devido à observação de casos de febre reumática aguda na quinta e sexta décadas de vida, mas não foi estabelecida a necessidade dessa profilaxia prolongada.

Sífilis. A profilaxia para exposição à sífilis consiste em um ciclo de tratamento conforme foi descrito para sífilis primária. O teste sorológico para sífilis deve ser realizado mensalmente por no mínimo quatro meses depois da profilaxia.

Procedimentos cirúrgicos nos pacientes com cardiopatia valvar. Cerca de 25% dos casos de endocardite bacteriana subaguda ocorrem depois de extrações dentárias. Devido à ocorrência ocasional de invasão bacteriana transitória da corrente sanguínea depois de procedimentos cirúrgicos (p. ex., tonsilectomia e procedimentos geniturinários e gastrintestinais), bem como durante o parto, essas também são indicações para profilaxia nos pacientes com cardiopatia valvar. Ainda não foi estabelecido se a incidência de endocardite bacteriana é realmente alterada por esse tipo de quimioprofilaxia.

AS PENICILINAS RESISTENTES À PENICILINASE

Estas penicilinas são resistentes à hidrólise pela penicilinase estafilocócica. Seu uso apropriado deve ser restrito ao tratamento das infecções suposta ou comprovadamente causadas por estafilococos produtores desta enzima que, hoje, incluem a maioria das cepas isoladas na prática clínica. Esses fármacos são muito menos ativos que a penicilina G contra outros microrganismos sensíveis à penicilina.

O papel das penicilinas resistentes à penicilinase como antibióticos preferidos para a maioria das doenças estafilocócicas está mudando com a incidência cada vez maior do isolamento dos chamados **microrganismos resistentes à meticilina**. Esse termo indica resistência dessas bactérias a todas as penicilinas resistentes à penicilinase e às cefalosporinas. A vancomicina também é o fármaco preferido para o tratamento da infecção grave causada por *S. epidermidis* resistente à meticilina; a rifampicina é administrada simultaneamente quando existe um corpo estranho.

AS ISOXAZOLIPENICILINAS: OXACILINA, CLOXACILINA E DICLOXACILINA. Essas penicilinas semissintéticas congêneres são relativamente estáveis em meio ácido e adequadamente absorvidas após a absorção oral. Todas são acentuadamente resistentes à clivagem pela penicilinase. Esses fármacos não substituem a penicilina G no tratamento de doenças sensíveis a esse antibiótico e não são ativos contra enterococos ou *Listeria*. A administração oral não substitui a via parenteral para o tratamento das infecções estafilocócicas graves que exigem uma penicilina resistente à penicilinase.

Propriedades farmacológicas. As isoxazolipenicilinas são inibidores potentes do crescimento da maioria dos estafilococos produtores de penicilinase. A dicloxacilina é a mais ativa, e muitas cepas de *S. aureus* são inibidas por concentrações de 0,05 a 0,8 µg/mL. Em geral, esses antibióticos são menos eficazes contra microrganismos sensíveis à penicilina G e não são úteis contra bactérias gram-negativas. Esses fármacos são rapidamente absorvidos pelo trato GI, mas a absorção é parcial (30-80%). A absorção dos fármacos é mais eficiente quando são administrados 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas após 1 hora. Todos esses congêneres ligam-se amplamente à albumina plasmática (~ 90-95%) e nenhum é removido em quantidades significativas pela hemodiálise. As isoxazolipenicilinas são rapidamente excretadas pelos rins. Também há eliminação hepática significativa desses fármacos na bile. As meias-vidas de todos os antibióticos desse grupo variam entre 30 e 60 minutos. Os intervalos entre as doses de oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina não precisam ser alterados quando o paciente tem insuficiência renal.

NAFCILINA. Essa penicilina semissintética é altamente resistente à penicilinase e se mostrou eficaz contra infecções causadas por cepas de *S. aureus* produtoras de penicilinase.

Propriedades farmacológicas. A nafcilina é ligeiramente mais ativa do que a oxacilina contra *S. aureus* resistente à penicilina G (a maioria das cepas é inibida por 0,06-2 µg/mL). Embora seja a mais ativa das penicilinas resistentes à penicilinase contra outros microrganismos, a nafcilina não é tão potente quanto a penicilina G. A concentração plasmática máxima é de aproximadamente 8 µg/mL dentro de 60 minutos depois da administração da dose intramuscular de 1 g. Cerca de 90% da nafcilina ficam ligados às proteínas plasmáticas. As concentrações máximas da nafcilina na bile ficam muito acima dos níveis plasmáticos. As concentrações desse antibiótico no LCS parecem ser suficientes para o tratamento da meningite estafilocócica.

AS AMINOPENICILINAS: AMPICILINA, AMOXICILINA E SEUS CONGÊNERES

Esses antibióticos têm atividade antibacteriana semelhante e espectro de ação mais amplo que os antibióticos descritos até aqui. Todos são destruídos pela β-lactamase (das bactérias gram-positivas e gram-negativas).

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA. A ampicilina e as aminopenicilinas semelhantes são bactericidas para microrganismos gram-positivos e gram-negativos. Os meningococos e a *L. monocytogenes* são sensíveis a essa classe de fármacos. Muitos pneumococos isolados demonstram níveis variáveis de resistência à ampicilina. As cepas resistentes à penicilina devem ser consideradas resistentes à ampicilina/amoxicilina. O *H. influenzae* e os estreptococos do grupo *viridans* apresentam graus variáveis de resistência. Os enterococos são cerca de duas vezes mais sensíveis à ampicilina que a penicilina G. Em torno de 30 a 50% das *E. coli*, um número significativo de *P. mirabilis* e praticamente todas as espécies de *Enterobacter* são atualmente insensíveis. Foram isoladas cepas resistentes de *Salmonella* com crescente frequência em várias partes do mundo. A maioria das cepas de *Shigella*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter* e *Proteus* indol-positivos também demonstra resistência a esse grupo de penicilinas; estes antibióticos são menos ativos contra o *B. fragilis* que a

penicilina G. Entretanto, a administração concomitante de um inibidor da β -lactamase como o clavulanato ou o *sulbactam* expande de forma acentuada o espectro de atividade desses fármacos.

ADME

Ampicilina. A ampicilina é estável em ácido e bem absorvida depois da administração oral. A dose oral de 0,5 g produz concentrações plasmáticas máximas de aproximadamente 3 $\mu\text{g/mL}$ em 2 horas. A ingestão de alimento antes da administração da ampicilina diminui a sua absorção. A injeção intramuscular de 0,5 a 1 g de ampicilina sódica produz concentrações plasmáticas máximas de aproximadamente 7 ou 10 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, em 1 hora. Tais valores declinam exponencialmente com meia-vida de cerca de 80 minutos. A existência de disfunção renal grave prolonga acentuadamente a meia-vida. A diálise peritoneal não consegue retirar o fármaco do sangue, e a hemodiálise remove cerca de 40% das reservas corporais em aproximadamente 7 horas. Na presença de disfunção renal, é necessário um ajuste da dose de ampicilina. A ampicilina aparece na bile, tem circulação êntero-hepática e é excretada em quantidades apreciáveis nas fezes.

Amoxicilina. A amoxicilina, que é uma penicilina semissintética sensível à penicilinase, está estreitamente relacionada com a ampicilina dos pontos de vista químico e farmacológico (Quadro 53-1). O fármaco é estável em ácido e foi desenvolvido para uso oral e é absorvido mais rápida e completamente pelo trato GI que a ampicilina. O espectro antimicrobiano da amoxicilina é praticamente idêntico ao da ampicilina, com a importante exceção de que este primeiro fármaco parece ser menos eficaz que a ampicilina no tratamento da shigelose. As concentrações plasmáticas máximas de amoxicilina são 2 a 2,5 vezes maiores que as da ampicilina depois da administração oral de uma dose idêntica. A presença de alimento não interfere na absorção. Talvez por causa da absorção mais completa desse congêner, a incidência de diarreia com amoxicilina é menor que depois da administração de ampicilina. As incidências dos outros efeitos adversos parecem ser semelhantes. Embora a meia-vida da amoxicilina seja semelhante à da ampicilina, as concentrações plasmáticas eficazes da amoxicilina administrada por via oral persistem por um intervalo duas vezes maior que com a ampicilina, também devido à sua absorção mais completa. Cerca de 20% da amoxicilina ligam-se às proteínas plasmáticas e esse valor é semelhante ao da ampicilina. A maior parte de uma dose do antibiótico é excretada em sua forma ativa na urina. A probenecida retarda a excreção do fármaco.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Infecções das vias respiratórias superiores. A ampicilina e a amoxicilina são ativas contra *S. pyogenes* e contra muitas cepas de *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. Esses fármacos são eficazes nos tratamentos da sinusite, da otite média, das exacerbações agudas da bronquite crônica e da epiglotite causadas por cepas sensíveis desses microrganismos. A amoxicilina é o mais ativo entre todos os antibióticos β -lactâmicos orais contra *S. pneumoniae* sensível e resistente à penicilina. Em razão da prevalência crescente da resistência dos pneumococos à penicilina, recomenda-se um aumento na dose de amoxicilina oral (de 40-45 para 80-90 mg/kg/dia) para o tratamento empírico da otite média das crianças. O *H. influenzae* resistente à ampicilina é um problema em muitas regiões. O acréscimo de um inibidor da β -lactamase (amoxicilina-clavulanato ou ampicilina-sulbactam) amplia o espectro de forma a incluir o *H. influenzae* produtor de β -lactamase e as Enterobacteriaceae. A faringite bacteriana deve ser tratada com penicilina G ou penicilina V, visto que o *S. pyogenes* é o principal patógeno.

Infecções do trato urinário. A maioria das infecções não complicadas do trato urinário é causada por Enterobacteriaceae, entre as quais a *E. coli* é a espécie mais comum; a ampicilina geralmente é eficaz, embora a resistência seja cada vez mais comum. As infecções enterocóccicas do trato urinário são tratadas de maneira eficaz apenas com ampicilina.

Meningite. A meningite bacteriana aguda das crianças é causada mais frequentemente por *S. pneumoniae* ou *N. meningitidis*. Como hoje cerca de 20 a 30% das cepas de *S. pneumoniae* podem ser resistentes a esse antibiótico, a ampicilina não está indicada isoladamente para o tratamento da meningite. A ampicilina apresenta excelente atividade contra *L. monocytogenes*, que causa meningite nos indivíduos imunossuprimidos. Por isso, a combinação de ampicilina e vancomicina com uma cefalosporina de terceira geração é um esquema racional para o tratamento empírico dos casos em que há suspeita de meningite bacteriana.

Infecções por *Salmonella*. A doença associada à bacteremia, a doença com focos metastáticos e a síndrome de febre entérica (incluindo febre tifoide) respondem favoravelmente aos antibióticos. Alguns especialistas consideram que uma fluoroquinolona ou a ceftriaxona seja o fármaco preferido, mas a administração de trimetoprima-sulfametoxazol ou ampicilina em doses altas (12 g/dia para adultos) também é eficaz. O estado de portador da febre tifoide tem sido eliminado com sucesso dos pacientes que não têm doença da vesícula biliar com ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol ou ciprofloxacino.

PENICILINAS ANTIPSEUDOMONAS: AS CARBOXIPENICILINAS E AS UREIDOPENICILINAS

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA. As carboxipenicilinas, a carbenicilina (retirada do mercado americano) e a ticarcilina (comercializada em combinação com clavulanato nos EUA) e seus congêneres são ativas contra algumas cepas isoladas de *P. aeruginosa* e algumas espécies de *Proteus* indol-positivos, que são resistentes à ampicilina e seus congêneres. Esse grupo de fármacos é ineficaz contra a maioria das cepas de *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella* e *L. monocytogenes*. O *B. fragilis* é sensível às altas concentrações desses fármacos, mas, em bases ponderais, a penicilina G é realmente mais ativa. As ureidopenicilinas, como a mezlocilina (descontinuada nos EUA) e a piperacilina, têm atividade superior contra *P. aeruginosa* em comparação com a carbenicilina e a ticarcilina. Além disso, a mezlocilina e a piperacilina são úteis ao tratamento das infecções causadas por *Klebsiella*. As carboxipenicilinas e as ureidopenicilinas são sensíveis à destruição pelas β -lactamases.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Carbenicilina. A carbenicilina foi a primeira penicilina com atividade contra *P. aeruginosa* e algumas cepas de *Proteus* resistentes à ampicilina. As preparações de carbenicilina podem causar efeitos adversos, além daqueles que acompanham o uso de outras penicilinas. Pode ocorrer insuficiência cardíaca congestiva em consequência da administração de quantidades excessivas de Na^+ . A hipopotassemia pode ser causada pela excreção obrigatória do cátion com a grande quantidade de ânion não reabsorvível (carbenicilina) apresentada ao túbulo renal distal. O fármaco interfere com a função plaquetária e pode ocorrer sangramento devido à agregação anormal das plaquetas.

Indanil-carbenicilina sódica. Esse congêneres é o indanil-éster da carbenicilina, é estável em meio ácido e mostra-se apropriado para a administração oral. Depois da absorção, o éster é rapidamente convertido em carbenicilina pela hidrólise da ligação éster. Devido a isso, o espectro antimicrobiano do fármaco é igual ao da carbenicilina. O componente ativo é rapidamente excretado na urina, onde atinge concentrações eficazes. Por isso, a única indicação desse fármaco consiste no tratamento das infecções do trato urinário causadas por espécies de *Proteus* diferentes de *P. mirabilis* e por *P. aeruginosa*.

Piperacilina. A piperacilina amplia o espectro da ampicilina de forma a incluir a maioria das cepas de *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* (não produtoras de β -lactamases), muitas espécies de *Bacteroides* spp. e *E. faecalis*. Em combinação com um inibidor da β -lactamase (piperacilina-tazobactam), a piperacilina apresenta o mais amplo espectro antibacteriano dentre todas as penicilinas. As propriedades farmacocinéticas assemelham-se às das outras ureidopenicilinas. São obtidas concentrações altas do fármaco na bile.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS. A piperacilina e os antibióticos semelhantes são importantes para o tratamento dos pacientes portadores de infecções graves causadas por bactérias gram-negativas, incluindo infecções geralmente adquiridas no hospital. Como consequência, essas penicilinas são principalmente utilizadas no tratamento de bacteremias, pneumonias, infecções depois de queimaduras e infecções do trato urinário por microrganismos resistentes à penicilina e à ampicilina; as bactérias mais comumente envolvidas incluem *P. aeruginosa*, cepas de *Proteus* indol-positivos e espécies de *Enterobacter*. Como as infecções causadas por *Pseudomonas* são comuns nos pacientes neutropênicos, o tratamento das infecções bacterianas graves desses indivíduos deve incluir um antibiótico β -lactâmico (p. ex., piperacilina) com boa atividade contra esses microrganismos.

AGENTES RELACIONADOS

Ticarcilina. Essa penicilina semissintética é muito semelhante à carbenicilina, mas é 2 a 4 vezes mais ativa contra *P. aeruginosa*. A ticarcilina é inferior à piperacilina no tratamento das infecções graves causadas por

Pseudomonas, Nos EUA, é comercializada apenas em combinação com clavulanato.

Mezlocilina. Essa ureidopenicilina é mais ativa contra *Klebsiella* que a carbenicilina e, *in vitro*, sua atividade contra *Pseudomonas* é semelhante à da ticarcilina. Ela é mais ativa que a ticarcilina contra *E. faecalis*. A mezlocilina sódica foi retirada do mercado americano.

REAÇÕES ADVERSAS ÀS PENICILINAS

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE. As reações de hipersensibilidade são, sem dúvida, os efeitos adversos mais comuns observados com as penicilinas e é provável que esses antibióticos sejam a causa mais comum de alergia a fármacos.

As reações alérgicas complicam (incidência geral de 0,7-4%) todos os tratamentos. As manifestações de alergia às penicilinas incluem erupção maculopapulosa, erupção urticariforme, febre, broncospasmo, vasculite, doença do soro, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e anafilaxia. A hipersensibilidade às penicilinas geralmente também inclui outros antibióticos β -lactâmicos (p. ex., cefalosporinas, alguns carbapenems). As reações de hipersensibilidade podem ocorrer com qualquer preparação de penicilina; a alergia a uma penicilina expõe o paciente a um risco mais alto de reação se for administrado outro fármaco desse grupo. Contudo, a ocorrência de um efeito adverso não implica necessariamente a sua repetição com exposições subsequentes. As reações de hipersensibilidade podem ocorrer na ausência de exposição prévia conhecida ao fármaco. Isso pode ser causado por uma exposição anterior não reconhecida à penicilina no ambiente (p. ex., em alimentos de origem animal ou fungos produtores de penicilina). Embora a eliminação do antibiótico geralmente resulte no rápido desaparecimento das manifestações alérgicas, elas podem persistir por uma ou duas semanas ou mais após a interrupção do tratamento. Em alguns casos, a reação é leve e desaparece até mesmo quando o uso de penicilina é mantido; em outros, exige a interrupção imediata do tratamento com penicilina. Em alguns casos, é necessário proibir o uso futuro de penicilina em vista da possibilidade de o paciente morrer, e ele deve ser alertado sobre esse fato.

As penicilinas e seus produtos de degradação atuam como haptenos depois da reação covalente com proteínas. O produto de degradação mais abundante é o componente peniciloil [componente determinante principal (CDP)], que é formado quando o anel β -lactâmico é aberto (Figura 53-5). Uma grande porcentagem das reações mediadas por IgE consiste em reações ao CDP, mas no mínimo 25% consistem em reações a outros produtos de degradação. Os termos *determinante principal* e *determinante secundário* referem-se à frequência com que surgem anticorpos contra esses haptenos. Eles não descrevem a gravidade da reação que pode ocorrer. Com efeito, as reações anafiláticas à penicilina são habitualmente mediadas por anticorpos IgE dirigidos contra os determinantes secundários.

Os anticorpos contra penicilina podem ser detectados em quase todos os pacientes que receberam o fármaco e em muitos que nunca foram reconhecidamente expostos a ele. As reações alérgicas imediatas são mediadas por anticorpos sensibilizantes cutâneos ou IgE, geralmente com especificidade contra os determinantes secundários. Em geral, as reações urticariformes aceleradas e tardias são mediadas por anticorpos sensibilizantes cutâneos específicos contra os determinantes secundários. Algumas reações maculopapulosa e eritematosas podem ser decorrentes dos complexos antígeno-anticorpo tóxicos com anticorpos IgM específicos contra os determinantes principais. As erupções cutâneas de todos os tipos podem ser causadas pela alergia à penicilina. A incidência de erupções cutâneas parece ser maior após o uso da ampicilina (~ 9%); a administração de ampicilina é seguida de erupções em quase todos os pacientes portadores de mononucleose infecciosa.

As reações de hipersensibilidade mais graves provocadas por penicilinas consistem em angioedema e anafilaxia. As reações anafiláticas ou anafilactoides agudas, que são induzidas por várias preparações de penicilina, constituem o risco imediato mais importante associado ao seu uso. Podem ocorrer reações anafilactoides em qualquer idade. A sua incidência parece variar de 0,004 a 0,04%. Cerca de 0,001% dos pacientes tratados com esses antibióticos morre de anafilaxia. A anafilaxia ocorre depois da injeção de penicilina, embora essa reação também tenha sido observada depois da ingestão oral do fármaco e até mesmo depois da aplicação intradérmica. O quadro mais dramático consiste em início súbito de hipotensão grave com morte rápida. Em outros casos, os episódios anafiláticos foram caracterizados por broncoconstrição com asma grave, dor abdominal, náuseas e vômitos; fraqueza extrema e queda da pressão arterial; ou diarreia e erupções

cutâneas purpúricas. A doença do soro de intensidade e gravidade variáveis é mediada por anticorpos IgG, é rara, mas quando ocorre, surge depois do tratamento com penicilina mantido por uma semana ou mais; entretanto, a reação também pode ser tardia e persistir uma ou duas semanas depois da interrupção do fármaco. A vasculite pode estar relacionada com a hipersensibilidade à penicilina. Em geral, a reação de Coombs torna-se positiva durante o tratamento prolongado com uma penicilina ou cefalosporina, mas a anemia hemolítica é rara. Pode ocorrer neutropenia reversível, que ocorre em até 30% dos pacientes tratados com 8 a 12 g de nafcilina por um período de mais de 21 dias. A medula óssea apresenta uma parada de maturação. A eosinofilia acompanha ocasionalmente outras reações alérgicas à penicilina. Raramente, as penicilinas causam nefrite intersticial, e a meticilina tem sido implicada com maior frequência. A febre pode ser o único sinal da reação de hipersensibilidade às penicilinas. A reação febril geralmente desaparece 24 a 36 horas depois da interrupção da administração do fármaco, mas pode persistir por vários dias.

Tratamento do paciente potencialmente alérgico à penicilina. A avaliação da história do paciente é a forma mais prática de evitar o uso de penicilina nos pacientes com riscos mais altos de desenvolver reações adversas. Em certas ocasiões, recomenda-se a *dessensibilização* aos pacientes alérgicos às penicilinas que precisem ser tratados com esses fármacos. Esse procedimento consiste em administrar doses gradativamente crescentes de penicilina na tentativa de evitar uma reação grave, devendo ser efetuado apenas em um local que disponha de terapia intensiva. Quando são atingidas doses plenas, o uso de penicilina não deve ser suspenso e depois reiniciado, visto que pode ocorrer recidiva das reações imediatas. A eficácia deste procedimento não foi comprovada. Os pacientes portadores de infecções potencialmente fatais (p. ex., endocardite ou meningite) podem continuar a usar penicilina, apesar do desenvolvimento de erupção maculopapulosa, embora devam ser utilizados outros agentes antimicrobianos, sempre que possível. Com frequência, a erupção desaparece com a continuação do tratamento, talvez devido ao desenvolvimento de anticorpos bloqueadores da classe IgG. Raramente, esses pacientes podem desenvolver dermatite esfoliativa com ou sem vasculite quando o tratamento com penicilina é mantido.

OUTRAS REAÇÕES ADVERSAS. As penicilinas têm toxicidade direta mínima. Foram relatados efeitos tóxicos aparentes, incluindo depressão da medula óssea, granulocitopenia e hepatite. Esse último efeito é raro, no entanto é mais comumente observado depois da administração de oxacilina e nafcilina. A administração de penicilina G, carbenicilina, piperacilina ou ticarcilina foi associada a um distúrbio potencialmente significativo da hemostasia, que parece dever-se ao comprometimento da agregação plaquetária. Entre as respostas irritativas à penicilina, as mais comuns consistem em dor e em reações inflamatórias estéreis nos locais de injeção intramuscular. Em alguns indivíduos tratados com penicilina por via intravenosa, verifica-se o desenvolvimento de flebite ou tromboflebite. Muitos pacientes que utilizam várias preparações de penicilina por via oral apresentam náuseas com e sem vômitos, e alguns têm diarreia leve a intensa.

Quando a penicilina é injetada de forma acidental no nervo ciático, ocorre dor intensa e verifica-se o desenvolvimento de disfunção na área de distribuição desse nervo, que persiste por várias semanas. A injeção intratecal de penicilina G pode provocar aracnoidite ou encefalopatia grave e fatal. Devido a esse problema, deve-se evitar a administração intratecal ou intraventricular de penicilinas. Quando a concentração de penicilina G no LCS ultrapassa 10 µg/mL, é comum ocorrer disfunção significativa do SNC. A injeção intravenosa rápida de 20 milhões de unidades de penicilina G potássica, que contém 34 mEq de K⁺, pode levar ao desenvolvimento de hiperpotassemia grave ou até mesmo fatal em indivíduos que apresentam disfunção renal. A injeção de penicilina G procaína pode causar uma reação imediata caracterizada por tontura, zumbido, cefaleia, alucinações e, às vezes, convulsões. Isso se deve à rápida liberação de concentrações tóxicas de procaína.

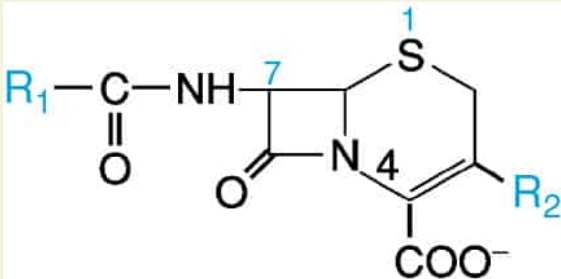
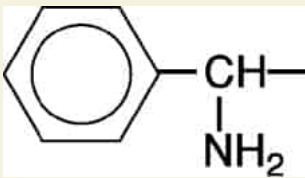
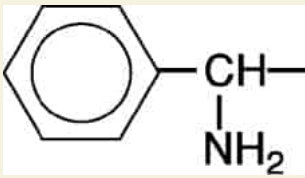
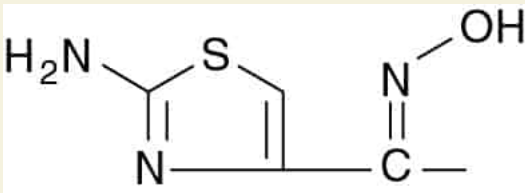
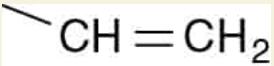
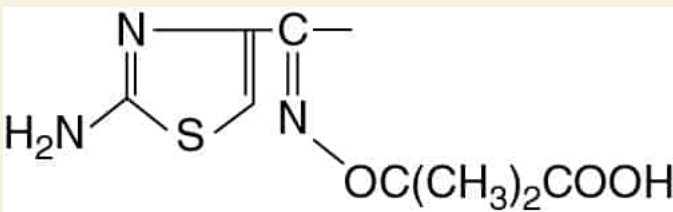
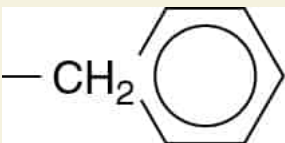
REAÇÕES NÃO RELACIONADAS COM HIPERSENSIBILIDADE OU TOXICIDADE. A penicilina modifica a composição da flora porque elimina os microrganismos sensíveis. Em geral, esse fenômeno não tem importância clínica, e a flora normal é restabelecida pouco depois da interrupção do tratamento. Todavia, em alguns indivíduos, ocorre superinfecção em consequência das alterações da flora. A administração oral e, menos comumente, parenteral de penicilina tem sido seguida por colite pseudomembranosa relacionada à proliferação excessiva de *Clostridium difficile* e à produção de uma toxina por esse microrganismo.

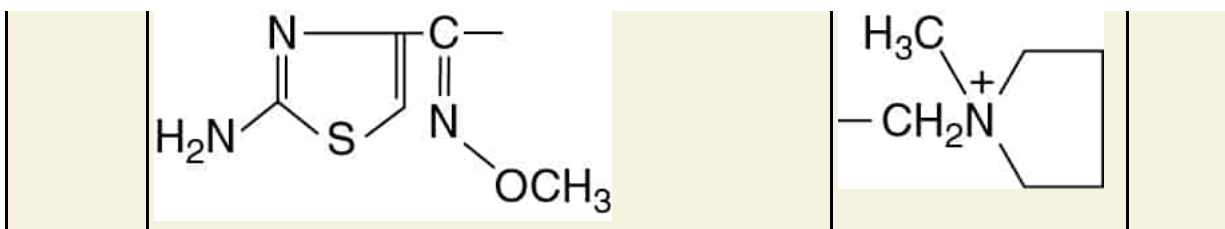
AS CEFALOSPORINAS

As cefalosporinas são produzidas a partir do ácido 7-aminocefalosporânico por meio do acréscimo de cadeias laterais (Quadro 53-2).

QUADRO 53-2

Fórmulas estruturais e doses de algumas cefalosporinas selecionadas

<div style="text-align: center;">  </div> <p>Núcleo cefêmico</p>			
FÁRMACOS	R ₁	R ₂	PREPARAÇÃO DOSES PARA INFECÇÃO GRAVES EM ADULTOS MEIA-VIDA
Primeira geração Cefalexina		—CH ₃	O: 1 g a cada Meia-vida =
Segunda geração Cefaclor		—Cl	O: 1 g a cada Meia-vida =
Terceira geração Cefdinir			O: 300 mg a 12 h, ou 600 cada 24 h Meia-vida =
Ceftazidima			I: 2 g a cada Meia-vida =
Quarta geração Cefepima			I: 2 g a cada Meia-vida =



^aT, comprimido; C, cápsula; O, suspensão oral; I, injeção.

Os compostos que contêm ácido 7-aminocefalosporânico são relativamente estáveis em ácido diluído e altamente resistentes à penicilinase, independentemente da composição de suas cadeias laterais e de sua afinidade pela enzima. Parece que as modificações efetuadas na posição 7 do anel β -lactâmico estão associadas a uma alteração da atividade antibacteriana, e as substituições na posição 3 do anel de di-hidrotiazina estão associadas às alterações do metabolismo e das propriedades farmacocinéticas dos fármacos. As cefamicinas são semelhantes às cefalosporinas, mas contêm um grupo metoxi na posição 7 do anel β -lactâmico do núcleo do ácido 7-aminocefalosporânico.

MECANISMO DE AÇÃO. As cefalosporinas e as cefamicinas inibem a síntese da parede celular bacteriana por mecanismos semelhantes aos da penicilina.

CLASSIFICAÇÃO. A *classificação por gerações* baseia-se nas características gerais de atividade antimicrobiana (Quadro 53-3).

QUADRO 53-3

Gerações das cefalosporinas

EXEMPLOS	ESPECTRO ÚTIL ^a
Primeira geração	
Cefazolina Cefalexina monoidratada Cefadroxila Cefradina	Estreptococos ^b ; <i>Staphylococcus aureus</i> ^c
Segunda geração	
Cefuroxima Cefuroxima axetila Cefprozila Cefmetazol Loracarbef	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> . Não são tão ativas contra bactérias gram-positivas quanto as cefalosporinas de primeira geração Atividade mais fraca contra <i>S. aureus</i> , em comparação com a cefuroxima, mas com atividade ampliada contra <i>Bacteroides fragilis</i> e outras espécies de <i>Bacteroides</i>
Terceira geração	
Cefotaxima Ceftriaxona Cefdinir Cefditoreno pivoxila Ceftibuteno Cefpodoxima proxetila Ceftizoxima	<i>Enterobacteriaceae</i> ^d ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^e ; <i>Serratia</i> ; <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ; as atividades contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> e <i>Streptococcus pyogenes</i> ^f são comparáveis às das cefalosporinas de primeira geração. A atividade contra as espécies <i>Bacteroides</i> é inferior à da cefoxitina e à da cefotetana
Cefoperazona Ceftazidima	Ativas contra <i>Pseudomonas</i>

Quarta geração	
Cefepima	Comparáveis às cefalosporinas de terceira geração, embora mais resistentes a algumas β -lactamases

^aTodas as cefalosporinas são inativas contra enterococos, *Listeria monocytogenes*, espécies de *Legionella*, *S. aureus* resistentes à meticilina, *Xanthomonas maltophilia* e espécies de *Acinetobacter*. ^bExceto cepas resistentes às penicilinas. ^cExceto cepas resistentes à meticilina. ^dA resistência às cefalosporinas pode ser induzida rapidamente durante o tratamento por repressão das β -lactamases cromossômicas bacterianas, que destroem as cefalosporinas. ^eApenas a ceftazidima. ^fA ceftazidima não tem atividade significativa contra gram-positivos. A cefotaxima é o mais eficaz do grupo contra *S. aureus* e *S. pyogenes*.

As cefalosporinas de **primeira geração** (p. ex. cefalotina e cefazolina) apresentam boa atividade contra bactérias gram-positivas e atividade relativamente moderada contra microrganismos gram-negativos. A maioria dos cocos gram-positivos (com exceção dos enterococos, do MRSA e do *S. epidermidis*) é sensível. Os anaeróbios da cavidade oral são sensíveis em sua maior parte, mas o grupo do *B. fragilis* é resistente. A atividade contra *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* é boa.

As cefalosporinas de **segunda geração** têm atividade ligeiramente aumentada contra microrganismos gram-negativos, mas são muito menos ativas que os fármacos de terceira geração. Um subgrupo das cefalosporinas de segunda geração (cefoxitina, cefotetana e cefmetazol, que não é mais utilizado nos EUA) também é ativo contra o grupo do *B. fragilis*.

As cefalosporinas de **terceira geração** são, em geral, menos ativas que as de primeira geração contra cocos gram-positivos, mas exibem muito mais atividade contra as *Enterobacteriaceae*, embora a resistência esteja aumentando drasticamente pelas cepas produtoras de β -lactamase. Um subgrupo de cefalosporinas de terceira geração (ceftazidima e cefoperazona) também possui atividade contra *P. aeruginosa*, mas é menos ativo do que outros fármacos de terceira geração contra cocos gram-positivos.

As cefalosporinas de **quarta geração**, como a cefepima, possuem amplo espectro de atividade em comparação com as de terceira geração e têm maior estabilidade à hidrólise por β -lactamases mediadas por plasmídeos e cromossomos (mas não pelas β -lactamases KPC classe A). As cefalosporinas de quarta geração são particularmente úteis para o tratamento empírico de infecções graves dos pacientes hospitalizados, quando os agentes etiológicos potenciais consistem em microrganismos gram-positivos, *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas*.

É importante lembrar que nenhuma das cefalosporinas tem atividade confiável contra as seguintes bactérias: *S. pneumoniae* resistente à penicilina, MRSA, *S. epidermidis* e outros estafilococos coagulase-negativos resistentes à meticilina, *Enterococcus*, *L. monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *L. micdadei*, *C. difficile*, *Xanthomonas maltophilia*, *Campylobacter jejuni*, *Enterobacteriaceae* produtora de KPC e espécies de *Acinetobacter*.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA ÀS CEFALOSPORINAS. A resistência às cefalosporinas pode estar relacionada com a incapacidade do antibiótico de atingir seus locais de ação, ou a alterações das proteínas de ligação da penicilina (PLPs), que são alvos das cefalosporinas. As alterações de duas PLPs (1A e 2X), que anulam a sua afinidade pelas cefalosporinas, tornam os pneumococos resistentes às cefalosporinas de terceira geração, visto que as outras três PLPs de alto peso molecular têm afinidade intrinsecamente baixa.

O mecanismo mais prevalente de resistência às cefalosporinas consiste na destruição dos fármacos por hidrólise do anel β -lactâmico. As cefalosporinas têm sensibilidade variável à β -lactamase. Por exemplo, entre os fármacos de primeira geração, a cefazolina é mais sensível à hidrólise pela β -lactamase do *S. aureus* que a cefalotina (que não é mais comercializada). A cefoxitina, a cefuroxima e as cefalosporinas de terceira geração são mais resistentes à hidrólise pelas β -lactamases produzidas por bactérias gram-negativas que as cefalosporinas de primeira geração. As cefalosporinas de terceira geração são mais sensíveis à hidrólise por β -lactamases induzíveis e codificadas por cromossomos (tipo I). A indução das β -lactamases tipo I por meio do tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos aeróbios com cefalosporinas de segunda ou de terceira geração ou imipenem pode resultar no desenvolvimento de resistência a todas as cefalosporinas de terceira geração. As cefalosporinas de quarta geração, como a cefepima, são indutores fracos das β -lactamases tipo I e são menos sensíveis à hidrólise por β -lactamases tipo I que os agentes de terceira geração. Entretanto, elas são suscetíveis à degradação por KPC e metalo- β -lactamases.

FARMACOLOGIA GERAL

Muitas cefalosporinas (cefalexina, a cefradina, o cefaclor, a cefadroxila, o loracarbef, a cefprozila, a cefpodoxima proxetila, o ceftibuteno e a cefuroxima axetila, o cefdinir e o cefditoreno) são rapidamente absorvidas depois da administração oral. As outras cefalosporinas podem ser administradas por via intramuscular ou intravenosa. Esses fármacos são excretados principalmente pelos rins; por isso, suas doses devem ser ajustadas para os pacientes com insuficiência renal. A probenecida retarda a secreção tubular da maioria das cefalosporinas. As exceções são a cefpiramida e a cefoperazona, que são excretadas principalmente na bile. A cefotaxima é desacetilada a um metabólito com menos atividade antimicrobiana que o composto original e é excretado pelos rins. Nenhuma das outras cefalosporinas parece sofrer metabolismo apreciável. Várias cefalosporinas penetram no LCS em concentração suficiente para serem úteis no tratamento da meningite. As cefalosporinas também atravessam a placenta e são encontradas em altas concentrações nos líquidos sinovial e pericárdico. A penetração no humor aquoso do olho é relativamente satisfatória depois da administração sistêmica dos fármacos de terceira geração, ao passo que a penetração no humor vítreo é precária. As concentrações na bile em geral são altas, especialmente com cefoperazona e cefpiramida.

CEFALOSPORINAS ESPECÍFICAS

CEFALOSPORINAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

O espectro antibacteriano da **cefazolina** é típico das outras cefalosporinas de primeira geração, exceto pelo fato de que o fármaco demonstra atividade contra algumas espécies de *Enterobacter*. A cefazolina é relativamente bem tolerada depois da administração intramuscular ou intravenosa, e é excretada por filtração glomerular e liga-se a cerca de 85% às proteínas plasmáticas. Em geral, a cefazolina é a preferida entre as cefalosporinas de primeira geração, visto que pode ser administrada em intervalos menos frequentes, em razão de sua meia-vida mais longa.

A **cefalexina** tem o mesmo espectro antibacteriano que as outras cefalosporinas de primeira geração. Entretanto, ela é um pouco menos ativa contra estafilococos produtores de penicilinase. O tratamento oral com cefalexina (em geral 0,5 g) resulta em concentrações plasmáticas adequadas para a inibição de muitos patógenos gram-positivos e gram-negativos. O fármaco não é metabolizado e aproximadamente 70 a 100% são excretados na urina.

A **cefradina** assemelha-se à cefalexina na sua estrutura, e a sua atividade *in vitro* é quase idêntica. A cefradina não é metabolizada e, depois da rápida absorção pelo trato GI, é excretada sem alterações na urina. Como a cefradina é tão bem absorvida, as concentrações no plasma são quase equivalentes depois da sua administração oral ou intramuscular.

A **cefadroxila** é o análogo *para*-hidroxi da cefalexina. As concentrações de cefadroxila no plasma e na urina são ligeiramente mais elevadas que as da cefalexina. O fármaco pode ser administrado por via oral, 1 ou 2 vezes/dia, para o tratamento de infecções do trato urinário. Sua atividade *in vitro* assemelha-se à da cefalexina.

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GERAÇÃO. As cefalosporinas de segunda geração têm espectro mais amplo que os fármacos de primeira geração e mostram-se ativas contra cepas sensíveis das espécies de *Enterobacter*, espécies de *Proteus* indol-positivos e espécies de *Klebsiella*.

A **cefoxitina** é resistente a algumas β -lactamases produzidas por bastonetes gram-negativos. Esse antibiótico é menos ativo que as cefalosporinas de primeira geração contra bactérias gram-positivas, mas é mais ativo que outros fármacos de primeira ou de segunda geração contra anaeróbios, particularmente *B. fragilis*. A cefoxitina parece desempenhar um papel especial no tratamento de determinadas infecções anaeróbias e aeróbio-anaeróbias mistas, como doença inflamatória pélvica e abscesso pulmonar.

A concentração plasmática do **cefaclor** após sua administração oral é aproximadamente 50% daquela obtida depois de uma dose oral equivalente de cefalexina. Entretanto, o cefaclor é mais ativo contra *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, embora algumas cepas produtoras de β -lactamase desses microrganismos possam ser resistentes.

O **loracarbef** tem atividade semelhante à do cefaclor, mas é mais resistente a algumas β -lactamases.

A **cefuroxima** assemelha-se ao loracarbef, com atividade mais ampla contra algumas espécies de *Citrobacter* e *Enterobacter*. Ao contrário da cefoxitina, do cefmetazol e da cefotetana, a cefuroxima não é ativa contra *B. fragilis*. O fármaco pode ser administrado a cada 8 horas. As concentrações alcançadas no LCS correspondem a aproximadamente 10% das concentrações plasmáticas, e o fármaco mostra-se eficaz (embora inferior à ceftriaxona) no tratamento da meningite causada por *H. influenzae* (incluindo cepas resistentes à ampicilina), *N. meningitidis* e *S. pneumoniae*.

A **cefuroxima axetila** é o éster 1-acetiloxietil da cefuroxima. Ocorre absorção de 30 a 50% de uma dose oral e, em seguida, o fármaco é hidrolisado em cefuroxima; as concentrações plasmáticas resultantes variam.

A **cefprozila** é um antibiótico administrado por via oral e é mais ativo que as cefalosporinas de primeira geração contra estreptococos sensíveis às penicilinas, *E. coli*, *P. mirabilis*, espécies *Klebsiella* e *Citrobacter*. A meia-vida sérica é de aproximadamente 1,3 horas.

CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO

A **cefotaxima** é altamente resistente a muitas das β -lactamases bacterianas e exibe boa atividade contra numerosas bactérias aeróbias gram-positivas e gram-negativas. Entretanto, a atividade contra *B. fragilis* é precária, em comparação com outros antibióticos, como a clindamicina e o metronidazol. A cefotaxima tem meia-vida plasmática de cerca de 1 hora e deve ser administrada a cada 4 a 8 horas para o tratamento das infecções graves. O fármaco é metabolizado *in vivo* em desacetilcefotaxima, que é menos ativa que o composto original. A cefotaxima tem sido utilizada eficazmente nas meningites causadas por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* sensível à penicilina e *Neisseria meningitidis*.

A **ceftizoxima** tem espectro de atividade *in vitro* muito semelhante ao da cefotaxima, exceto pelo fato de que é menos ativa contra *S. pneumoniae* e exibe maior atividade contra *B. fragilis*. A meia-vida é de 1,8 horas, de modo que o fármaco pode ser administrado a cada 8 a 12 horas para tratar infecções graves. A ceftizoxima não é metabolizada, e 90% são recuperados na urina.

A **ceftriaxona** tem atividade *in vitro* muito semelhante à da ceftizoxima e à da cefotaxima, mas sua meia-vida é mais longa (~ 8 h). A administração de ceftriaxona 1 ou 2 vezes/dia tem sido eficaz para pacientes portadores de meningite. Cerca de metade da ceftriaxona pode ser recuperada da urina, ao passo que o restante parece ser eliminado por secreção biliar. Uma dose única de ceftriaxona (125-250 mg) é eficaz para o tratamento da gonorreia uretral, cervical, retal ou faríngea, incluindo a doença causada por microrganismos produtores de penicilinase.

A **cefpodoxima proxetila** é um fármaco de terceira geração administrado por via oral, cuja atividade é muito semelhante à da cefepima, exceto pelo fato de que não é mais ativa contra as espécies de *Enterobacter* ou *Pseudomonas*.

O **cefditorenó pivoxila** é um pró-fármaco que é hidrolisado por esterases ao seu fármaco ativo — cefditorenó, durante a absorção. O cefditorenó é eliminado sem alterações na urina. O fármaco é ativo contra cepas de *S. aureus* sensíveis à meticilina, cepas de *S. pneumoniae* sensíveis à penicilina, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* e *M. catarrhalis*. O cefditorenó pivoxila está indicado apenas para o tratamento de faringite leve à moderada, amidalite, infecções não complicadas da pele e suas estruturas e exacerbações agudas da bronquite crônica.

A **cefixima** é eficaz contra infecções do trato urinário causadas por *E. coli* e *P. mirabilis*, otite média causada por *H. influenzae* e *S. pyogenes*, faringite por *S. pyogenes* e gonorreia sem complicações. Esse fármaco está disponível em suspensão oral. A cefixima tem meia-vida plasmática de aproximadamente 3 a 4 horas e é excretada na urina e eliminada na bile. A dose padronizada para adultos é de 400 mg/dia por 5 a 7 dias, mas o tratamento deve ser mais longo para os pacientes infectados por *S. pyogenes*. As doses devem ser reduzidas para os pacientes com disfunção renal. As doses pediátricas variam com o peso do paciente.

O **ceftibutenó** é uma cefalosporina eficaz por via oral menos ativa contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos que a cefixima e tem atividade limitada contra *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. O ceftibutenó está indicado apenas para exacerbações bacterianas agudas de bronquite crônica, otite média bacteriana aguda, faringite e amidalite.

O **cefdinir** é eficaz por via oral e é eliminado principalmente em sua forma inalterada na urina. O cefdinir é mais ativo que as cefalosporinas de segunda geração contra bactérias gram-negativas facultativas, mas não tem atividade contra anaeróbios. Esse fármaco também é inativo contra as espécies *Pseudomonas* e *Enterobacter*.

Cefalosporinas de terceira geração com boa atividade contra pseudomonas. A **ceftazidima** é cerca de 25 a 50% tão ativa quanto a cefotaxima contra microrganismos gram-positivos. Sua atividade contra as *Enterobacteriaceae* é muito semelhante, mas o principal aspecto que a diferencia consiste na sua excelente atividade contra *Pseudomonas* e outras bactérias gram-negativas. A ceftazidima tem pouca atividade contra *B. fragilis*. Sua meia-vida no plasma é de aproximadamente 1,5 horas e o fármaco não é metabolizado.

CEFALOSPORINAS DE QUARTA GERAÇÃO: CEFEPIMA E CEFPIROMA

Apenas a cefepima está disponível para uso nos EUA. A cefepima é resistente à hidrólise por muitas das β -lactamases codificadas por plasmídeos. Esse fármaco é um indutor fraco das β -lactamases tipo I codificadas por cromossomos e de algumas β -lactamases de espectro ampliado. Por isso, a cefepima mostra-se ativa contra muitas *Enterobacteriaceae* resistentes às outras cefalosporinas pela indução de β -lactamases tipo I. Mas permanece sensível à hidrólise por muitas bactérias que expressam β -lactamases mediadas por plasmídeos de amplo espectro. A cefepima é excretada pelos rins e as doses devem ser ajustadas quando o paciente tem insuficiência renal. Esse fármaco tem excelente penetração no LCS em modelos animais de meningite. A dose recomendada para adultos é de 2 g pela intravenosa a cada 12 horas. A meia-vida sérica é de 2 horas.

A cefepima possui atividade *in vitro* comparável ou superior à da cefotaxima contra as bactérias gram-negativas de difícil tratamento (*H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* e *N. meningitidis*). No caso de *P. aeruginosa*, a cefepima possui atividade comparável à da ceftazidima, embora seja menos ativa que esta última contra outras espécies de *Pseudomonas* e contra *X. maltophilia*. A cefepima tem maior atividade que a ceftazidima e atividade comparável à da cefotaxima contra estreptococos e *S. aureus* sensível à meticilina. Esse fármaco não é ativo contra MRSA, pneumococos resistentes à penicilina, enterococos, *B. fragilis*, *L. monocytogenes*, complexo *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium tuberculosis*. A excreção renal de cefepima é de quase 100%, e as doses devem ser ajustadas quando o paciente tem insuficiência renal.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações de hipersensibilidade às cefalosporinas são os efeitos colaterais mais comuns; elas são idênticas às aquelas causadas pelas penicilinas. Os pacientes alérgicos a uma classe de antibióticos podem manifestar reatividade cruzada a um membro da outra classe.

São observadas reações imediatas, como anafilaxia, broncospasmo e urticária. Com maior frequência, verifica-se o desenvolvimento de exantema maculopapular, geralmente depois de vários dias de tratamento; isso pode ou não ser acompanhado por febre e eosinofilia. Os pacientes com história de reação leve ou cronologicamente distante à penicilina parecem ter baixo risco de erupção ou outra reação alérgica depois da administração de uma cefalosporina. Entretanto, nos pacientes que tiveram recentemente uma reação imediata e grave a uma penicilina, as cefalosporinas devem ser administradas com muita cautela, ou não ser utilizadas. Com frequência, observa-se uma reação de Coombs positiva nos pacientes tratados com altas doses de cefalosporina. Em casos raros, as cefalosporinas provocaram depressão da medula óssea evidenciada por granulocitopenia.

As cefalosporinas foram implicadas como agentes potencialmente nefrotóxicos. A administração de cefaloridina em doses superiores a 4 g/dia foi seguida por necrose tubular aguda, e esse antibiótico não está mais disponível nos EUA. Outras cefalosporinas, quando utilizadas nas doses recomendadas, raramente produzem toxicidade renal significativa. A cefalotina (que não está mais disponível nos EUA) em altas doses provocou necrose tubular aguda em certos casos, e nas doses habituais (8-12 g/dia) tem causado nefrotoxicidade nos pacientes que apresentam doença renal preexistente. Pode ocorrer diarreia em consequência da administração de cefalosporinas e isso pode ser mais frequente com o uso de cefoperazona, talvez por causa de sua maior excreção na bile. Foi constatada intolerância ao álcool com cefalosporinas que contêm o grupo metiltiotetrazol (MTT). Existem relatos de sangramento grave em consequência de hipoprotrombinemia causada pelo grupo MTT, trombocitopenia e/ou disfunção plaquetária.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

As **cefalosporinas de primeira geração** são excelentes para as infecções da pele e dos tecidos moles causadas por *S. aureus* sensível a meticilina e *S. pyogenes*. Uma dose única de cefazolina administrada pouco antes de um procedimento cirúrgico é a profilaxia preferida para procedimentos nos quais a flora cutânea esteja implicada como patógeno provável. Para cirurgia colorretal, em que se deseja profilaxia contra os anaeróbios intestinais, prefere-se uma cefalosporina de segunda geração.

Em geral, as **cefalosporinas de segunda geração** têm sido substituídas pelos fármacos de terceira geração. As cefalosporinas de segunda geração para uso oral podem ser utilizadas no tratamento de infecções do trato urinário, embora não sejam ideais (em comparação com a amoxicilina oral) para o tratamento da pneumonia e da otite média por *S. pneumoniae* resistente à penicilina. Em situações nas quais estão envolvidos anaeróbios e bactérias gram-negativas facultativos, inclusive infecções intra-abdominais, doença inflamatória pélvica e infecção dos pés dos diabéticos, a cefoxitina e a cefotetana são efetivas.

As **cefalosporinas de terceira geração** são os fármacos preferidos para tratar infecções graves causadas por espécies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* e *Haemophilus*. A ceftriaxona é o fármaco preferido para todas as formas de gonorreia e para as formas graves da doença de Lyme. As cefalosporinas de terceira geração, cefotaxima ou ceftriaxona, são utilizadas como tratamento inicial da meningite dos adultos não imunossuprimidos e das crianças com idade superior a 3 anos (em combinação com vancomicina e ampicilina enquanto se aguarda a identificação do agente etiológico). Esses são os fármacos preferidos para tratar meningite causada por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* sensível, *N. meningitidis* e bactérias entéricas gram-negativas. A cefotaxima não foi eficaz como tratamento da meningite em razão da resistência do *S. pneumoniae*; desse modo, a vancomicina deve ser acrescentada. A ceftazidima combinada com um aminoglicosídeo é o tratamento preferido para meningite por *Pseudomonas*. Entretanto, as cefalosporinas de terceira geração são inativas contra *L. monocytogenes* e pneumococos resistentes à penicilina, que podem causar meningite. Os espectros antimicrobianos da cefotaxima e da ceftriaxona são excelentes para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade.

As **cefalosporinas de quarta geração** estão indicadas para o tratamento empírico das infecções hospitalares, nas quais se espera resistência aos antibióticos, devido às β -lactamases de amplo espectro ou às β -lactamases induzidas por cromossomos. Por exemplo, a cefepima é mais eficaz contra microrganismos hospitalares isolados das espécies *Enterobacter*, *Citrobacter* e *Serratia*, em comparação com a ceftazidima e a piperacilina. Entretanto, as cepas que expressam metalo- β -lactamases ou β -lactamases KPC são resistentes à cefepima.

OUTROS ANTIBIÓTICOS β -LACTÂMICOS

CARBAPENEMS

Os carbapenems são β -lactâmicos que contêm um anel β -lactâmico acoplado e uma estrutura anular de cinco elementos, que difere das penicilinas por ser insaturado e conter um átomo de carbono em lugar do átomo de enxofre. Essa classe de antibióticos possui espectro de atividade mais amplo que a maioria dos outros antibióticos β -lactâmicos.

IMIPENEM. O imipenem é comercializado em combinação com cilastatina, um fármaco que inibe a degradação do imipenem por uma dipeptidase tubular renal.

Atividade antimicrobiana. O imipenem, a exemplo dos outros antibióticos β -lactâmicos, liga-se às PLPs, interrompe a síntese da parede celular bacteriana e provoca a morte dos microrganismos sensíveis. Esse antibiótico é muito resistente à hidrólise pela maioria das β -lactamases. A atividade do imipenem é excelente *in vitro* contra uma ampla variedade de microrganismos aeróbios e anaeróbios. Os estreptococos (inclusive *S. pneumoniae* resistente à penicilina), os enterococos (exceto *E. faecium* e as cepas resistentes à penicilina não produtoras de β -lactamase), os estafilococos (inclusive cepas produtoras de penicilinase) e *Listeria* são todos sensíveis. Embora algumas cepas de estafilococos resistentes à meticilina sejam sensíveis, muitas cepas não são. A atividade do imipenem era excelente contra as Enterobacteriaceae, até o surgimento das cepas KPC produtoras de carbapenemase. A maioria das cepas de *Pseudomonas* e *Acinetobacter* é inibida. Os anaeróbios, inclusive *B. fragilis*, são altamente sensíveis.

Farmacocinética e reações adversas. O imipenem não é absorvido por via oral. O fármaco é rapidamente hidrolisado por uma dipeptidase encontrada na borda em escova do túbulo renal proximal. Para prolongar a atividade do fármaco, o imipenem é combinado com a cilastatina, um inibidor da desidropeptidase, existe uma preparação combinada disponível. O imipenem e a cilastatina têm meias-vidas de aproximadamente 1 hora. Quando é administrado junto com a cilastatina, cerca de 70% do imipenem administrado são recuperados na urina em forma do fármaco ativo. A dose deve ser ajustada para pacientes que apresentam insuficiência renal. As reações adversas mais comuns consistem em náuseas e vômitos (1-20%). Foram também observadas convulsões em até 1,5% dos pacientes, particularmente quando são administradas altas doses a pacientes que têm lesões do SNC e insuficiência renal. Os pacientes alérgicos aos outros antibióticos β -lactâmicos podem desenvolver reações de hipersensibilidade quando são tratados com imipenem.

Indicações terapêuticas. O imipenem-cilastatina é eficaz no tratamento de uma ampla variedade de infecções, inclusive infecções do trato urinário e das vias respiratórias inferiores; infecções intra-abdominais e ginecológicas; e infecções da pele, dos tecidos moles, dos ossos e das articulações. Essa combinação parece ser particularmente útil para tratar infecções causadas por bactérias hospitalares resistentes às cefalosporinas. Seria prudente utilizar o imipenem no tratamento empírico de infecções graves dos pacientes hospitalizados que fizeram uso recente de outros antibióticos β -lactâmicos. O imipenem não deve ser utilizado como monoterapia para infecções causadas por *P. aeruginosa*, devido ao risco de desenvolver resistência durante o tratamento.

MEROPENEM. O meropenem é um derivado da tienamicina. Ele não precisa ser administrado junto com cilastatina, visto que o fármaco não é sensível à dipeptidase renal. Sua toxicidade assemelha-se à do imipenem, exceto pelo fato de que pode ter menos tendência a provocar convulsões.

DORIPENEM. O doripenem tem espectro de atividade semelhante ao do imipenem e do meropenem, embora com atividade mais eficaz contra algumas cepas resistentes de *Pseudomonas*.

ERTAPENEM. O ertapenem difere do imipenem e do meropenem por sua meia-vida sérica mais longa, que permite a administração de uma dose única ao dia, assim como por ter atividade inferior contra *P. aeruginosa* e espécies de *Acinetobacter*. O espectro de atividade contra bactérias gram-positivas, *Enterobacteriaceae* e anaeróbios torna o ertapenem interessante para tratar infecções intra-abdominais e pélvicas.

AZTREONAM. O aztreonam é resistente a muitas das β -lactamases que são elaboradas pela maioria das bactérias gram-negativas, inclusive metalo- β -lactamases, mas não resiste à ação das β -lactamases KPC.

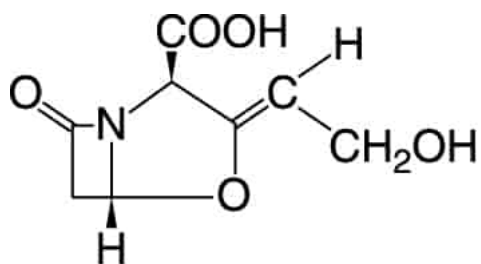
A atividade antimicrobiana do aztreonam é diferente dos antibióticos β -lactâmicos e é mais semelhante a de um aminoglicosídeo. O aztreonam é ativo apenas contra bactérias gram-negativas e não tem qualquer atividade contra bactérias gram-positivas e microrganismos anaeróbios. Entretanto, sua atividade contra as *Enterobacteriaceae* é excelente, assim como contra *P. aeruginosa*. Esse antibiótico também é muito ativo *in vitro* contra *H. influenzae* e gonococos. O aztreonam é administrado por via intramuscular ou intravenosa. A meia-vida de eliminação é de 1,7 horas e a maior parte do fármaco é recuperada em sua forma inalterada na urina. A meia-vida aumenta para aproximadamente 6 horas em pacientes anéfricos. A dose habitual de aztreonam para infecções graves é de 2 g a cada 6 a 8 horas (reduzida para os pacientes com insuficiência renal). Uma de suas características notáveis consiste em sua pouca reatividade alérgica cruzada com antibióticos β -lactâmicos, com a possível exceção da ceftazidima, com a qual possui considerável semelhança estrutural. Por isso, o aztreonam é muito útil no tratamento das infecções causadas por microrganismos gram-negativos, que normalmente seriam tratadas com um antibiótico β -lactâmico, não fosse a história de reação alérgica prévia. Em geral, o aztreonam é bem tolerado.

INIBIDORES DA β -LACTAMASE

Certas moléculas são capazes de inativar as β -lactamases e, desse modo, impedir a destruição dos antibióticos β -lactâmicos que são substratos dessas enzimas. Os inibidores da β -lactamase são mais ativos contra β -lactamases codificadas por plasmídeos (incluindo as enzimas que hidrolisam a ceftazidima e a cefotaxima), mas são inativos nas concentrações clinicamente alcançadas contra as β -lactamases cromossômicas tipo I, que são induzidas nos

bastonetes gram-negativos (como *Enterobacter*, *Acinetobacter* e *Citrobacter*) pelo tratamento com cefalosporinas de segunda e de terceira gerações.

O **ácido clavulânico** tem pouca atividade antimicrobiana intrínseca, mas atua como inibidor “suicida”, ligando-se irreversivelmente às β -lactamases produzidas por uma ampla variedade de microrganismos gram-positivos e gram-negativos. O ácido clavulânico é bem absorvido por via oral e também pode ser administrado por via parenteral. Esse fármaco foi combinado com amoxicilina em uma preparação oral e com ticarcilina em uma preparação parenteral.



ÁCIDO CLAVULÂNICO

A amoxicilina com clavulanato mostra-se efetiva contra cepas de estafilococos produtores de β -lactamase, *H. influenzae*, gonococos e *E. coli*. Essa combinação também é eficaz no tratamento da otite média das crianças, sinusite, feridas de mordidas de animais ou seres humanos, celulite e infecções dos pés diabéticos. O acréscimo do clavulanato à ticarcilina amplia seu espectro, de modo que se assemelha ao imipenem ao incluir bacilos gram-negativos aeróbios, *S. aureus* e espécies *Bacteroides*. A atividade não aumenta contra as espécies de *Pseudomonas*. A combinação mostra-se particularmente útil ao tratamento de infecções hospitalares mistas, sendo frequentemente utilizada com um aminoglicosídeo. A dose deve ser ajustada para pacientes que têm insuficiência renal.

O **sulbactam** é outro inibidor da β -lactamase, com estrutura semelhante à do ácido clavulânico. Ele está disponível para uso intravenoso ou intramuscular em associação com ampicilina. A dose deve ser ajustada para pacientes com disfunção renal. A combinação tem boa atividade contra cocos gram-positivos, incluindo cepas de *S. aureus* produtoras de β -lactamase, aeróbios gram-negativos (exceto *Pseudomonas*) e anaeróbios. Além disso, a combinação tem sido utilizada com sucesso para tratar infecções intra-abdominais e pélvicas mistas.

O **tazobactam** é um inibidor de β -lactamase com boa atividade contra muitas das β -lactamases codificadas por plasmídeos, inclusive algumas da classe com espectro ampliado. O tazobactam tem sido combinado com a piperacilina em preparação parenteral que deve ter um espectro antimicrobiano equivalente ao da ticarcilina combinada com clavulanato.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12ª edição.

Capítulo 54

Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos (*gentamicina, tobramicina, amicacina, netilmicina, canamicina, estreptomicina, paromomicina e neomicina*) são utilizados principalmente para o tratamento de infecções causadas por bactérias aeróbias gram-negativas. A estreptomicina é um importante agente no tratamento da tuberculose e a paromomicina é utilizada por via oral nos casos de amebíase intestinal e no controle do coma hepático. Os aminoglicosídeos são *inibidores bactericidas* da síntese proteica. A ocorrência de mutações que afetam as proteínas no ribossomo bacteriano pode conferir uma acentuada resistência à sua ação. Essa resistência deve-se mais comumente à aquisição de plasmídeos ou de genes que codificam transposons para enzimas que metabolizam os aminoglicosídeos, ou a um defeito no transporte do fármaco para o interior da célula. Por conseguinte, pode ocorrer resistência cruzada entre membros da classe.

Os aminoglicosídeos são produtos naturais ou derivados semissintéticos de compostos produzidos por uma variedade de actinomicetos do solo. A amicacina, um derivado da canamicina, e a netilmicina, um derivado da sisomicina, são produtos semissintéticos. Esses agentes contêm aminoaçúcares unidos por ligação glicosídica ao núcleo de hexose (Figura 54-1). Eles são policátions e sua polaridade é responsável, em parte, pelas propriedades farmacocinéticas compartilhadas por todos os membros do grupo. Por exemplo, nenhum deles é absorvido de forma adequada após administração oral, concentrações inadequadas são encontradas no líquido cefalorraquiano (LCS) e todos são excretados de forma relativamente rápida pelo rim normal. Todos os membros do grupo compartilham o mesmo espectro de toxicidade, principalmente em relação à nefrotoxicidade e ototoxicidade, que poderá envolver as funções vestibular e auditiva do oitavo nervo craniano.

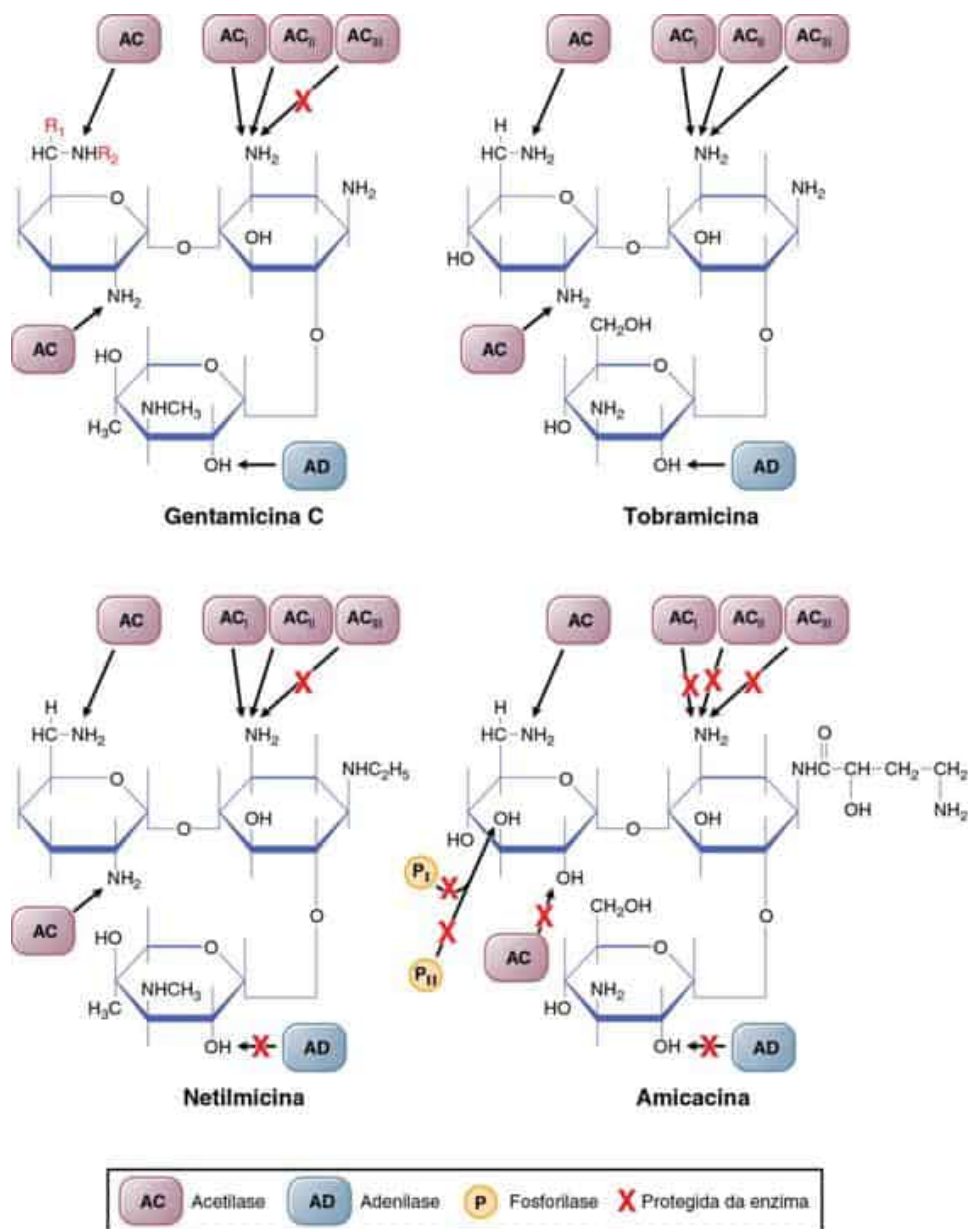


Figura 54-1 Sítios de atividade de várias enzimas mediadas por plasmídeos capazes de inativar aminoglicosídeos. O X vermelho indica as regiões das moléculas que são protegidas das enzimas designadas. Na gentamicina C₁, R₁=R₂=CH₃; na gentamicina C₂, R₁=CH₃, R₂=H; na gentamicina C_{1a}, R₁=R₂=H. (Reproduzida, com permissão, de Moellering RC Jr. *Microbiological considerations in the use of tobramycin and related aminoglycosidic aminocyclitol antibiotics*. MJA 1977;2S:4-8. Copyright 1977. Medical Journal of Australia.)

PROPRIEDADES GERAIS

MECANISMO DE AÇÃO. Os antibióticos aminoglicosídicos exibem rápida atividade bactericida. A destruição bacteriana depende da concentração: quanto maior a concentração maior a taxa de destruição das bactérias. A atividade bactericida persiste após a queda da concentração sérica abaixo da *concentração inibitória mínima* (CIM). Essas propriedades são provavelmente responsáveis pela eficácia dos esquemas de doses altas dos aminoglicosídeos em intervalos estendidos.

Os aminoglicosídeos difundem-se por meio dos canais aquosos formados pelas proteínas *porinas* na membrana externa das bactérias gram-negativas, penetrando no espaço periplasmático. O transporte dos aminoglicosídeos por meio da membrana citoplasmática (interna) depende de um gradiente elétrico transmembrânico acoplado ao transporte de elétrons para impulsionar a penetração desses antibióticos. Essa fase dependente de energia é autolimitante e pode ser bloqueada ou inibida por cátions divalentes (p. ex., Ca^{2+} e Mg^{2+}), pela hiperosmolaridade, por uma redução do pH e por condições anaeróbias. Por conseguinte, a atividade antimicrobiana dos aminoglicosídeos é acentuadamente reduzida no ambiente anaeróbio de um abscesso e na urina ácida hiperosmolar.

Uma vez no interior da célula, os aminoglicosídeos ligam-se aos polissomos e interferem na síntese de proteínas, levando a erros de leitura e terminação precoce da tradução do mRNA (Figura 54-2). O principal local intracelular de ação dos aminoglicosídeos é a subunidade 30S dos ribossomos. Pelo menos três dessas proteínas ribossômicas e talvez, também, o RNA ribossômico 16S contribuem para o local de ligação da estreptomicina. Os aminoglicosídeos interferem na iniciação da síntese de proteínas, levando ao acúmulo de complexos de iniciação anormais; os fármacos também podem causar uma leitura incorreta do modelo de mRNA, bem como a incorporação de aminoácidos incorretos nas cadeias polipeptídicas em crescimento. As proteínas aberrantes resultantes poderão se inserir na membrana celular, levando a uma permeabilidade alterada e a um posterior estímulo do transporte do aminoglicosídeo.

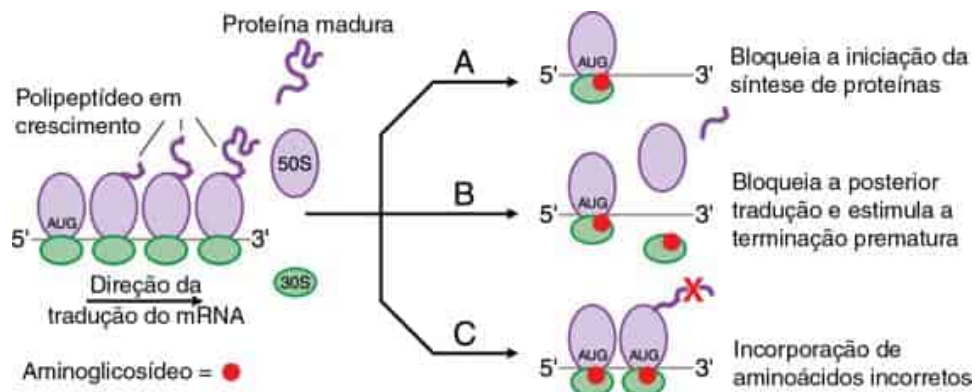


Figura 54-2 Efeitos dos aminoglicosídeos sobre a síntese de proteínas. A. O aminoglicosídeo (representado pelos círculos vermelhos) liga-se à subunidade

ribossômica 30S e interfere na iniciação da síntese de proteínas fixando o complexo ribossômico 30S-50S no códon de iniciação (AUG) do mRNA. Enquanto os complexos 30S-50S localizados a jusante completam a tradução do mRNA e se liberam, os complexos de iniciação anormais, chamados de monossomas da estreptomicina, acumulam-se bloqueando a posterior tradução da mensagem. O aminoglicosídeo que se liga à subunidade 30S também causa erro de leitura do mRNA, levando a **B**, terminação prematura da tradução com liberação do complexo ribossômico e da proteína incompleta ou **C**, incorporação de aminoácidos incorretos (indicados pelo X vermelho), resultando na produção de proteínas anormais ou não funcionais.

RESISTÊNCIA MICROBIANA AOS AMINOGLICOSÍDEOS. As bactérias podem ser resistentes aos aminoglicosídeos devido aos seguintes motivos:

- Inativação do fármaco por enzimas microbianas;
- Incapacidade do antibiótico de penetrar no interior da célula;
- Baixa afinidade do fármaco pelo ribossomo bacteriano.

Clinicamente, a inativação do fármaco é o mecanismo mais comum de resistência microbiana adquirida. Os genes que codificam as enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos são adquiridos primariamente por conjugação e transferência de plasmídeos de resistência ([Capítulo 48](#)). Essas enzimas fosforilam, adenilam ou acetilam grupos hidroxila ou amino específicos (Figura 54-1). A amicacina é um substrato adequado apenas para algumas dessas enzimas inativadoras (Figura 54-1); portanto, as cepas que são resistentes a diversos outros aminoglicosídeos tendem a ser suscetíveis à amicacina. Entretanto, uma significativa porcentagem de isolados clínicos do *Enterococcus faecalis* e do *E. faecium* são altamente resistentes a todos os aminoglicosídeos. A resistência à gentamicina indica resistência cruzada com a tobramicina, amicacina, canamicina e netilmicina, pois a enzima inativadora é bifuncional e pode modificar todos esses aminoglicosídeos. Devido às diferenças nas estruturas químicas da estreptomicina e de outros aminoglicosídeos, essa enzima não modifica a estreptomicina, que é inativada por outra enzima; consequentemente, as cepas de enterococos resistentes à gentamicina poderão ser suscetíveis à estreptomicina. A resistência intrínseca aos aminoglicosídeos pode ser causada pela incapacidade do fármaco de atravessar a membrana plasmática (interna). O transporte de aminoglicosídeos por meio da membrana citoplasmática é um processo ativo dependente do metabolismo oxidativo. As bactérias estritamente anaeróbias, portanto, resistem a esses fármacos por não necessitarem do sistema de transporte. A ocorrência de mutações de sentido incorreto em *Escherichia coli*, que resultam na substituição de um único aminoácido em uma proteína ribossômica essencial, pode impedir a ligação da estreptomicina. Apesar de serem altamente resistentes à estreptomicina, essas cepas não são amplamente disseminadas na natureza. De forma semelhante, apenas 5% das cepas de *Pseudomonas aeruginosa* exibem essa resistência ribossômica à estreptomicina. Como a resistência ribossômica é habitualmente específica para a

estreptomicina, essas cepas de enterococos continuam sendo sensíveis a uma combinação de penicilina e gentamicina *in vitro*.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO DOS AMINOGLICOSÍDEOS. A atividade antibacteriana da gentamicina, da tobramicina, da canamicina, da netilmicina e da ampicacina é dirigida principalmente contra bacilos gram-negativos aeróbios. A canamicina, assim como a estreptomicina, possui espectro mais limitado. Os bacilos gram-negativos aeróbios variam quanto à sua sensibilidade aos aminoglicosídeos (Quadro 54-1).

QUADRO 54-1

Típicas concentrações inibitórias mínimas de aminoglicosídeos que irão inibir 90% (CIM₉₀) de isolados clínicos de diversas espécies

ESPÉCIES	CIM ₉₀ µg/mL				
	CANAMICINA	GENTAMICINA	NETILMICINA	TOBRAMICINA	AMICACINA
<i>Citrobacter freundii</i>	8	0,5	0,25	0,5	1
<i>Enterobacter</i> spp.	4	0,5	0,25	0,5	1
<i>Escherichia coli</i>	16	0,5	0,25	0,5	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	0,5	0,25	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	8	4	4	0,5	2
<i>Providencia stuartii</i>	128	8	16	4	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 128	8	32	4	2
<i>Serratia</i> spp.	> 64	4	16	16	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	—	32	2	32	≥ 64
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0,5	0,25	0,25	16

Adaptado com permissão de Wiedemann B, Atkinson BA. *Susceptibility to antibiotics: Species incidence and trends*. Em: *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 3ª ed. (Lorian V, ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1991, pp. 962-1208.)

Os aminoglicosídeos apresentam pouca atividade contra microrganismos anaeróbios ou bactérias facultativas sob condições anaeróbias. Sua ação contra a maioria das

bactérias gram-positivas é limitada e não devem ser usados como agentes isolados no tratamento de infecções causadas por essas bactérias. Em combinação com um agente ativo na parede celular, como a penicilina ou a vancomicina, um aminoglicosídeo produz um efeito bactericida sinérgico *in vitro*. Clinicamente, a superioridade dos regimes de combinação dos aminoglicosídeos sobre os β -lactâmicos isolados não está provada, com exceção de relativamente poucas infecções (discutidas mais adiante).

ADME E POSOLOGIA

ABSORÇÃO. Os aminoglicosídeos são cátions altamente polares e, portanto, são pouco absorvidos pelo trato GI. Menos de 1% de uma dose sofre absorção após administração oral ou retal. Os fármacos são eliminados quantitativamente nas fezes. Entretanto, a administração oral ou retal a longo prazo de aminoglicosídeos pode até resultar em concentrações tóxicas em pacientes com comprometimento renal. A absorção da gentamicina pelo trato GI pode aumentar na presença de doença GI (p. ex., úlceras ou doença inflamatória intestinal). A instilação desses fármacos em cavidades corporais com superfícies serosas também pode resultar em rápida absorção e em toxicidade inesperada (i.e., bloqueio neuromuscular). De forma semelhante, pode ocorrer intoxicação quando os aminoglicosídeos são aplicados topicamente em grandes feridas, queimaduras ou úlceras cutâneas por longos períodos, particularmente se houver insuficiência renal.

Todos os aminoglicosídeos são rapidamente absorvidos nos locais de injeção intramuscular. São obtidas concentrações plasmáticas máximas depois de 30 a 90 minutos. Essas concentrações variam de 4 a 12 $\mu\text{g/mL}$ após uma dose de 1,5 a 2 mg/kg de gentamicina, tobramicina ou de netilmicina e de 20 a 35 $\mu\text{g/mL}$ após uma dose de 7,5 mg/kg de amicacina ou canamicina. Está ocorrendo um aumento na administração de aminoglicosídeos por inalação, primariamente no controle de pacientes com fibrose cística que apresentam infecções pulmonares crônicas por *P. aeruginosa*. As soluções de amicacina e tobramicina para injeção têm sido utilizadas, bem como uma fórmula comercial de tobramicina destinada à inalação.

DISTRIBUIÇÃO. Em razão de sua natureza polar, os aminoglicosídeos não penetram na maioria das células, no SNC e no olho. À exceção da estreptomicina, ocorre ligação insignificante dos aminoglicosídeos à albumina plasmática. O volume aparente de distribuição desses fármacos é de 25% do peso corporal magro e aproxima-se do volume de líquido extracelular. Os aminoglicosídeos se distribuem fracamente pelo tecido adiposo, o que deverá ser considerado quando estiverem sendo empregados esquemas de posologia baseados no peso de pacientes obesos.

As concentrações de aminoglicosídeos em secreções e tecidos são baixas. Altas concentrações são encontradas apenas no córtex renal e na endolinfa e perilinfa da orelha interna; a alta concentração nesses locais provavelmente contribui para a nefrotoxicidade e ototoxicidade causada por estes fármacos. Como resultado da

secreção hepática ativa, as concentrações na bile se aproximam de 30% daquelas observadas no plasma, porém esta representa uma via de excreção bastante minoritária para os aminoglicosídeos. A inflamação aumenta a penetração dos aminoglicosídeos nas cavidades peritoneal e pericárdica. As concentrações dos aminoglicosídeos alcançadas no LCS com administração parenteral são habitualmente subterapêuticas. O tratamento da meningite com administração intravenosa é geralmente subótimo. A administração intratecal ou intraventricular de aminoglicosídeos tem sido utilizada para atingir níveis terapêuticos, entretanto, a disponibilidade das cefalosporinas de terceira e de quarta gerações tornou essa via de administração desnecessária na maioria dos casos.

A administração de aminoglicosídeos a mulheres no final da gravidez pode resultar em acúmulo do fármaco no plasma fetal e no líquido amniótico. A estreptomicina e a tobramicina podem causar perda auditiva em crianças nascidas de mulheres que receberam o fármaco durante a gravidez. Dispõe-se de dados insuficientes sobre os outros aminoglicosídeos; por conseguinte, recomenda-se que eles sejam utilizados com cautela durante a gravidez e apenas para indicações clínicas especiais, na ausência de alternativas adequadas.

ELIMINAÇÃO. Os aminoglicosídeos são excretados quase totalmente por filtração glomerular, e são alcançadas concentrações de 50 a 200 µg/mL na urina. As meias-vidas dos aminoglicosídeos no plasma são semelhantes, 2 a 3 horas em pacientes com função renal normal. Como a eliminação dos aminoglicosídeos depende quase totalmente do rim, existe uma relação linear entre a concentração de creatinina no plasma e a meia-vida de todos os aminoglicosídeos em pacientes com comprometimento moderado da função renal. *Como a incidência de nefrotoxicidade e de ototoxicidade provavelmente está relacionada à exposição total do fármaco aos aminoglicosídeos, é de suma importância reduzir a dose de manutenção desses fármacos em pacientes com comprometimento da função renal.*

Apesar da excreção dos aminoglicosídeos ser semelhante em adultos e em crianças com mais de 6 meses de idade, as meias-vidas dos fármacos podem estar significativamente prolongadas no recém-nascido: 8 a 11 horas na primeira semana de vida em recém-nascidos com peso inferior a 2 kg e cerca de 5 horas naqueles com peso superior a 2 kg. Por conseguinte, é de suma importância monitorar as concentrações plasmáticas dos aminoglicosídeos durante o tratamento de recém-nascidos. A depuração dos aminoglicosídeos encontra-se aumentada e a meia-vida reduzida em pacientes com fibrose cística. Doses maiores de aminoglicosídeos poderão ser, dessa forma, necessárias em pacientes afetados devido à depuração mais rápida do fármaco, possivelmente por causa de sua perda por meio do tecido afetado. Aminoglicosídeos podem ser removidos do corpo por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

Os aminoglicosídeos podem ser inativados *in vitro* por várias penicilinas e, portanto, não devem ser administrados em solução. Alguns estudos indicam que essa inativação pode ocorrer *in vivo* em pacientes com insuficiência renal terminal, tornando o monitoramento das concentrações plasmáticas de aminoglicosídeos ainda mais necessário em tais pacientes. A amicacina parece ser o aminoglicosídeo menos afetado por essa interação; as penicilinas que sofrem menor eliminação renal (como a piperacilina) podem apresentar menor tendência para causar tal interação.

POSOLOGIA. A administração de doses elevadas de aminoglicosídeos em intervalos estendidos é a forma preferida para utilizar esses fármacos na maior parte das indicações e populações de pacientes. A administração de doses elevadas em intervalos estendidos, uma vez ao dia, provavelmente é considerada pelo menos igualmente eficaz e potencialmente menos tóxica do que a administração de doses fracionadas. Devido ao efeito pós-antibiótico dos aminoglicosídeos, podem ser alcançadas boas respostas terapêuticas mesmo quando suas concentrações caem abaixo das concentrações inibitórias para uma fração substancial do intervalo de administração. Os esquemas de doses altas em intervalos estendidos para os aminoglicosídeos também poderá reduzir as características de oto e nefrotoxicidade desses fármacos. Essa diminuição da toxicidade provavelmente se deve a um efeito limiar do acúmulo do fármaco na orelha interna ou no rim. Os regimes de doses altas em intervalos estendidos, apesar das concentrações máximas mais elevadas, proporcionam um período mais longo durante o qual as concentrações caem abaixo do limiar para a toxicidade, em comparação com um esquema de múltiplas doses (comparar os dois regimes de dosagem mostrados na Figura 54-3).

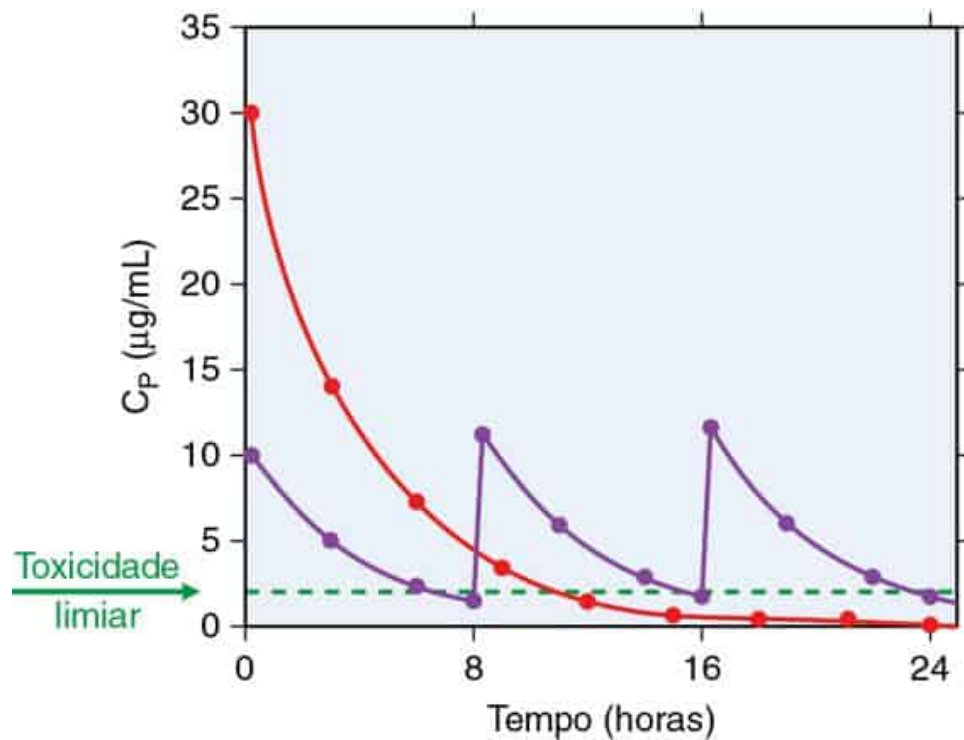


Figura 54-3 Comparação entre os regimes de dose única e de doses fracionadas para a gentamicina. Em um paciente hipotético, é administrada uma dose de gentamicina (5,1 mg/kg) por via intravenosa como *bolus* único (linha vermelha) ou em três partes, um terço da dose a cada 8 horas (linha roxa), de modo que a quantidade de fármaco administrada seja a mesma nos dois casos. O limite de toxicidade (linha verde pontilhada) escolhido foi a concentração plasmática de 2 $\mu\text{g/mL}$, o máximo recomendado no caso de exposição prolongada. O regime de dose única induz uma concentração plasmática mais elevada do que o regime de administração a cada 8 horas; esse pico mais elevado proporciona uma eficácia que, de outra forma, estaria comprometida devido às concentrações prolongadas subliminares presentes mais adiante no intervalo de dosagem ou que seria fornecida pelos níveis mínimos inferiores alcançados com o regime de administração a cada 8 horas. O regime de uma única dose diária também fornece um período de 13 horas durante o qual as concentrações plasmáticas estão abaixo do limite de toxicidade. O regime de 8 em 8 horas, por outro lado, fornece apenas três períodos curtos (~ 1 h) em 24 horas durante o qual as concentrações plasmáticas estão abaixo do limite de toxicidade. O regime de dose única elevada, de intervalo estendido é geralmente preferível para aminoglicosídeos, com poucas exceções (durante a gravidez, em neonatos, etc.), conforme menção no texto. Por outro lado, um regime de doses fracionadas poderá ser útil para maximizar o tempo acima do limiar (p. ex., CIM) para alguns antibióticos (Figura 48-4).

As exceções ao uso desse esquema de administração de altas doses/intervalos estendidos incluem gravidez, neonatos e em infecções pediátricas, e na terapia de

combinação para endocardite. Nessas infecções, a administração de múltiplas doses diárias (com uma dose diária total inferior) é preferida, pois os dados que documentam a segurança e a eficácia equivalentes das dosagens em intervalos estendidos são inadequados. As dosagens dos aminoglicosídeos em intervalos estendidos deverão ser evitadas em pacientes com insuficiência renal significativa (i.e. depuração de creatinina < 25 mL/minuto). As doses de aminoglicosídeos deverão ser ajustadas para pacientes com depuração de creatinina inferior a 80 mL/minuto (Quadro 54-2) e as concentrações plasmáticas deverão ser monitoradas. As concentrações de aminoglicosídeos alcançadas no plasma após a administração de uma dose variam amplamente entre os pacientes.

QUADRO 54-2

Redução da dose de aminoglicosídeos com base na depuração de creatinina calculada

DEPURAÇÃO DE CREATININA (mL/min)	% DA DOSE MÁXIMA DIÁRIA*	FREQUÊNCIA DA DOSE
100	100	A cada 24 h
75	75	
50	50	
25	25	
20	80	A cada 48 h
10	60	
< 10	40	

*A dose máxima diária de adultos para ampicacina, canamicina e estreptomicina é de 15 mg/kg; para gentamicina e tobramicina, 5,5 mg/kg; e para netilmicina, 6,5 mg/kg.

Para esquemas de duas ou três doses ao dia, devem-se determinar as concentrações plasmáticas máximas e mínimas. A concentração máxima documenta a presença de concentrações terapêuticas do fármaco induzidas pela dose, enquanto a concentração mínima é utilizada para evitar sua toxicidade. As concentrações mínimas devem ser menores que 1 a 2 µg/mL para a gentamicina, a netilmicina e a tobramicina e menor que 10 µg/mL para a ampicacina e a estreptomicina. A monitoração das concentrações plasmáticas de aminoglicosídeos também é importante quando se utiliza um esquema de dose em intervalos estendidos. O método mais acurado para o monitoramento dos níveis plasmáticos a fim de se obter o ajuste da dose é a avaliação da concentração em duas amostras de plasma, coletadas com algumas horas de intervalo (p. ex., 2 e 12 h após a administração de uma dose). Em seguida, a depuração poderá ser calculada e a dose ajustada para alcançar a faixa-alvo desejada.

EFEITOS ADVERSOS. Todos os aminoglicosídeos têm o potencial de produzir toxicidade vestibular, coclear e renal reversíveis e irreversíveis.

OTOTOXICIDADE. Pode ocorrer disfunção vestibular e auditiva após a administração de qualquer um dos aminoglicosídeos e a ototoxicidade poderá tornar-se um efeito adverso limitante. A ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos resulta em perda da audição de alta frequência bilateral e irreversível e hipofunção vestibular temporária. A degeneração das células pilosas e dos neurônios da cóclea se correlaciona com a perda de audição. O acúmulo no interior da perilinfa e endolinfa ocorre predominantemente quando são altas as concentrações de aminoglicosídeo no plasma. A difusão de retorno para o interior da corrente sanguínea é lenta; a meia-vida dos aminoglicosídeos é 5 a 6 vezes maior nos fluidos óticos do que no plasma. Determinados fármacos, como o *ácido etacrínico* e a *furosemida*, potencializam os efeitos ototóxicos dos aminoglicosídeos em animais, porém os dados em humanos que implicam a furosemida são menos convincentes.

A estreptomicina e a gentamicina exercem efeitos predominantemente vestibulares, enquanto a amicacina, a canamicina e a neomicina afetam primariamente a função auditiva; a tobramicina afeta ambas as funções igualmente. É difícil determinar a incidência da ototoxicidade. Dados audiométricos sugerem que a incidência pode atingir 25%. A incidência de toxicidade vestibular é particularmente elevada em pacientes que recebem estreptomicina; quase 20% dos indivíduos que receberam 500 mg, 2 vezes/dia, durante quatro semanas, para a endocardite enterocócica desenvolveram lesão vestibular irreversível e clinicamente detectável como os sintomas iniciais podem ser reversíveis, os pacientes que recebem doses elevadas e/ou cursos prolongados de aminoglicosídeos deverão ser cuidadosamente monitorados à procura de ototoxicidade; entretanto, pode-se observar surdez várias semanas após a interrupção da terapia.

Sintomas clínicos de toxicidade coclear. Com frequência, o primeiro sintoma de toxicidade consiste em um zumbido alto. Se o fármaco não for interrompido, pode ocorrer comprometimento auditivo após alguns dias. O zumbido pode persistir por alguns dias até duas semanas após a terapia ser interrompida. Como a percepção do som na faixa de alta frequência (fora da faixa de conversação) é a primeira a ser perdida, o indivíduo acometido nem sempre tem consciência dessa dificuldade, que não será detectada exceto por um cuidadoso exame audiométrico. Se a perda auditiva progredir, as faixas de som de frequência mais baixa serão afetadas.

Sintomas clínicos de toxicidade vestibular. O início da disfunção do labirinto pode ser precedido de cefaleia de intensidade moderada, com 1 a 2 dias de duração. O distúrbio é imediatamente seguido por um estágio agudo, em que aparecem náuseas, vômitos e dificuldades no equilíbrio, que persistem por 1 a 2 semanas. Os sintomas proeminentes consistem em vertigem na posição ortostática, incapacidade de perceber o término do movimento (“passando mentalmente do ponto”) e dificuldade em sentar ou

permanecer ereto sem pistas visuais. O estágio agudo termina de forma súbita, sendo acompanhado pelo aparecimento de manifestações de labirintite crônica, em que, apesar de assintomático no leito, o paciente tem dificuldade ao tentar caminhar ou fazer movimentos súbitos; a ataxia constitui a característica mais proeminente. A fase crônica persiste por aproximadamente dois meses. A recuperação dessa fase pode exigir de 12 a 18 meses, e a maioria dos pacientes apresenta alguma lesão residual permanente. A interrupção precoce do fármaco pode permitir uma recuperação antes que ocorra lesão irreversível das células ciliadas.

NEFROTOXICIDADE. Aproximadamente, 8 a 26% dos pacientes que recebem um aminoglicosídeo por vários dias desenvolvem comprometimento renal leve, que quase sempre é reversível. A toxicidade decorre do acúmulo e da retenção do aminoglicosídeo nas células tubulares proximais. A manifestação inicial da lesão nesse local consiste na excreção de enzimas da borda em escova das células tubulares renais seguida por proteinúria leve, e aparecem cilindros hialinos e granulados. A taxa de filtração glomerular diminui após vários dias. Acredita-se que a fase não oligúrica da insuficiência renal seja devida aos efeitos dos aminoglicosídeos sobre a porção distal do néfron, com sensibilidade reduzida do epitélio do ducto coletor à vasopressina. Embora raramente possa ocorrer necrose tubular aguda grave, o achado significativo mais comum consiste em discreta elevação da creatinina plasmática. O comprometimento da função renal é quase sempre reversível, devido à capacidade de regeneração das células tubulares proximais. A toxicidade correlaciona-se com a quantidade total do fármaco administrado e com ciclos de terapia de maior duração. As estratégias de dosagens elevadas em intervalos estendidos levam a uma menor nefrotoxicidade em relação ao mesmo nível de exposição total ao fármaco (medido pela área sob a curva) do que as estratégias com base em doses divididas (Figura 54-3). A neomicina, que se concentra em maior grau, é altamente nefrotóxica em seres humanos e não deve ser administrada de modo sistemático. A estreptomicina, que não se concentra no córtex renal, é o aminoglicosídeo menos nefrotóxico. Outros fármacos como a anfotericina B, a vancomicina, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, a cisplatina e a ciclosporina, podem potencializar a nefrotoxicidade induzida pelos aminoglicosídeos.

BLOQUEIO NEUROMUSCULAR. Uma reação tóxica incomum de bloqueio neuromuscular agudo e a apneia têm sido atribuídas aos aminoglicosídeos; pacientes com miastenia grave são particularmente suscetíveis. Nos seres humanos, o bloqueio neuromuscular geralmente ocorre após instilação intrapleural ou intraperitonal de grandes doses de um aminoglicosídeo; entretanto, a reação pode surgir após a administração intravenosa, intramuscular e até mesmo oral desses agentes. O bloqueio neuromuscular pode ser revertido pela administração intravenosa de um sal de cálcio.

OUTROS EFEITOS ADVERSOS. Em geral, os aminoglicosídeos têm pouco potencial alergênico; tanto a anafilaxia quanto o exantema são incomuns. Foram relatadas raras reações de hipersensibilidade — incluindo exantemas cutâneos, eosinofilia, febre, discrasias sanguíneas, angioedema, dermatite esfoliativa, estomatite e choque anafilático — como hipersensibilidade cruzada entre fármacos dessa classe.

USOS TERAPÊUTICOS DE AMINOGLICOSÍDEOS

A gentamicina é um importante agente no tratamento de muitas infecções graves por bacilos gram-negativos. Trata-se do aminoglicosídeo de primeira escolha em razão de seu custo mais baixo e de sua atividade confiável contra todos os aeróbios gram-negativos, exceto os mais resistentes. Dispõe-se de preparações de gentamicina para administração parenteral, oftálmica e tópica. A gentamicina, a tobramicina, a amicacina e a netilmicina podem ser utilizadas de modo intercambiável para o tratamento da maioria das infecções seguintes. Para a maioria das indicações, a gentamicina constitui o agente preferido, devido à longa experiência com seu uso e ao seu custo inferior. Muitos tipos diferentes de infecções podem ser tratados de modo bem-sucedido com esses aminoglicosídeos; entretanto, em razão de suas toxicidades, seu uso prolongado deve limitar-se ao tratamento das infecções potencialmente fatais e daquelas para as quais um agente menos tóxico está contraindicado ou é menos eficaz.

Os aminoglicosídeos são frequentemente utilizados em combinação com um agente ativo na parede celular (β -lactâmico ou glicopeptídeo) para a terapia de infecções bacterianas sérias suspeitas ou conhecidas. Existem três fundamentos lógicos para esta estratégia: expandir o espectro empírico de atividade do regime antimicrobiano; proporcionar efeito sinérgico na morte bacteriana; e impedir que se desenvolva resistência aos agentes individuais. A terapia de combinação é usada em infecções como a pneumonia ou a sepse em serviços de saúde, em que organismos gram-negativos resistentes a múltiplos fármacos, como *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella* e *Serratia*, podem ser os protagonistas, e as consequências de não se fornecer tratamento inicialmente ativo são terríveis. O uso de aminoglicosídeos para alcançar um efeito sinérgico na morte bacteriana e melhorar a erradicação microbiológica e a resposta clínica está mais bem estabelecido para o tratamento da endocardite causada por organismos gram-positivos, principalmente pelo *Enterococcus*. Os dados clínicos não sustentam o uso da terapia de combinação para a morte sinérgica dos organismos gram-negativos, com as possíveis exceções de infecções sérias causadas por *P. aeruginosa*.

GENTAMICINA

POSOLOGIA. A dose intramuscular ou intravenosa típica recomendada de sulfato de gentamicina, quando usada como agente isolado no tratamento de organismos gram-negativos suspeitos ou conhecidos ou como terapia de combinação para adultos com função renal normal, consiste em 5 a 7 mg/kg diárias administrados durante 30 a

60 minutos. Para pacientes com disfunção renal, o intervalo poderá ser estendido. No caso de pacientes não candidatos ao esquema de dosagem com intervalos estendidos, recomenda-se uma dose de ataque de 2 mg/kg seguidas por 3 a 5 mg/kg por dia, com a administração de um terço a cada 8 horas. Pode ser necessário utilizar o limite superior dessa faixa posológica para obter níveis terapêuticos em pacientes com traumatismos ou queimaduras, com choque séptico, com fibrose cística e outros, nos quais a depuração do fármaco é mais rápida ou cujo volume de distribuição é maior do que o normal. Foram sugeridos vários esquemas posológicos para recém-nascidos e lactentes: 3 mg/kg, 1 vez/dia, para recém-nascidos prematuros com menos de 35 semanas de gestação; 4 mg/kg, 1 vez/dia, para recém-nascidos com mais de 35 semanas de gestação; 5 mg/kg/dia em duas doses fracionadas para recém-nascidos com infecções graves; e 2 a 2,5 mg/kg, a cada 8 horas, para crianças de até 2 anos de idade. As concentrações plasmáticas máximas variam de 4 a 10 µg/mL (dose: 1,7 mg/kg, a cada 8 h) a 16 a 24 µg/mL (dose: 5,1 mg/kg, 1 vez/dia). É preciso ressaltar que as doses recomendadas de gentamicina nem sempre produzem as concentrações desejadas. Recomenda-se enfaticamente a realização de determinações periódicas das concentrações plasmáticas de aminoglicosídeos.

USOS TERAPÊUTICOS

Infecções do trato urinário. Em geral, os aminoglicosídeos não estão indicados para o tratamento das infecções não complicadas do trato urinário, embora uma dose intramuscular única de gentamicina (5 mg/kg) tenha sido eficaz em infecções não complicadas das vias urinárias inferiores. Entretanto, como as cepas de *E. coli* adquiriram resistência aos β-lactâmicos, trimetoprima-sulfametoxazol e fluoroquinolonas, o uso de aminoglicosídeos pode aumentar. Uma vez isolado o microrganismo e determinada sua sensibilidade a antibióticos, o aminoglicosídeo deverá ser suspenso caso o microrganismo infectante seja sensível a antibióticos menos tóxicos.

Pneumonia. Os organismos que causam pneumonia adquirida na comunidade são sensíveis aos antibióticos β-lactâmicos de amplo espectro, aos macrolídeos ou a uma fluoroquinolona, e, em geral, não há necessidade de adicionar um aminoglicosídeo. Os aminoglicosídeos são ineficazes no tratamento da pneumonia causada por organismos anaeróbios ou por *S. pneumoniae*, que constituem causas comuns de pneumonia adquirida na comunidade. Não devem ser considerados como monoterapia efetiva para cocos gram-positivos aeróbios (incluindo *S. aureus* ou estreptococos), que são os microrganismos comumente responsáveis pela pneumonia supurativa ou por abscessos pulmonares. Pode-se utilizar um aminoglicosídeo em combinação com um antibiótico β-lactâmico para a terapia empírica da pneumonia hospitalar, quando o provável agente etiológico consistir em aeróbios gram-negativos resistentes a múltiplos fármacos. Uma vez estabelecido que o β-lactâmico é ativo contra o agente etiológico, em geral não há benefícios em dar continuidade ao aminoglicosídeo.

Meningite. A disponibilidade das cefalosporinas de terceira geração, particularmente cefotaxima e ceftriaxona, reduziu a necessidade de tratamento com aminoglicosídeos na maioria dos casos de meningite, exceto para infecções causadas por microrganismos gram-negativos, que são resistentes aos antibióticos β -lactâmicos (p. ex., espécies de *Pseudomonas* e *Acinetobacter*). Se houver necessidade de terapia com aminoglicosídeo em adultos, são administrados 5 mg de uma formulação de gentamicina isenta de preservativo (ou dose equivalente de outro aminoglicosídeo) diretamente por via intratecal ou intraventricular, 1 vez/dia.

Peritonite associada à diálise peritoneal. Os pacientes que desenvolvem peritonite em consequência de diálise peritoneal podem ser tratados com um aminoglicosídeo diluído no líquido de diálise, em uma concentração de 4 a 8 mg/L de gentamicina, netilmicina ou tobramicina ou de 6 a 12 mg/L de amicacina. Não há necessidade de administração intravenosa ou intramuscular do fármaco, devido ao rápido equilíbrio do soro e do líquido peritoneal.

Endocardite bacteriana. Em certas circunstâncias, para o tratamento de infecções causadas por organismos gram-positivos, primariamente a endocardite bacteriana, tem sido recomendada a administração de gentamicina “sinérgica” ou em baixa dose (3 mg/kg ao dia, em três doses fracionadas) em combinação com uma penicilina ou vancomicina. A combinação da penicilina com a gentamicina é eficaz como esquema de curta duração (i.e., duas semanas) para a endocardite estreptocócica não complicada em valvas nativas. Nos casos de endocardite enterocócica, a administração concomitante de penicilina e de gentamicina, durante 4 a 6 semanas, tem sido recomendada. Um esquema de duas semanas de gentamicina ou tobramicina em combinação com nafcilina mostra-se eficaz para o tratamento de casos selecionados de endocardite estafilocócica de valva nativa tricúspide. Em pacientes com endocardite estafilocócica da valva aórtica ou mitral nativa, os riscos da administração de aminoglicosídeos provavelmente ultrapassam os benefícios.

Sepse. A inclusão de um aminoglicosídeo em um esquema empírico é comumente recomendada para pacientes febris com granulocitopenia e para sepse, quando *P. aeruginosa* representa um patógeno potencial. Estudos mais recentes que utilizaram antibióticos β -lactâmicos potentes de amplo espectro (p. ex., carbapenems e cefalosporinas antipseudomonas), não demonstraram qualquer benefício da adição de um aminoglicosídeo ao esquema, exceto quando há suspeita de que uma infecção possa ser causada por um microrganismo resistente a múltiplos fármacos.

Aplicações tópicas. A gentamicina sofre absorção lenta quando aplicada topicamente na forma de pomada, enquanto sua absorção é ligeiramente mais rápida quando aplicada na forma de creme. Quando o antibiótico é aplicado em grandes áreas da superfície corporal desnuda, como no caso de pacientes com queimaduras, as concentrações plasmáticas podem atingir 4 μ g/mL e 2 a 5% do fármaco utilizado pode aparecer na urina.

EFEITOS ADVERSOS. Os efeitos adversos mais graves e importantes associados ao uso da gentamicina consistem em nefrotoxicidade e ototoxicidade irreversíveis. A administração intratecal ou intraventricular é raramente utilizada, visto que pode causar inflamação local.

TOBRAMICINA

A atividade antimicrobiana, as propriedades farmacocinéticas e o perfil tóxico da tobramicina são muito semelhantes aos da gentamicina. A tobramicina pode ser administrada por via intramuscular ou intravenosa, ou por inalação. A tobramicina também está disponível sob a forma de pomadas e soluções oftálmicas. As indicações para o uso da tobramicina são iguais às da gentamicina. A superioridade da atividade da tobramicina contra *P. aeruginosa* pode torná-la o aminoglicosídeo preferido para o tratamento de infecções graves comprovadas ou suspeitas causadas por esse microrganismo. A tobramicina geralmente é utilizada com um antibiótico β -lactâmico antipseudomonas. Em contraste com a gentamicina, a tobramicina exibe pouca atividade em combinação com uma penicilina contra muitas cepas de enterococos. As cepas de *E. faecium* são, em sua maioria, altamente resistentes. A tobramicina é ineficaz contra micobactérias. As dosagens e as concentrações séricas são idênticas às mencionadas para gentamicina.

AMICACINA

O espectro de atividade antimicrobiana da amicacina é o mais amplo do grupo. Em razão de sua resistência a muitas das enzimas inativadoras de aminoglicosídeos, a amicacina desempenha um papel especial no tratamento inicial de infecções nosocomiais sérias causadas por bacilos gram-negativos em hospitais onde a resistência à gentamicina e à tobramicina se tornou um problema significativo. A amicacina mostra-se ativa contra a maioria das cepas de *Serratia*, *Proteus* e *P. aeruginosa*, assim como contra quase todas as cepas de *Klebsiella*, *Enterobacter* e *E. coli* que são resistentes à gentamicina e à tobramicina. A maior resistência à amicacina é encontrada entre cepas de *Acinetobacter*, *Providencia* e *Flavobacter* e cepas de *Pseudomonas* diferentes de *P. aeruginosa*; esses são todos patógenos incomuns. A amicacina é menos ativa do que a gentamicina contra enterococos e não deve ser utilizada contra esse organismo. A amicacina não é ativa contra a maioria das bactérias anaeróbias gram-positivas. Ela mostra-se ativa contra *Mycobacterium tuberculosis*, incluindo cepas resistentes à estreptomicina e micobactérias atípicas.

A dose recomendada de amicacina é de 15 mg/kg/dia em dose única ou fracionada em duas ou três porções iguais, que deverá ser reduzida em pacientes com insuficiência renal. O fármaco é rapidamente absorvido após injeção intramuscular, e as concentrações plasmáticas máximas aproximam-se de 20 $\mu\text{g/mL}$ após uma injeção de 7,5 mg/kg. A concentração observada 12 horas após uma dose de 7,5 mg/kg tipicamente situa-se entre 5 a 10 $\mu\text{g/mL}$. A administração de uma dose única diária de 15 mg/kg resulta em concentrações máximas situadas de 50 a 60 $\mu\text{g/mL}$, com

concentração mínima inferior a 1 µg/mL. Para o tratamento de infecções micobacterianas, normalmente são utilizados esquemas de três vezes por semana de dosagem da amicacina, com doses de até 25 mg/kg. A exemplo dos outros aminoglicosídeos, a amicacina provoca ototoxicidade, perda auditiva e nefrotoxicidade.

NETILMICINA

A netilmicina assemelha-se à gentamicina e à tobramicina nas suas propriedades farmacocinéticas e posologia. A exemplo da amicacina, a netilmicina não é metabolizada pela maioria das enzimas inativadoras de aminoglicosídeos; portanto, pode ser ativa contra certas bactérias resistentes à gentamicina (com exceção de enterococos resistentes). A netilmicina mostra-se útil para o tratamento de infecções graves causadas por *Enterobacteriaceae* e outros bacilos gram-negativos aeróbios sensíveis. A dose recomendada de netilmicina para infecções complicadas do trato urinário em adultos é de 1,5 a 2 mg/kg, a cada 12 horas. Para outras infecções sistêmicas graves, administra-se uma dose diária total de 4 a 7 mg/kg, em dose única ou em duas ou três doses fracionadas. As crianças devem receber 3 a 7 mg/kg/dia, em duas ou três doses fracionadas; para recém-nascidos, são administrados 3,5 a 5 mg/kg/dia, em uma dose única diária. A meia-vida de eliminação é habitualmente de 2 a 2,5 horas nos adultos e aumenta na presença de insuficiência renal. A netilmicina pode provocar ototoxicidade e nefrotoxicidade.

ESTREPTOMICINA

A estreptomicina é utilizada no tratamento de certas infecções incomuns, geralmente em associação com outros agentes antimicrobianos. Em geral, é menos ativa que outros membros da classe contra bastonetes gram-negativos aeróbios.

USOS TERAPÊUTICOS

Endocardite bacteriana. A combinação de penicilina G (bacteriostática contra enterococos) e estreptomicina mostra-se eficaz como terapia bactericida para a endocardite enterocócica. A gentamicina é geralmente preferida devido à sua menor toxicidade; além disso, ela deve ser utilizada quando a cepa do enterococo for resistente à estreptomicina (CIM > 2 mg/mL). A estreptomicina deve ser utilizada em lugar da gentamicina quando a cepa é resistente a esta última, e for demonstrada uma suscetibilidade à estreptomicina, que pode ocorrer porque as enzimas que inativam esses dois aminoglicosídeos são diferentes.

A estreptomicina deve ser administrada por injeção intramuscular profunda ou por via intravenosa. A injeção intramuscular pode ser dolorosa, com aparecimento de massa quente e hipersensível no local da aplicação. A dose de estreptomicina é de 15 mg/kg/dia para pacientes cuja depuração de creatinina é superior a 80 mL/minuto. Tipicamente, é administrada em uma dose única diária de 1.000 mg, ou 500 mg

2 vezes/dia, produzindo concentrações séricas máximas de aproximadamente 50 a 60 e de 15 a 30 µg/mL e concentrações mínimas inferiores a 1 e 5 a 10 µg/mL, respectivamente. A dose diária total deve ser reduzida em proporção direta à redução da depuração da creatinina para valores superiores a 30 mL/minuto (Quadro 54-2).

Tularemia. A estreptomicina (ou a gentamicina) constitui o fármaco de escolha para o tratamento da tularemia. A maioria dos casos responde à administração de 1 a 2 g (15-25 mg/kg) de estreptomicina por dia (em doses fracionadas) durante 10 a 14 dias.

Peste. A estreptomicina constitui um agente eficaz para o tratamento de todas as formas de peste. A dose recomendada é de 2 g/dia em duas doses fracionadas por 10 dias. A gentamicina provavelmente é tão eficaz quanto a estreptomicina.

Tuberculose. A estreptomicina é um agente de segunda linha para o tratamento da tuberculose ativa e deve sempre ser utilizada em combinação com pelo menos um ou dois outros fármacos aos quais a cepa causadora seja sensível. A dose para pacientes com função renal normal é de 15 mg/kg/dia, na forma de injeção intramuscular única, durante 2 a 3 meses, e, a seguir, 2 ou 3 vezes/semana.

EFEITOS ADVERSOS. A estreptomicina tem sido substituída pela gentamicina para a maioria das indicações porque a toxicidade desta última é primariamente renal e reversível, enquanto a da estreptomicina é vestibular e irreversível. A administração da estreptomicina poderá produzir disfunção do nervo ótico, incluindo escotomas, apresentando-se como um alargamento do ponto cego. Entre as reações tóxicas menos comuns à estreptomicina está a neurite periférica.

NEOMICINA

A neomicina é um antibiótico de amplo espectro. Os microrganismos sensíveis são habitualmente inibidos por concentrações de 10 µg/mL ou menos. As espécies gram-negativas altamente sensíveis incluem *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus vulgaris*. Os microrganismos gram-positivos que são inibidos incluem *S. aureus* e *E. faecalis*. O *M. tuberculosis* também é sensível à neomicina. As cepas de *P. aeruginosa* mostram-se resistentes a esse fármaco. O sulfato de neomicina está disponível para administração tópica e oral. Atualmente, a neomicina está disponível em muitas marcas comerciais de cremes, pomadas e outros produtos, isoladamente ou em associação com polimixina, bacitracina, outros antibióticos e uma variedade de corticosteroides. Não há evidências de que essas preparações tópicas possam reduzir o tempo necessário para a cicatrização de feridas ou que aquelas que contêm um esteroide sejam mais eficazes.

USOS TERAPÊUTICOS. A neomicina tem sido amplamente utilizada para aplicação tópica em uma variedade de infecções da pele e das mucosas. A administração oral de neomicina (habitualmente em associação com eritromicina base) tem sido utilizada primariamente para a “preparação” do intestino para cirurgia. A neomicina e a

polimixina B têm sido utilizadas para a irrigação da bexiga com a finalidade de impedir a bacteriúria e a bacteriemia associadas aos cateteres internos. Para esse fim, 1 mL de uma preparação contendo 40 mg de neomicina e 200.000 unidades de polimixina B por mililitro é diluída em 1L de solução de cloreto de sódio a 0,9% e é utilizada para irrigação contínua da bexiga urinária por meio de sistemas de cateteres apropriados. A bexiga é irrigada a uma taxa de 1L a cada 24 horas.

ABSORÇÃO E EXCREÇÃO. A neomicina é pouco absorvida pelo trato GI e é excretada pelo rim. Uma dose diária total de 10 g, durante três dias, resulta em uma concentração sanguínea abaixo daquela associada à toxicidade sistêmica, quando a função renal estiver normal. Aproximadamente, 97% de uma dose oral de neomicina não é absorvida e é eliminada de modo inalterado nas fezes.

EFEITOS ADVERSOS. Ocorrem reações de hipersensibilidade, primariamente exantemas cutâneos, em 6 a 8% dos pacientes quando a neomicina é aplicada de forma tópica. Os efeitos tóxicos mais importantes da neomicina são a ototoxicidade e a nefrotoxicidade; como consequência, o fármaco não está mais disponível para administração parenteral. Ocorreu também um bloqueio neuromuscular com paralisia respiratória após irrigação de feridas ou de cavidades serosas. Os indivíduos tratados com 4 a 6 g/dia do fármaco por via oral desenvolvem algumas vezes uma síndrome semelhante ao espru, com diarreia, esteatorreia e azotorreia. A proliferação excessiva de leveduras no intestino também pode ocorrer.

CANAMICINA

A canamicina se situa entre os aminoglicosídeos mais tóxicos e existem poucas indicações para o seu uso. Ela não apresenta vantagens terapêuticas sobre a estreptomicina ou a amicacina, sendo provavelmente mais tóxica; poderá ser usada como fármaco substituto, dependendo da suscetibilidade do isolado.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12ª edição.

Capítulo 55

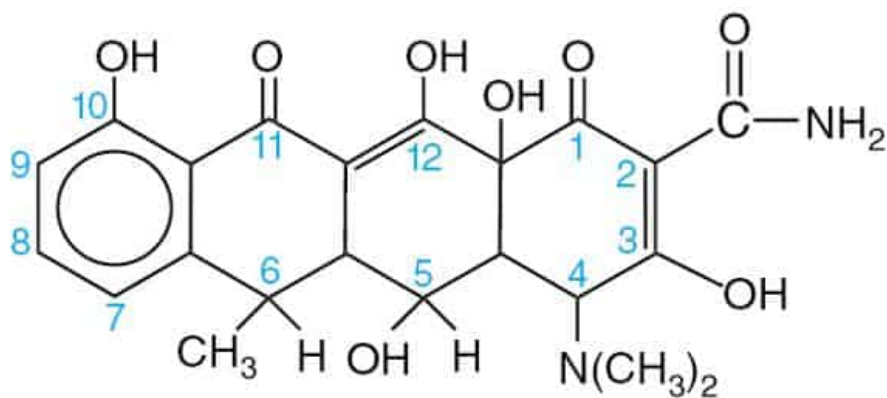
Inibidores da síntese de proteínas e agentes antibacterianos diversos

Os agentes antimicrobianos discutidos neste capítulo podem ser ordenados em três grupos:

- *Bacteriostáticos, inibidores da síntese de proteínas que atuam sobre os ribossomos*, como tetraciclina e glicilciclina, cloranfenicol, macrolídeos e cetolídeos, lincosamidas (clindamicina), estreptograminas (quinupristina/dalfopristina), oxazolidinonas (linezolida) e aminociclitolis (espectinomicina).
- *Agentes que atuam sobre a parede celular ou sobre a membrana celular* como polimixinas, glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina) e lipopeptídeos (daptomicina).
- *Agentes diversos* que atuam por meio de mecanismos distintos com indicações limitadas: bacitracina e mupirocina.

TETRACICLINAS E GLICILCICLINAS

As tetraciclina constituem uma série de derivados de uma estrutura básica de 4 anéis, mostrada a seguir como a doxiciclina. As glicilciclina são tetraciclina congêneres com radicais substitutos que conferem atividade de amplo espectro e atividade contra bactérias resistentes a outros antibióticos; a glicilciclina disponível é a tigeciclina.



DOXICICLINA

MECANISMO DE AÇÃO. As tetraciclina e as glicilciclina inibem a síntese de proteínas bacterianas pela sua ligação ao ribossomo bacteriano 30S, impedindo o acesso do aminoacil-tRNA ao local acceptor (A) no complexo mRNA-ribossomo (Figura 55-1). Esses fármacos penetram nas bactérias gram-negativas por difusão passiva, por meio dos canais formados pelas proteínas

porinas da membrana celular externa, bem como por transporte ativo que bombeia tetraciclínas por meio da membrana citoplasmática.

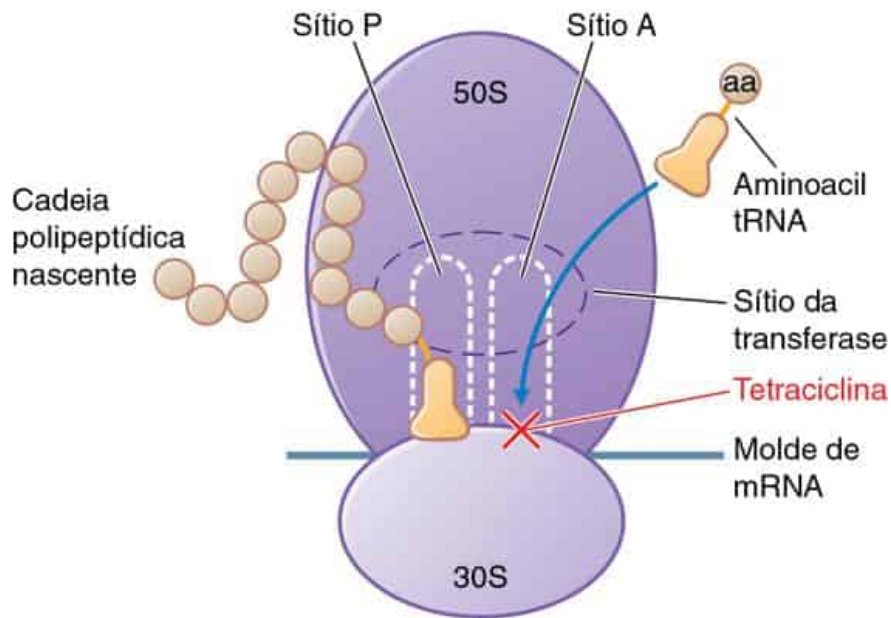


Figura 55-1 Inibição da síntese de proteínas bacterianas pelas tetraciclínas. O RNA mensageiro (mRNA) liga-se à subunidade 30S do RNA ribossômico bacteriano. O sítio P (peptidil) da subunidade do RNA ribossômico 50S contém a cadeia polipeptídica nascente; normalmente, o aminoacil tRNA, carregado com o próximo aminoácido (aa) a ser adicionado à cadeia, move-se para o sítio A (aceptor) com a base complementar pareando entre a sequência do códon do mRNA. As tetraciclínas inibem a síntese proteica bacteriana mediante ligação à subunidade 30S e bloqueio da ligação do tRNA ao sítio A.

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA. As tetraciclínas são antibióticos bacteriostáticos com atividade contra uma ampla variedade de bactérias aeróbias e anaeróbias gram-positivas e gram-negativas.

A doxiciclina, o mais importante membro das tetraciclínas, representa o fármaco de escolha para as doenças sexualmente transmitidas, infecções por riquetsias, peste, brucelose, tularemia e infecções por espiroquetas, e também é usado no tratamento de infecções do trato respiratório, incluindo patógenos atípicos de pneumonia e no caso de infecções da pele e dos tecidos moles, causadas pelas cepas comunitárias do *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), para as quais a minociclina também é eficaz. As glicilciclínas são ativas contra bactérias resistentes às tetraciclínas de primeira e segunda gerações.

Esses agentes são eficazes contra alguns microrganismos, como *Rickettsia*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Ureaplasma*, algumas micobactérias atípicas e *Plasmodium* spp., que são resistentes aos agentes antimicrobianos ativos contra a parede celular. As tetraciclínas são ativas contra muitos espiroquetas, incluindo *Borrelia recurrentis*, *Borrelia burgdorferi* (doença de Lyme), *Treponema pallidum* (sífilis) e *Treponema pertenue*. A demeclociclina, a tetraciclina, a minociclina e a doxiciclina estão disponíveis nos EUA para uso sistêmico. A resistência de uma cepa bacteriana a qualquer um dos membros da classe pode ou não resultar em resistência cruzada a outras tetraciclínas. A

tigeciclina geralmente é ativa contra organismos que são suscetíveis às tetraciclinas, bem como àqueles com resistência adquirida às tetraciclinas.

Intrinssecamente as tetraciclinas são mais ativas contra os microrganismos gram-positivos do que contra os gram-negativos, embora seja comum haver resistência adquirida. Dados recentes dos EUA sobre a atividade da tetraciclina e de outros agentes são mostrados no Quadro 55-1. O *Bacillus anthracis* e a *Listeria monocytogenes* são sensíveis. A doxiciclina e a minociclina podem ser ativas contra alguns isolados resistentes à tetraciclina. *H. influenzae* é geralmente sensível, enquanto muitas *Enterobacteriaceae* apresentam resistência adquirida. Embora todas as cepas de *Pseudomonas aeruginosa* sejam resistentes, 90% das cepas de *Burkholderia pseudomallei* (a causa da melioidose) são sensíveis. As tetraciclinas continuam sendo úteis no tratamento de infecções causadas por *Haemophilus ducreyi* (cancroide), *Vibrio cholerae* e *V. vulnificus* e inibem o crescimento de *Legionella pneumophila*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis* e *Pasteurella multocida*. As tetraciclinas são ativas contra muitos microrganismos anaeróbios e facultativos. A tetraciclina constitui o fármaco de escolha para o tratamento da actinomicose.

QUADRO 55-1

Atividade de antimicrobianos selecionados contra patógenos gram-positivos importantes

	CONCENTRAÇÃO DE AGENTES MICROBIANOS NECESSÁRIA PARA INIBIR O CRESCIMENTO DE 90% DE ISOLADOS, µg/mL (% SENSÍVEL EM CONCENTRAÇÕES CLINICAMENTE ATINGÍVEIS DO FÁRMACO)						
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
		PCN-S	PCN-R	MSSA	MRSA		
Tetraciclina	4 (89,7)	≤ 2 (94,6)	> 8 (36,7)	≤ 2 (95,7)	≤ 2 (93,4)	> 8 (24,6)	> 8 (58,7)
Tigeciclina	≤ 0,03 (100)	≤ 0,03 (NR)	≤ 0,03 (NR)	0,25 (100)	0,25 (99,9)	0,25 (99,9)	0,12 (NR)
Eritromicina	1 (89,7)	> 2 (87,3)	> 2 (17,2)	> 2 (70,8)	> 2 (6,1)	> 2 (9,1)	> 2 (3,0)
Clindamicina	≤ 0,25 (97,7)	≤ 0,25 (97,1)	> 2 (44,4)	≤ 0,25 (94,6)	> 2 (57,9)	NA	NA
Quinupristina/dalfopristina	≤ 0,12 (100)	0,5 (99)	0,5 (100)	0,25 (100)	0,5 (100)	8 (3,9)	2 (92,6)
Linezolida	1 (100)	1 (100)	1 (100)	2 (99,9)	2 (99,9)	2 (99,9)	2 (98,0)
Vancomicina	0,25 (100)	≤ 1 (100)	≤ 1 (100)	1 (99,9)	1 (99,9)	2 (94,5)	>16 (26,6)
Daptomicina	0,06 (100)	0,12 (NA)	0,12 (NA)	0,25 (100)	0,5 (100)	2 (100)	4 (100)

pcn-s, sensível à penicilina; pcn-r, resistente à penicilina; mssa, *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina; mrsa, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; nr, não relatado; na, não aplicável.

Os números na linha de cada antibiótico representam, em µg/mL, as concentrações do fármaco necessárias para inibir o crescimento de 90% dos isolados daquele organismo. Entre parênteses, embaixo da concentração de cada fármaco está a porcentagem de isolados inibidos em concentrações clinicamente úteis do fármaco.

Fontes: Gales AC, Sader HS, Fritsche TR. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;60:421-427 e cCritchley IA, Blasser-Middleton RS, Jones ME e cols. Antimicrob Agents Chemother, 2003;47:1689-1693.

Em geral, a tigeciclina é igualmente ou mais ativa *in vitro* do que as tetraciclinas contra bactérias, incluindo os organismos resistentes à tetraciclina, especialmente os gram-negativos. Existem poucas exceções nas quais outras tetraciclinas podem ser mais ativas contra certos organismos, tais como *Stenotrophomonas* e *Ureaplasma*.

RESISTÊNCIA ÀS TETRACICLINAS E ÀS GLICILCICLINAS. A resistência é mediada primariamente por plasmídeos e frequentemente induzível. Os três principais mecanismos de resistência são:

- Diminuição do acúmulo de tetraciclina em consequência de uma redução do influxo do antibiótico ou da aquisição de uma via de efluxo dependente de energia;
- Produção de uma proteína de proteção ribossômica que desloca a tetraciclina de seu alvo;
- Inativação enzimática das tetraciclinas.

A resistência cruzada, ou a sua falta, entre as tetraciclinas depende do mecanismo atuante. A resistência às tetraciclinas devido ao mecanismo de proteção ribossômica (*tetM*) produz resistência cruzada à doxiciclina e à minociclina, visto que o local-alvo protegido é o mesmo para todas as tetraciclinas. A porção glicilamido característica da tigeciclina diminui sua afinidade pela maioria das bombas de efluxo, restaurando a atividade contra muitos microrganismos resistentes à tetraciclina em decorrência desse mecanismo. A ligação das glicilglicinas a ribossomos é também aumentada, melhorando a atividade contra microrganismos possuidores de proteínas protetoras de ribossomos que conferem resistência a outras tetraciclinas.

ADME

A absorção oral da maioria das tetraciclinas é incompleta. A porcentagem não absorvida do fármaco aumenta à medida que a dose administrada aumenta. A tigeciclina está disponível somente para administração parenteral. A ingestão concomitante de cátions divalentes e trivalentes (p. ex., Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , $\text{Fe}^{2+/3+}$ e Zn^{2+}) comprometem a absorção. Portanto, laticínios, antiácidos, géis de hidróxido de alumínio, sais de cálcio, magnésio e ferro ou zinco, subsalicilato de bismuto e suplementos de Fe e Zn da dieta podem interferir na absorção de tetraciclinas. Após uma dose única oral, a concentração plasmática máxima é atingida em 2 a 4 horas. Esses fármacos possuem meia-vida na faixa de 6 a 12 horas e, com frequência, são administrados 2 a 4 vezes/dia. A demeclociclina que também sofre absorção incompleta, pode ser administrada em doses diárias menores, porque a sua meia-vida de 16 horas proporciona concentrações plasmáticas eficazes durante 24 a 48 horas.

As doses orais de doxiciclina e de minociclina são bem absorvidas (90-100%), com meia-vida de 16 a 18 horas; esses fármacos podem ser administrados com menos frequência e em doses mais baixas do que a tetraciclina ou a demeclociclina. As concentrações plasmáticas são equivalentes quando a doxiciclina é administrada por via oral ou parenteral. O alimento, incluindo laticínios, não interfere na absorção de doxiciclina e de minociclina.

As tetraciclinas distribuem-se amplamente por todo o organismo, incluindo a urina e a próstata. Acumulam-se nas células reticuloendoteliais do fígado, do baço e da medula óssea, bem como no osso, na dentina e no esmalte dos dentes que ainda não irromperam. A tigeciclina distribui-se rápida e extensamente para os tecidos, com um volume aparente estimado de 7 a 10 L/kg. Uma inflamação das meninges não é necessária para a passagem das tetraciclinas para o líquido cefalorraquidiano (LCS). A penetração desses fármacos na maioria dos outros líquidos e

tecidos é excelente. As concentrações no líquido sinovial e na mucosa do seio maxilar aproximam-se dos níveis plasmáticos. As tetraciclinas atravessam a placenta e penetram na circulação fetal e no líquido amniótico. São também encontradas concentrações relativamente altas desses fármacos no leite materno.

Exceto a doxiciclina, a maioria das tetraciclinas é eliminada pelo rim, embora sejam também concentradas no fígado, excretadas na bile e parcialmente reabsorvidas por meio da recirculação êntero-hepática. São excretadas quantidades comparáveis de tetraciclina (i.e., 20-60%) na urina em 24 horas após administração oral ou intravenosa. A doxiciclina é amplamente excretada de forma inalterada tanto na bile quanto na urina; a tigeciclina, em sua maioria, é excretada inalterada juntamente com uma pequena quantidade de metabólitos do ácido glicurônico; e a minociclina é extensamente metabolizada pelo fígado antes de ser excretada. As doses de tais agentes não precisam ser ajustadas em pacientes com disfunção renal. Recomendações para o ajuste de doses específicas em hepatopatias encontram-se disponíveis apenas para a tigeciclina. Há alguma evidência de interações medicamentosas entre a doxiciclina e agentes indutores de enzimas hepáticas tais como fenitoína e rifampicina, mas não em referência à minociclina ou à tigeciclina.

USOS TERAPÊUTICOS E POSOLOGIA

As tetraciclinas têm sido usadas extensivamente para tratar doenças infecciosas e como aditivo na alimentação de animais para auxiliar o crescimento (uma função que provavelmente contribui para o desenvolvimento de resistência bacteriana). Os fármacos permanecem úteis como terapia de primeira linha contra infecções causadas por riquetsias, micoplasmas e clamídias. As glicilciclinas têm recuperado grande parte da atividade antibacteriana perdida pelas tetraciclinas em razão de resistência e podem ser usadas em uma variedade de infecções provocadas por microrganismos gram-positivos e gram-negativos.

A dose oral de tetraciclina oscila entre 1 a 2 g/dia em adultos. Crianças com mais de 8 anos de idade devem receber 25 a 50 mg/kg/dia em quatro doses fracionadas. O pH baixo da tetraciclina, mas não da doxiciclina ou da minociclina, invariavelmente causa flebite se infundida em uma veia periférica. A dose oral ou intravenosa de doxiciclina para adultos é de 100 mg a intervalos de 12 horas no primeiro dia e, a seguir, 50 mg a cada 12 horas, 100 mg, 1 vez/dia ou 100 mg 2 vezes/dia na presença de infecção grave; para crianças com mais de 8 anos de idade, a dose é de 4 a 5 mg/kg/dia, em duas doses fracionadas no primeiro dia; a seguir, 2 a 2,5 mg/kg, 1 ou 2 vezes/dia. A dose de minociclina para adultos inicialmente é de 200 mg VO ou intravenosa, seguida de 100 mg a cada 12 horas; para crianças, a dose inicial é de 4 mg/kg, seguida de 2 mg/kg a cada 12 horas. A tetraciclina é administrada por via intravenosa em adultos como uma dose de ataque de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 12 horas. A tigeciclina é administrada por via intravenosa em adultos com uma dose de ataque de 100 mg, seguidas por 50 mg a cada 12 horas. Em pacientes com comprometimento hepático grave, a dose de ataque deve ser seguida por uma dose de manutenção reduzida de 25 mg a cada 12 horas. Dados sobre posologia não estão disponíveis para tigeciclina em pacientes pediátricos.

As tetraciclinas não devem ser administradas por via intramuscular em razão de irritação local e absorção inadequada. Desconforto GI, náuseas e vômitos podem ser minimizados mediante a administração de tetraciclinas com alimento. Em geral, a administração oral de tetraciclinas deve ocorrer 2 horas antes ou 2 horas depois da administração simultânea com

qualquer um dos agentes listados. Colestiramina e colestipol também ligam-se a tetraciclina administradas por via oral e interferem na absorção do antibiótico.

Infecções do trato respiratório. A doxiciclina apresenta boa atividade contra *S. pneumoniae* e *H. influenzae* e excelente atividade contra patógenos atípicos como *Mycoplasma* e *Chlamydia pneumoniae*. Foi demonstrado que a tigeciclina é eficaz para uso como um agente único em adultos hospitalizados com pneumonia bacteriana adquirida na comunidade.

Infecções cutâneas e de tecidos moles. A tigeciclina está aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de infecções cutâneas e de tecidos moles não complicadas. Doses relativamente baixas de tetraciclina têm sido usadas para tratar a acne (250 mg VO, 2 vezes/dia).

Infecções intra-abdominais. A resistência entre *Enterobacteriaceae* e aeróbios gram-negativos limita a utilidade das tetraciclina contra infecções intra-abdominais. Entretanto, a tigeciclina é dotada de excelente atividade contra tais patógenos, bem como contra *Enterococcus*.

Infecções GI. A terapia com as tetraciclina é quase sempre ineficaz em infecções causadas por *Shigella*, *Salmonella* ou outras *Enterobacteriaceae*, em razão das cepas resistentes aos fármacos. A resistência limita a utilidade das tetraciclina no tratamento de diarreia do viajante. A doxiciclina (300 mg como uma dose única) é eficaz na redução do volume fecal e na erradicação de *Vibrio cholerae* das fezes dentro de 48 horas. Algumas cepas de *Vibrio cholerae* são resistentes às tetraciclina.

Doenças sexualmente transmissíveis. A doxiciclina não mais é recomendada para infecções gonocócicas. A *C. trachomatis* costuma ser um patógeno coexistente na doença inflamatória pélvica aguda. A doxiciclina, 100 mg IV 2 vezes/dia, é recomendada por pelo menos 48 horas após melhora clínica substancial, seguida por terapia oral na mesma dose para completar um curso de 14 dias. A epididimite aguda é causada por infecção por *C. trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* em homens com menos de 35 anos de idade. Regimes eficazes incluem uma única injeção de ceftriaxona (250 mg) mais doxiciclina, 100 mg VO 2 vezes/dia durante 10 dias. Parceiros sexuais também devem ser tratados. A doxiciclina, 100 mg a cada 12 horas durante sete dias, é eficaz; contudo, a azitromicina em geral é preferida porque pode ser administrada como uma única dose de 1 g. A doxiciclina (100 mg 2 vezes/dia durante 21 dias) constitui a terapia de primeira linha para tratamento de linfogranuloma venéreo. Os pacientes alérgicos à penicilina, não grávidos, que têm sífilis primária, secundária ou latente, podem ser tratados com um esquema de tetraciclina tal como doxiciclina, 100 mg, oralmente, 2 vezes/dia, por duas semanas. As tetraciclina não devem ser usadas no tratamento da neurosífilis.

Infecções por riquetsias. As tetraciclina podem salvar vidas em infecções causadas por riquetsias, entre elas febre maculosa das Montanhas Rochosas, tifo epidêmico recrudescente (doença de Brill), tifo murino, tifo rural, riquetsiose variceliforme e febre Q. A melhora clínica costuma ser evidente 24 horas após o início da terapia. A doxiciclina é o fármaco de escolha para o tratamento de febre maculosa das Montanhas Rochosas suspeitada ou comprovada em adultos e em crianças, incluindo aquelas com menos de 9 anos, nas quais o risco de modificação da cor dos dentes permanentes é superado pela gravidade dessa infecção potencialmente fatal.

Antraz. Doxiciclina, 100 mg a cada 12 horas (2,2 mg/kg a cada 12 h para crianças com peso < 45 kg), é indicada para prevenção ou tratamento de antraz. Deve ser usada em combinação com

outro agente quando se estiver tratando uma infecção inalatória ou GI. A duração recomendada do tratamento é de 60 dias para o caso de exposições decorrentes de um ato de terrorismo.

Aplicação local. À exceção de sua aplicação local nos olhos, não se recomenda o uso tópico das tetraciclina. São utilizadas microesferas de liberação prolongada de minociclina para administração subgengival em odontologia.

Outras infecções. As tetraciclina em combinação com rifampicina ou estreptomicina são eficazes contra infecções agudas e crônicas causadas por *Brucella melitensis*, *Brucella suis* e *Brucella abortus*. Embora a estreptomicina seja preferível, as tetraciclina também são eficazes na tularemia. A actinomicose, embora mais responsiva à penicilina G, pode ser tratada com sucesso utilizando-se uma tetraciclina. A minociclina é uma alternativa para o tratamento de nocardiose, mas uma sulfonamida deve ser utilizada concomitantemente. Boubas e febre recidivante respondem favoravelmente às tetraciclina. As tetraciclina são úteis no tratamento agudo e na profilaxia de leptospirose (*Leptospira* spp.). *Borrelia* spp., incluindo *B. recurrentis* (febre recidivante) e *B. burgdorferi* (doença de Lyme), respondem à terapia com uma tetraciclina. As tetraciclina têm sido usadas para tratar patógenos micobacterianos atípicos sensíveis, entre eles *Mycobacterium marinum*.

EFEITOS ADVERSOS

GI. Todas as tetraciclina podem produzir irritação GI, mais comumente após administração oral. A tolerabilidade pode ser melhorada mediante a administração de tais fármacos com alimento, mas as tetraciclina não devem ser tomadas juntamente com laticínios ou antiácidos. As tetraciclina têm sido associadas à esofagite, úlceras esofágicas e pancreatite. *A colite pseudomembranosa causada por supercrescimento de Clostridium difficile é uma complicação potencialmente ameaçadora à vida.*

Fotossensibilidade. Demeclociclina, doxiciclina e outras tetraciclina e glicilciclina em menor extensão podem produzir reações de fotossensibilidade discretas a graves na pele de indivíduos tratados expostos à luz solar.

Toxicidade hepática. A toxicidade hepática desenvolveu-se em pacientes com insuficiência renal que recebiam 2 g ou mais do fármaco diariamente por via parenteral, mas tal efeito também pode ocorrer quando grandes quantidades são administradas por via oral. As gestantes são particularmente suscetíveis.

Toxicidade renal. As tetraciclina podem agravar a azotemia em pacientes com doença renal em razão de seus efeitos catabólicos. Doxiciclina, minociclina e tigeciclina exercem menos efeitos adversos renais do que outras tetraciclina. O diabetes insípido nefrogênico foi observado em alguns pacientes em tratamento com demeclociclina, e esse fenômeno foi explorado para o tratamento da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético ([Capítulo 25](#)). A síndrome de Fanconi foi observada em pacientes que ingeriram tetraciclina fora do prazo de validade e degradada, provavelmente resultantes de um efeito tóxico dos produtos em degradação nos túbulos renais proximais.

Efeitos sobre os dentes. As crianças em tratamento com uma tetraciclina ou glicilciclina podem desenvolver coloração acastanhada permanente dos dentes. A duração da terapia parece ser menos importante do que a quantidade total de antibiótico administrada. O risco desse efeito indesejado é mais alto quando uma tetraciclina é administrada a neonatos e lactentes antes da primeira dentição, porém poderá desenvolver-se caso o fármaco for administrado entre as

idades de 2 meses a 5 anos, quando os dentes estão sendo calcificados. O tratamento de gestantes com tetraciclina pode produzir descoloração nos dentes da criança.

Outros efeitos tóxicos e irritantes. As tetraciclina são depositadas no esqueleto durante a gestação e por toda a infância, e podem deprimir o crescimento ósseo em lactentes prematuros. Isso é prontamente reversível se o período de exposição ao fármaco for curto. A tromboflebite costuma ocorrer após administração intravenosa. Esse efeito irritante das tetraciclina foi usado terapêuticamente em pacientes com derrames pleurais malignos. A terapia prolongada com tetraciclina pode produzir leucocitose, linfócitos atípicos, granulação tóxica de granulócitos e púrpura trombocitopênica. As tetraciclina podem causar hipertensão intracraniana (pseudotumor cerebral) em lactentes jovens, mesmo quando administradas nas doses terapêuticas usuais. Os pacientes que recebem minociclina podem ser acometidos de toxicidade vestibular, que se manifesta por tonturas, ataxia náuseas e vômitos. Os sintomas ocorrem logo após a dose inicial e geralmente desaparecem em 24 a 48 horas após a suspensão do fármaco. Várias reações cutâneas raramente podem seguir-se ao uso de qualquer uma das tetraciclina. Entre as respostas alérgicas mais graves estão angioedema e anafilaxia; reações anafilactoides podem ocorrer mesmo após o uso oral desses agentes. Outras reações de hipersensibilidade são queimação dos olhos, quilose, glossite atrófica ou hipertrófica, prurido anal ou vulvar e vaginite. Febre de vários graus e eosinofilia podem ocorrer quando esses agentes são administrados. Asma também foi observada. A sensibilização cruzada entre várias tetraciclina é comum.

CLORANFENICOL

O cloranfenicol pode provocar discrasias sanguíneas graves e fatais; por esse motivo, é reservado hoje para o tratamento de infecções potencialmente fatais em pacientes que não podem receber fármacos alternativos mais seguros por causa de resistência ou alergias.

MECANISMO DE AÇÃO. O cloranfenicol inibe a síntese de proteínas nas bactérias e, em menor grau, nas células eucarióticas. O fármaco atua primariamente por meio de sua ligação reversível à subunidade ribossômica 50S (próximo ao local de ligação dos antibióticos macrolídeos e da clindamicina). O fármaco impede aparentemente a ligação da extremidade do aminoacil-tRNA contendo o aminoácido ao local aceptor na subunidade 50S do ribossomo. A interação entre a peptidiltransferase e seu substrato aminoácido não pode ocorrer, com consequente inibição da formação da ligação peptídica (Figura 55-2).

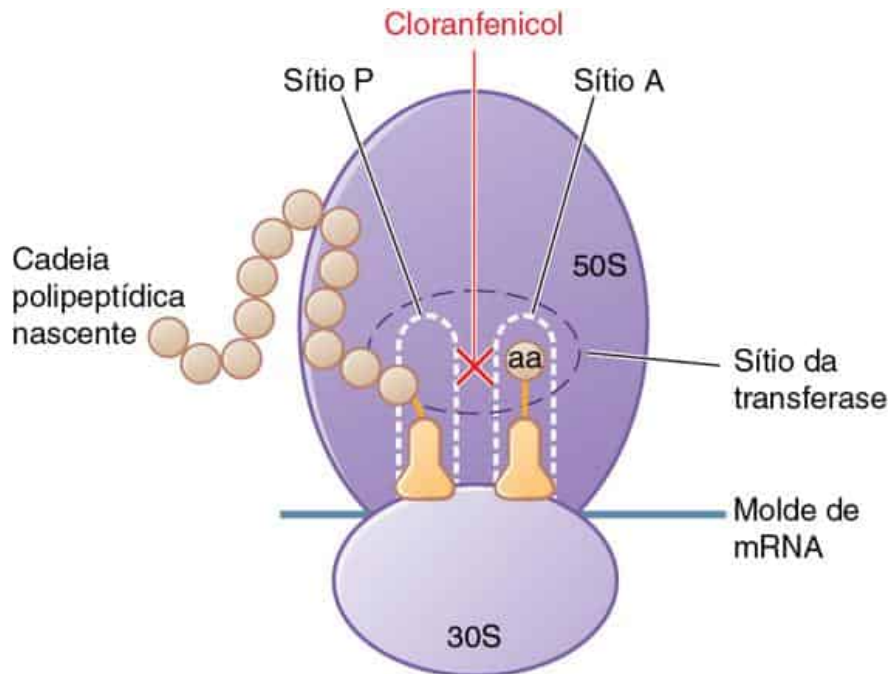


Figura 55-2 Inibição da síntese de proteínas bacterianas pelo cloranfenicol. O cloranfenicol liga-se à subunidade ribossômica 50S no sítio da peptidiltransferase e inibe a reação de transpeptidação. Ele se liga à subunidade 50S do ribossomo próximo ao sítio de ação da clindamicina e dos antibióticos macrolídeos. Esses agentes interferem na ligação do cloranfenicol e, portanto, podem intervir nas ações de cada um se forem administrados concomitantemente. Ver Figura 55-1 e sua legenda para informações adicionais.

O cloranfenicol também pode inibir a síntese de proteína mitocondrial nas células de mamíferos, talvez pelo fato de que os ribossomos mitocondriais se assemelham mais aos ribossomos bacterianos (ambos são 70S); as células eritropoiéticas mostram-se particularmente sensíveis.

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA. O cloranfenicol é bacteriostático contra a maioria das espécies, embora possa ser bactericida contra *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *S. pneumoniae*. Muitas bactérias gram-negativas e a maioria das bactérias anaeróbias são inibidas *in vitro*. Cepas de *S. aureus* tendem a ser menos suscetíveis. O cloranfenicol é ativo contra *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Rickettsia*. As *Enterobacteriaceae* são variavelmente sensíveis ao cloranfenicol. *P. aeruginosa* é resistente mesmo a concentrações muito elevadas de cloranfenicol. Cepas de *V. cholerae* têm permanecido amplamente sensíveis ao cloranfenicol. Cepas prevalentes de *Shigella* e *Salmonella* são resistentes a múltiplos fármacos, entre os quais o cloranfenicol.

RESISTÊNCIA AO CLORANFENICOL. A resistência ao cloranfenicol é habitualmente causada por uma acetiltransferase codificada por plasmídeos, que inativa o fármaco. A resistência também pode resultar de uma diminuição da permeabilidade de mutação dos ribossomos.

ADME. O cloranfenicol é absorvido rapidamente pelo trato GI. Para uso parenteral, o succinato sódico é um pró-fármaco que é hidrolisado por esterases a cloranfenicol *in vivo*. O succinato de cloranfenicol é rapidamente depurado do plasma pelos rins; esse fato pode reduzir sua

biodisponibilidade global, visto que até 30% da dose pode ser excretada antes da ocorrência de hidrólise. A função renal deficiente no recém-nascido e em outros estados de insuficiência renal resulta em aumento das concentrações plasmáticas de succinato de cloranfenicol. Foi observada uma redução da atividade da esterase no plasma de recém-nascidos e lactentes, prolongando o tempo necessário para atingir as concentrações máximas de cloranfenicol ativo (até 4 h) e estendendo o período durante o qual pode ocorrer a depuração renal.

O cloranfenicol distribui-se amplamente pelos líquidos corporais e atinge rapidamente concentrações terapêuticas no LCS. Na verdade, o fármaco pode acumular-se no cérebro. O cloranfenicol é encontrado na bile, no leite e no líquido placentário. Ocorre também no humor aquoso, após injeção subconjuntival. O metabolismo hepático a glicuronídeo inativo constitui a principal via de eliminação do cloranfenicol. Esse metabólito e o próprio cloranfenicol são excretados na urina após filtração e secreção. Os pacientes com cirrose hepática ou comprometimento da função hepática apresentam uma diminuição da depuração metabólica, devendo-se ajustar a dose do fármaco nesses indivíduos. A meia-vida do cloranfenicol correlaciona-se com as concentrações plasmáticas de bilirrubina. Aproximadamente, 50% do cloranfenicol ligam-se às proteínas plasmáticas; essa ligação encontra-se diminuída nos pacientes cirróticos e nos recém-nascidos. A meia-vida do fármaco não sofre alteração significativa pela insuficiência renal ou pela hemodiálise e, em geral, não há necessidade de ajuste da dose. Entretanto, se a dosagem de cloranfenicol for reduzida devido à presença de cirrose, sua depuração por hemodiálise pode ser significativa. Esse efeito pode ser minimizado administrando-se o fármaco no final da hemodiálise. A variabilidade significativa presente no metabolismo e na farmacocinética do cloranfenicol em recém-nascidos, lactentes e crianças exige a monitoração das concentrações plasmáticas.

USOS TERAPÊUTICOS E POSOLOGIA. *A terapia com cloranfenicol deve limitar-se à infecções para as quais o benefício do fármaco supera os riscos de toxicidade potencial. Quando se dispuser de outros agentes antimicrobianos igualmente eficazes e potencialmente menos tóxicos, eles devem ser utilizados em substituição ao cloranfenicol.*

Febre tifoide. As cefalosporinas de terceira geração e as quinolonas constituem os fármacos de escolha para o tratamento da febre tifoide. A dose de cloranfenicol para adultos no tratamento da febre tifoide é de 1 g a cada 6 horas durante quatro semanas.

Meningite bacteriana. O cloranfenicol continua sendo um fármaco alternativo para o tratamento da meningite causada por *H. influenzae*, *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* em pacientes com alergia grave aos β -lactâmicos e nos países em desenvolvimento. A dose diária total para crianças deve ser de 50 mg/kg de peso corporal, fracionada em quatro doses iguais, que são administradas por via intravenosa, a cada 6 horas.

Doenças Causadas por Riquetsias. Em geral, as tetraciclinas constituem os fármacos preferidos para o tratamento das riquetsioses. Todavia, nos pacientes alérgicos a esses fármacos, naqueles com redução da função renal, nas mulheres grávidas e nas crianças menores de 8 anos de idade, que necessitam de ciclos prolongados e repetidos de terapia, o cloranfenicol pode constituir o fármaco de escolha. A febre maculosa das Montanhas Rochosas, o tifo epidêmico, murino, rural e recrudescente e a febre Q respondem de modo satisfatório ao cloranfenicol. Para adultos e crianças com tais doenças, recomenda-se uma dosagem de 50 mg/kg/dia fracionada em

intervalos de 6 horas. A terapia deve ser continuada até que a condição geral tenha melhorado e o paciente permaneça sem febre por 24 a 48 horas.

EFEITOS ADVERSOS. O cloranfenicol inibe a síntese de proteínas da membrana mitocondrial interna, provavelmente por meio da inibição da peptidiltransferase ribossômica. Grande parte da toxicidade observada com esse fármaco pode ser atribuída a esses efeitos.

Reações de hipersensibilidade. Exantemas cutâneos maculares ou vesiculares podem ocorrer em consequência da hipersensibilidade ao cloranfenicol. A febre pode aparecer de forma simultânea, ou pode constituir a única manifestação. O angioedema representa uma complicação rara. Podem ocorrer reações de Jarisch-Herxheimer após a instituição da terapia com cloranfenicol para sífilis, brucelose e febre tifoide.

Toxicidade hematológica. O cloranfenicol afeta o sistema hematopoiético de duas maneiras: pelo efeito tóxico relacionado à dose, que se manifesta na forma de anemia, leucopenia ou trombocitopenia, e por meio de uma resposta idiossincrásica manifestada por anemia aplásica, levando, em muitos casos, à pancitopenia fatal. A pancitopenia ocorre mais comumente em indivíduos submetidos à terapia prolongada e particularmente naqueles expostos ao fármaco em mais de uma ocasião. Embora a incidência da reação seja baixa — aproximadamente 1 em 30.000 ou mais ciclos de terapia — a taxa de mortalidade apresenta-se elevada quando a aplasia da medula óssea é completa, e verifica-se uma incidência aumentada de leucemia aguda naqueles que se recuperam. A anemia aplásica responde por aproximadamente 70% dos casos de discrasia sanguínea causada pelo cloranfenicol; anemia hipoplásica, agranulocitose e trombocitopenia são responsáveis pelos casos restantes. O mecanismo proposto envolve a conversão do grupo nitro em um intermediário tóxico pelas bactérias intestinais.

O risco de anemia aplásica não contraindica o uso do cloranfenicol em situações nas quais ele pode salvar a vida do paciente. Entretanto, o fármaco nunca deve ser utilizado em situações indefinidas ou em doenças que podem ser tratadas com facilidade, segurança e eficácia com outros agentes antimicrobianos.

A supressão eritroide reversível e relacionada com a dose provavelmente reflete uma ação inibitória do cloranfenicol sobre a síntese de proteínas mitocondriais nos precursores eritroides, comprometendo, por sua vez, a incorporação do ferro ao heme. Verifica-se a ocorrência regular de supressão da medula óssea quando as concentrações plasmáticas atingem 25 µg/mL ou mais com o uso de grandes doses de cloranfenicol, durante o tratamento prolongado ou em ambas as situações. A supressão da medula óssea relacionada com a dose pode progredir para a aplasia fatal se o tratamento for mantido, entretanto, a maioria dos casos de aplasia da medula óssea desenvolve-se sem supressão medular prévia relacionada à dose.

Outros efeitos tóxicos e irritantes. A administração oral de cloranfenicol pode ser seguida de náuseas, vômitos, gosto desagradável, diarreia e irritação perineal. Visão embaçada e parestesias digitais raramente podem ocorrer. Os tecidos que apresentam uma taxa elevada de consumo de oxigênio (p. ex., coração, cérebro) podem ser particularmente suscetíveis aos efeitos do cloranfenicol sobre as enzimas mitocondriais.

Os recém-nascidos, particularmente quando prematuros, podem desenvolver uma doença grave, denominada *síndrome do bebê cinzento*, quando expostos a doses excessivas de cloranfenicol. Em geral, essa síndrome surge em 2 a 9 dias após o início do tratamento. Nas primeiras 24 horas, ocorrem vômitos, recusa em mamar, respiração irregular e rápida, distensão

abdominal, períodos de cianose e evacuação de fezes moles e de coloração esverdeada. Nas próximas 24 horas, os neonatos adquirem uma cor cinzenta e tornam-se flácidos e hipotérmicos. Foi relatada uma “síndrome cinzenta” semelhante em adultos que receberam acidentalmente uma superdosagem do fármaco. Ocorre morte em aproximadamente 40% dos pacientes em dois dias após o aparecimento dos sintomas. Em geral, aqueles que se recuperam não apresentam nenhuma sequela. Dois mecanismos são aparentemente responsáveis pela toxicidade do cloranfenicol nos recém-nascidos: (1) deficiência de desenvolvimento da glicuronil transferase, a enzima hepática que metaboliza o cloranfenicol; e (2) excreção renal inadequada do fármaco não conjugado. No início da síndrome clínica, as concentrações plasmáticas de cloranfenicol habitualmente ultrapassam 100 µg/mL, embora possam ser tão baixas quanto 75 µg/mL. As crianças com 2 semanas ou mais de idade devem receber uma dose diária de cloranfenicol não superior a 25 mg/kg de peso corporal; depois dessa idade, os lactentes a termo podem receber quantidades diárias de até 50 mg/kg.

Interações medicamentosas. O cloranfenicol inibe CYP hepáticas e, portanto, prolonga a meia-vida dos fármacos que são metabolizados por esse sistema. Ocorreram toxicidade grave e casos de morte devido ao não reconhecimento desses efeitos. A administração concomitante de fenobarbital ou rifampicina, que induzem poderosamente as CYP, encurta a meia-vida do antibiótico, podendo resultar em concentrações subterapêuticas do fármaco.

MACROLÍDEOS E CETOLÍDEOS

Os macrolídeos e os cetolídeos são eficazes para o tratamento de infecções do trato respiratório causadas por patógenos comuns da pneumonia adquiridos na comunidade. Todos, exceto a azitromicina, apresentam importantes interações farmacológicas por inibirem as CYPs hepáticas.

O Capítulo 55 do texto original inclui uma apresentação mais completa dos dados relativos à estrutura-atividade destes compostos. Os *antibióticos macrolídeos* contêm um anel de lactona de muitos membros (anéis de 14 membros para a eritromicina e a claritromicina e de 15 para a azitromicina), ao qual estão fixados um ou mais desoxiaçúcares. Essas modificações estruturais (p. ex., em *claritromicina* e *azitromicina*), melhoram a estabilidade em ácido e a penetração tecidual e ampliam o espectro de atividade. Os *cetolídeos* constituem-se em sistemas de anéis estruturalmente múltiplos semelhantes, porém com substituições distintas. A *telitromicina* é o único cetolídeo atualmente aprovado nos EUA. A telitromicina difere da eritromicina visto que um grupo 3-ceto substitui a α-L-cladinose do anel de 14 membros dos macrolídeos, e há um carbamato substituído em C₁₁-C₁₂. Essas modificações tornam os cetolídeos menos suscetíveis aos mecanismos de resistência mediados por metilase (*erm*) e por efluxo (*mef* ou *msr*). Os cetolídeos, portanto, são ativos contra muitas cepas gram-positivas resistentes aos macrolídeos.

MECANISMO DE AÇÃO. Os antibióticos macrolídeos são agentes bacteriostáticos, que inibem a síntese de proteínas por meio de sua ligação reversível às subunidades ribossômicas 50S de microrganismos sensíveis (Figura 55-3), no local de ligação do cloranfenicol ou muito próximo dele (Figura 55-2). A eritromicina não inibe a formação da ligação peptídica em si, mas inibe a etapa de translocação, em que uma molécula de peptidil-tRNA recém-sintetizada desloca-se do localceptor sobre o ribossomo para o local doador peptidil. Os cetolídeos e os macrolídeos têm o mesmo local-alvo ribossômico.

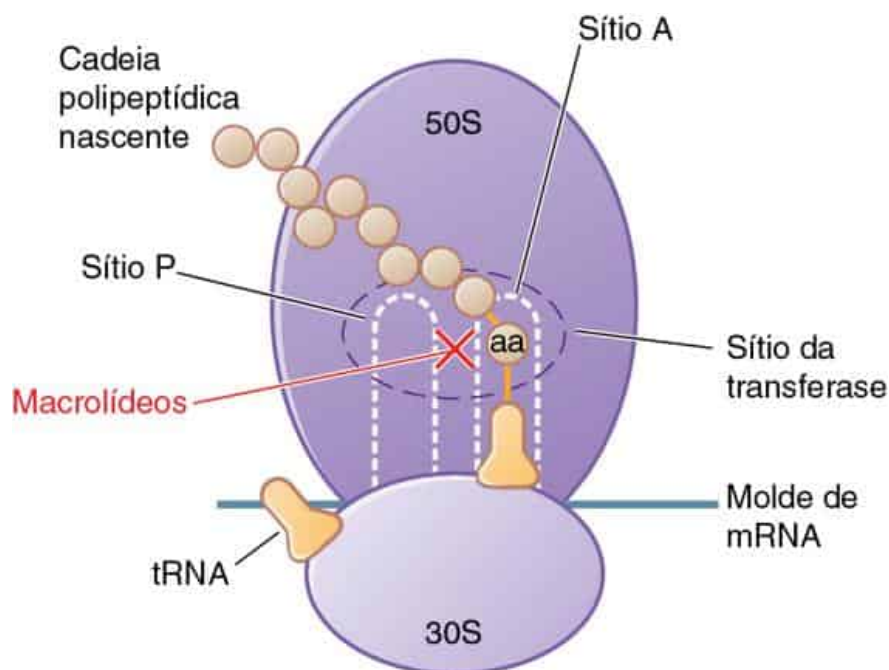


Figura 55-3 Inibição da síntese de proteínas bacterianas por eritromicina, claritromicina e azitromicina. Os antibióticos macrolídeos são agentes bacteriostáticos que inibem a síntese de proteína por sua ligação reversível às subunidades ribossômicas 50S de microrganismos sensíveis. A eritromicina parece inibir a etapa de translocação de modo que a cadeia peptídica nascente, que reside temporariamente no sítio A da reação da transferase, não consegue deslocar-se até o sítio P ou doador. Como alternativa, os macrolídeos podem ligar-se e produzir uma alteração de configuração que interrompe a síntese de proteína interferindo indiretamente na transpeptidação e na translocação. Para informações adicionais, ver Figura 55-1 e sua legenda.

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA. A eritromicina é habitualmente bacteriostática, mas em altas concentrações pode ser bactericida contra microrganismos muito sensíveis. O antibiótico exibe maior atividade *in vitro* contra cocos gram-positivos aeróbios e bacilos (Quadro 55-1). A resistência aos macrolídeos entre *S. pneumoniae* frequentemente coexiste com a resistência à penicilina. Os estafilococos não são confiavelmente sensíveis à eritromicina. As cepas de *S. aureus* resistentes aos macrolídeos exibem resistência cruzada potencial à clidamicina e à estreptogramina B (quinupristina). Os bacilos gram-positivos também são sensíveis à eritromicina, incluindo *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae* e *L. monocytogenes*.

A eritromicina é inativa contra a maioria dos bacilos gram-negativos entéricos aeróbios. Possui atividade moderada *in vitro* contra *H. influenzae* e *N. meningitidis*, e boa atividade contra a maioria das cepas de *N. gonorrhoeae*. Observa-se também uma atividade antibacteriana útil contra *Pasteurella multocida*, *Borrelia* spp. e *Bordetella pertussis*. A resistência é comum em *B. fragilis*. Em geral, os macrolídeos mostram-se ativos contra *C. jejuni*. A eritromicina é ativa contra *M. pneumoniae* e *L. pneumophila*. A maioria das cepas de *C. trachomatis* é inibida por eritromicina. Algumas micobactérias atípicas são sensíveis à eritromicina *in vitro*.

A claritromicina é ligeiramente mais potente do que a eritromicina contra cepas sensíveis de estreptococos e estafilococos e exibe atividade modesta contra *H. influenzae* e *N. gonorrhoeae*. A claritromicina e a azitromicina têm boa atividade contra *M. catarrhalis*, *Chlamydia* spp., *L. pneumophila*, *B. burgdorferi*, *M. pneumoniae* e *H. pylori*. A azitromicina e a claritromicina apresentam atividade aumentada contra *Mycobacterium avium-intracellulare*, bem como contra alguns protozoários (p. ex., *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* e *Plasmodium* spp.). A claritromicina tem boa atividade contra o *Mycobacterium leprae*. O espectro de atividade da telitromicina é semelhante ao da claritromicina e da azitromicina. A capacidade da telitromicina de opor-se a muitos mecanismos de resistência aos macrolídeos aumenta a sua atividade contra *S. pneumoniae* e *S. aureus* resistentes a macrolídeos.

RESISTÊNCIA A MACROLÍDEOS E CETOLÍDEOS. A resistência aos macrolídeos resulta habitualmente de um dos quatro mecanismos:

- Efluxo do fármaco por um mecanismo ativo de bomba;
- Proteção ribossômica pela produção induzível ou constitutiva de enzimas metilases, que modificam o alvo ribossômico e diminuem a ligação do fármaco;
- Hidrólise dos macrolídeos por esterases produzidas pelas Enterobacteriaceae;
- Mutações cromossômicas que alteram uma proteína ribossômica 50S (em *B. subtilis*, *Campylobacter* spp., micobactérias e cocos gram-positivos).

ADME

Absorção. A eritromicina base sofre absorção incompleta, porém adequada, na parte superior do intestino delgado. Como é inativada pelo ácido gástrico, a eritromicina é administrada em comprimidos de revestimento entérico, em cápsulas que contêm grânulos de revestimento entérico que se dissolvem no duodeno, ou na forma de éster. O alimento poderá retardar a absorção. Os ésteres de eritromicina base (p. ex., estearato, estolato e etilsuccinato) apresentam melhor estabilidade em ácido, e a sua absorção é menos alterada pela presença de alimento. Uma dose oral única de 250 mg de estolato de eritromicina produz concentrações séricas máximas de aproximadamente 1,5 µg/mL após 2 horas.

A claritromicina é rapidamente absorvida pelo trato GI após administração oral, porém o metabolismo de primeira passagem diminui sua biodisponibilidade para 50 a 55%. São obtidas concentrações máximas em aproximadamente 2 horas após a administração do fármaco. Ela pode ser administrada com ou sem alimento, porém a forma de liberação prolongada, tipicamente dada 1 vez/dia em uma dose de 1 g, deve ser administrada com alimento para melhorar sua biodisponibilidade. A azitromicina administrada por via oral sofre rápida absorção e distribui-se amplamente por todo o organismo, exceto no cérebro e no LCS. A azitromicina não deve ser administrada com alimento. Ela também pode ser administrada por via intravenosa, produzindo concentrações plasmáticas de 3 a 4 µg/mL após uma infusão de 500 mg durante 1 hora. A telitromicina é formulada como um comprimido de 400 mg para administração oral. Não há forma parenteral. É bem absorvida com aproximadamente 60% de biodisponibilidade. As concentrações plasmáticas máximas são obtidas em 30 minutos a 4 horas.

Distribuição. A eritromicina difunde-se rapidamente nos líquidos intracelulares, e verifica-se uma atividade antibacteriana em praticamente todos os locais, exceto no cérebro e no LCS. As concentrações no exsudato da orelha média atingem apenas 50% das concentrações séricas e,

portanto, podem ser inadequadas para o tratamento da otite média causada por *H. influenzae*. A ligação da eritromicina-base às proteínas é de aproximadamente 70 a 80% e até maior para o estolato. A eritromicina atravessa a placenta, e as concentrações do fármaco no plasma fetal correspondem a cerca de 5 a 20% dos níveis presentes na circulação materna. As concentrações no leite materno são de 50% em relação aos níveis séricos.

A claritromicina e seu metabólito ativo, a 14-hidroxiclaritromicina, distribuem-se amplamente pelo organismo, incluindo a orelha média e alcançam concentrações intracelulares elevadas. As propriedades farmacocinéticas singulares da azitromicina incluem sua extensa distribuição tecidual e as concentrações elevadas do fármaco no interior das células (incluindo fagócitos), resultando em concentrações muito mais elevadas nos tecidos ou nas secreções em comparação com as concentrações séricas determinadas simultaneamente. A telitromicina penetra bem na maioria dos tecidos, excedendo as concentrações plasmáticas em aproximadamente 2 a 10 vezes ou mais. A telitromicina concentra-se em macrófagos e leucócitos, onde concentrações de 40 µg/mL (500 vezes a concentração plasmática simultânea) são mantidas 24 horas após administração.

Eliminação. Apenas 2 a 5% da eritromicina administrada por via oral é excretada em sua forma ativa na urina; esse valor varia de 12 a 15% após infusão intravenosa. O antibiótico concentra-se no fígado e é excretado na bile. A meia-vida de eliminação sérica da eritromicina é de aproximadamente 1,6 horas. Embora a meia-vida possa ser prolongada em pacientes com anúria, rotineiramente não se recomenda a redução da dose nos pacientes com insuficiência renal. O fármaco não é removido significativamente por diálise peritoneal nem por hemodiálise.

A claritromicina é metabolizada no fígado em vários metabólitos; o metabólito ativo 14-hidroxi é o mais importante. As principais vias metabólicas consistem em *N*-desmetilação oxidativa e hidroxilação na posição 14. As meias-vidas de eliminação são de 3 a 7 horas para a claritromicina e de 5 a 9 horas para a 14-hidroxiclaritromicina. O metabolismo é saturável, resultando em farmacocinética não linear e meias-vidas mais longas após a administração de doses mais altas. A quantidade de claritromicina excretada de modo inalterado na urina varia de 20 a 40%, dependendo da dose administrada e da formulação (comprimido *versus* suspensão oral). Ocorre excreção de mais 10 a 15% de uma dose na urina na forma de 14-hidroxiclaritromicina. Não há necessidade de ajuste da dose, a não ser que a depuração da creatinina seja inferior a 30 mL/minuto.

A azitromicina sofre algum metabolismo hepático em metabólitos inativos, porém sua excreção biliar constitui a principal via de eliminação. Apenas 12% do fármaco são excretados em sua forma inalterada na urina. A meia-vida de eliminação, que é de 40 a 68 horas, é prolongada devido a sequestro e ligação teciduais extensos. Com uma meia-vida de 9,8 horas, a telitromicina pode ser administrada 1 vez/dia. O fármaco é depurado principalmente por metabolismo hepático, 50% por CYP3A4 e 50% por metabolismo não dependente de CYP. Nenhum ajuste da dose é necessário para insuficiência hepática ou insuficiência renal discreta a moderada.

USOS TERAPÊUTICOS E POSOLOGIA. A dose oral habitual de eritromicina (eritromicina base) para adultos varia de 1 a 2 g/dia, em quantidades igualmente fracionadas e administradas a intervalos também iguais, habitualmente a cada 6 horas. A eritromicina em doses diárias de até 8 g por via oral, administradas durante três meses, tem sido bem tolerada. Se possível, não se deve ingerir alimento concomitantemente com as formulações de eritromicina base ou de

estearato, porém essa precaução não é necessária com a administração de estolato de eritromicina. A dose oral de eritromicina para crianças é de 30 a 50 mg/kg/dia, fracionada em quatro doses; essa dose pode ser duplicada na presença de infecções graves. Não se recomenda a administração intramuscular, devido à dor no local de injeção. A administração intravenosa é geralmente reservada para a terapia das infecções graves, como a legionelose. A dose habitual é de 0,5 a 1 g a cada 6 horas; foi administrada 1 g de gluceptato de eritromicina (não disponível nos EUA) por via intravenosa, a cada 6 horas, durante um período de até quatro semanas, sem qualquer efeito adverso, exceto a ocorrência de tromboflebite no local da injeção. O lactobionato de eritromicina está disponível para injeção intravenosa. A combinação de eritromicina e sulfisoxazol parece exercer atividade bacteriana sinérgica; encontra-se disponível como uma suspensão usada principalmente para tratamento de otite média em crianças.

A claritromicina é habitualmente administrada 2 vezes/dia, em uma dose de 250 mg para crianças maiores de 12 anos e adultos com infecção leve a moderada. Indica-se a administração de doses mais altas (p. ex., 500 mg, 2 vezes/dia) para infecções mais graves, como a pneumonia, ou quando é causada por microrganismos mais resistentes, como o *H. influenzae*. A formulação de liberação prolongada de 500 mg é administrada em dois comprimidos, 1 vez/dia. A claritromicina (500 mg) é também preparada com lansoprazol (30 mg) e amoxicilina (1 g) como esquema de combinação, administrado 2 vezes/dia durante 10 ou 14 dias para erradicar *H. pylori*.

A azitromicina deve ser administrada 1 hora antes ou 2 horas após as refeições, quando utilizada por via oral. Para a terapia ambulatorial da pneumonia adquirida na comunidade, da faringite ou de infecções da pele e das estruturas cutâneas, administra-se uma dose de ataque de 500 mg no primeiro dia, seguida de 250 mg/dia, nos dias 2 até 5. O tratamento ou a profilaxia da infecção causada por *M. avium-intracellulare* em pacientes com Aids exige doses mais altas: 600 mg/dia em combinação com um ou mais agentes para tratamento, ou 1.200 mg 1 vez/semana para prevenção primária. A azitromicina mostra-se útil no tratamento das doenças sexualmente transmitidas, particularmente durante a gravidez, quando as tetraciclina são contraindicadas. O tratamento da uretrite não gonocócica não complicada supostamente causada por *C. trachomatis* consiste em uma dose única de 1 g de azitromicina. Essa dose também é eficaz para tratamento do cancroide. A azitromicina (1 g/semana, durante três semanas) constitui um esquema alternativo para o tratamento do granuloma inguinal ou do linfogranuloma venéreo. Nas crianças, a dose recomendada de suspensão oral de azitromicina para tratamento da otite média aguda e pneumonia é de 10 mg/kg no primeiro dia (máximo de 500 mg) e 5 mg/kg (máximo de 250 mg/dia) nos dias 2 até 5. Uma única dose de 30 mg/kg é aprovada como alternativa para otite média. A dose utilizada para a amigdalite ou a faringite é de 12 mg/kg/dia, até um total de 500 mg durante cinco dias.

Infecções do trato respiratório. Os macrolídeos e cetolídeos são fármacos apropriados para o tratamento de diversas infecções do trato respiratório. A azitromicina e a claritromicina são escolhas adequadas para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade de natureza discreta a moderada entre pacientes ambulatoriais. Em pacientes hospitalizados, um macrolídeo é comumente adicionado a uma cefalosporina para cobertura de patógenos respiratórios atípicos. Macrolídeos, fluoroquinolonas e tetraciclina constituem fármacos de escolha para tratamento de pneumonia causada por *C. pneumoniae* ou *M. pneumoniae*. A eritromicina foi considerada o fármaco de escolha para tratamento da pneumonia causada por *L. pneumophila*, *L. micdadei* ou outras espécies de *Legionella*. Em razão de sua excelente atividade *in vitro*,

concentração tecidual superior, facilidade de administração em dose única diária e melhor tolerabilidade em comparação com a eritromicina, a azitromicina (ou uma fluoroquinolona) suplantou a eritromicina como agente de primeira linha no tratamento da legionelose. A dose recomendada é de 500 mg/dia, por via intravenosa ou oral, com duração total de 10 a 14 dias. Os macrolídeos também são agentes alternativos apropriados para o tratamento de exacerbações agudas de bronquite crônica, otite média aguda, faringite estreptocócica aguda e sinusite bacteriana aguda. A azitromicina ou a claritromicina é geralmente preferida em relação à eritromicina para tais indicações em razão de seu espectro mais amplo e tolerabilidade superior.

A telitromicina é eficaz no tratamento de pneumonia adquirida da comunidade, exacerbações agudas de bronquite crônica e sinusite bacteriana aguda, apresentando uma potencial vantagem sobre os macrolídeos em regiões onde cepas resistentes a macrolídeos são comuns. Em decorrência de diversos casos de hepatotoxicidade grave atribuída à telitromicina, a aprovação do fármaco por parte do FDA é limitada à pneumonia adquirida da comunidade; *a telitromicina deve ser usada apenas em circunstâncias nas quais ela proporciona uma vantagem substancial sobre terapias menos tóxicas.*

Infecções cutâneas e de tecidos moles. Os macrolídeos constituem alternativas para o tratamento de erisipela e celulite em pacientes com alergia intensa à penicilina. A eritromicina tem sido um agente alternativo para o tratamento de infecções cutâneas e de tecidos moles relativamente mais brandas causadas por *S. aureus* sensível à penicilina ou resistente à penicilina. Entretanto, muitas cepas de *S. aureus* são resistentes a macrolídeos.

Infecções por clamídia. As infecções causadas por clamídias podem ser tratadas de modo eficaz com qualquer um dos macrolídeos. Recomenda-se uma dose única de 1 g de azitromicina para pacientes com infecções uretrais, endocervicais, retais ou epididimárias não complicadas, devido à facilidade de adesão do paciente ao tratamento. Durante a gravidez, recomenda-se o uso de eritromicina base, 500 mg, 4 vezes/dia, durante sete dias, como terapia de primeira linha para as infecções urogenitais causadas por clamídias. A azitromicina, em uma dose única de 1 g por via oral, constitui uma alternativa apropriada. Prefere-se a eritromicina-base no tratamento da pneumonia do lactente e da oftalmia neonatal por clamídias (50 mg/kg/dia, em quatro doses fracionadas durante 10-14 dias). A azitromicina, 1 g/semana, durante três semanas, pode ser eficaz no tratamento do linfogranuloma venéreo.

Difteria. A eritromicina, 250 mg, 4 vezes/dia, durante sete dias, é muito eficaz no tratamento das infecções agudas ou na erradicação do estado de portador. Os outros macrolídeos não foram aprovados pelo FDA para essa indicação. A presença de um antibiótico não altera a evolução de uma infecção aguda pelo bacilo da difteria nem o risco de complicações. Indica-se a administração de antitoxina no tratamento da infecção aguda.

Coqueluche. A eritromicina constitui o fármaco de escolha para o tratamento de indivíduos com doença causada por *B. pertussis* e para a profilaxia de todos os membros da casa e contatos íntimos após exposição. Um esquema de sete dias de estolato de eritromicina (40 mg/kg/dia; dose máxima: 1 g/dia; não disponível nos EUA) é eficaz. A claritromicina e a azitromicina também são eficazes. Se for administrada no início da evolução da coqueluche, a eritromicina pode diminuir a duração da doença; por outro lado, tem pouca influência sobre ela, uma vez alcançado o estágio paroxístico. Devem-se efetuar culturas de amostras da nasofaringe de

pacientes com coqueluche que não melhoram com a eritromicina, devido ao relato de casos de resistência.

Infecções por *Campylobacter*. As fluoroquinolonas substituíram, em grande parte, o uso da eritromicina no tratamento dessa doença em adultos. Ela continua sendo útil no tratamento da gastroenterite por *Campylobacter* em crianças.

Infecção por *Helicobacter pylori*. Claritromicina, 500 mg, em combinação com omeprazol, 20 mg, e amoxicilina, 1 g, cada uma administrada 2 vezes/dia durante 10 a 14 dias, são eficazes no tratamento da doença ulcerosa péptica causada por *H. pylori*.

Infecções por micobactérias. A claritromicina ou a azitromicina é recomendada como terapia de primeira linha para profilaxia e tratamento da infecção disseminada causada por *M. avium-intracellulare* em pacientes com Aids, bem como no tratamento da doença pulmonar naqueles não infectados pelo HIV. Recomenda-se o uso da azitromicina (1,2 g, 1 vez/semana) ou da claritromicina (500 mg, 2 vezes/dia) para prevenção primária em pacientes com Aids com contagem de células CD4 superiores a 50 por mm³. Não se deve utilizar a monoterapia no tratamento da doença ativa nem na prevenção secundária nesses pacientes. Um esquema de combinação eficaz consiste em claritromicina (500 mg, 2 vezes/dia) mais etambutol (15 mg/kg, 1 vez/dia), com ou sem rifabutina. A claritromicina também tem sido utilizada com minociclina para o tratamento da infecção por *Mycobacterium leprae* na hanseníase lepromatosa.

Usos profiláticos. A penicilina constitui o fármaco de escolha na profilaxia das recidivas da febre reumática para indivíduos alérgicos à penicilina. Claritromicina ou azitromicina (ou clindamicina) são recomendadas como alternativas para a prevenção de endocardite bacteriana em pacientes submetidos a procedimentos dentários que possuem alto risco de endocardite.

EFEITOS ADVERSOS

Hepatotoxicidade. A hepatite colestática constitui o efeito adverso mais notável. É causada primariamente pelo estolato de eritromicina e raramente pelo etilsuccinato ou pelo estearato. A doença surge após 10 a 20 dias de tratamento e caracteriza-se, a princípio, por náuseas, vômitos e cólicas abdominais. Esses sintomas são logo seguidos por icterícia, que pode ser acompanhada de febre, leucocitose, eosinofilia e elevação das transaminases no plasma. Em geral, esses achados desaparecem dentro de poucos dias após a interrupção da terapia medicamentosa. A hepatotoxicidade também foi observada com claritromicina e azitromicina, embora em frequência menor do que com eritromicina. A telitromicina pode induzir hepatotoxicidade grave e deverá apenas ser usada em circunstâncias nas quais ela representa uma vantagem evidente sobre os agentes alternativos.

Toxicidade GI. A administração oral de eritromicina, particularmente em grandes doses, com frequência é acompanhada de desconforto epigástrico, que pode ser muito intenso. A administração intravenosa de eritromicina pode causar sintomas semelhantes. A eritromicina estimula a motilidade GI ao atuar sobre os receptores de motilina ([Capítulo 46](#)). Os sintomas GI, que estão relacionados com a dose, ocorrem mais comumente em crianças e em adultos jovens; podem ser reduzidos ao prolongar o tempo de infusão em 1 hora ou mediante pré-tratamento com glicopirrolato. A infusão intravenosa de doses de 1 g, mesmo quando dissolvidas em grande volume, é frequentemente seguida de tromboflebite. Esse problema pode ser minimizado ao reduzir a velocidade de infusão. Claritromicina, azitromicina e telitromicina

também podem causar desconforto GI, mas quase sempre em menor grau que o observado com a eritromicina.

Toxicidade cardíaca. Foi relatado que a eritromicina, a claritromicina e a telitromicina provocam arritmias cardíacas, incluindo prolongamento do QT com taquicardia ventricular. A maioria dos pacientes tinha fatores de risco subjacentes ou estavam recebendo antiarrítmicos ou outros agentes que prolongam o QTc.

Outros efeitos tóxicos e irritantes. Entre as reações alérgicas observadas estão febre, eosinofilia e erupções cutâneas, que desaparecem logo após a interrupção da terapia. O comprometimento auditivo transitório a partir do tratamento com eritromicina foi observado. Foram relatadas perturbações visuais decorrentes da diminuição da acomodação após tratamento com telitromicina. Essa é contraindicada em pacientes com miastenia grave por causa da exacerbação dos sintomas neurológicos. A perda da consciência tem sido associada ao uso da telitromicina.

Interações medicamentosas. A eritromicina, a claritromicina e a telitromicina inibem a CYP3A4 e estão associadas a interações medicamentosas clinicamente significativas. A eritromicina e a claritromicina potencializam os efeitos da carbamazepina, dos corticosteroides, da ciclosporina, da digoxina, dos alcaloides do esporão-do-centeio, da teofilina, do triazolam, do valproato e da varfarina, provavelmente ao interferir no metabolismo desses fármacos mediado por CYP (Capítulo 6). A telitromicina é tanto um substrato quanto um inibidor forte da CYP3A4. A administração simultânea de rifampicina, um potente indutor de CYP, reduz as concentrações séricas de telitromicina em 80%. Os inibidores da CYP3A4 (p. ex., itraconazol) aumentam as concentrações máximas de telitromicina. A azitromicina e a diritromicina parecem estar isentas dessas interações medicamentosas; entretanto, deve-se ter cautela.

LINCOSAMIDAS (CLINDAMICINA)

A clindamicina é um congênera da lincomicina. A clindamicina é usada principalmente no tratamento de infecções anaeróbias.

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA. Em geral, a atividade *in vitro* da clindamicina é semelhante à da eritromicina contra cepas sensíveis de pneumococos, *S. pyogenes* e estreptococos *viridans* (Quadro 55-1). Cepas de *S. aureus* sensíveis à meticilina em geral são sensíveis à clindamicina, mas cepas MRSA e estafilococos coagulase-negativos frequentemente são resistentes. A clindamicina é mais ativa do que a eritromicina ou a claritromicina contra bactérias anaeróbias, especialmente *B. fragilis*. Das espécies de clostrídeos, exceto *C. perfringens*, 10 a 20% são resistentes. Resistência à clindamicina em *Bacteroides* spp. é cada vez mais encontrada. Essencialmente todos os bacilos gram-negativos aeróbios são resistentes. Clindamicina mais primaquina e clindamicina mais pirimetamina são esquemas de segunda linha para pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci* e encefalite causada por *T. gondii*, respectivamente.

MECANISMO DE AÇÃO; RESISTÊNCIA. A clindamicina liga-se exclusivamente à subunidade 50S dos ribossomos bacterianos e suprime a síntese de proteínas. Embora a clindamicina, a eritromicina e o cloranfenicol não sejam estruturalmente relacionados, todos os três atuam em locais em estreita proximidade (Figuras 55-2 e 55-3), e a ligação de um desses antibióticos ao ribossomo pode inibir a interação dos outros. A resistência aos macrolídeos, devido à metilação

dos ribossomos por enzimas codificadas por *erm*, também pode produzir resistência a clindamicina. Como ela não é um indutor da metilase, só ocorre resistência cruzada se a enzima for produzida constitutivamente. A clindamicina não é um substrato das bombas de efluxo de macrolídeos; por conseguinte, as cepas que são resistentes aos macrolídeos por meio desse mecanismo são sensíveis à clindamicina.

ADME. A clindamicina sofre absorção quase completa após administração oral. As Cp máximas de 2 a 3 µg/mL são alcançadas 1 hora após a ingestão de 150 mg. A presença de alimento no estômago não diminui significativamente a absorção do fármaco. A meia-vida do antibiótico é de aproximadamente 3 horas. O palmitato de clindamicina, uma preparação oral para uso pediátrico, é um pró-fármaco inativo, que é rapidamente hidrolisado *in vivo*. O éster fosfato de clindamicina, que é administrado por via parenteral, também é rapidamente hidrolisado *in vivo* ao composto original ativo.

A clindamicina distribui-se amplamente em muitos líquidos e tecidos, incluindo o osso, porém não no LCS, mesmo quando as meninges estão inflamadas. É possível obter concentrações suficientes para tratar a toxoplasmose cerebral. Ocorre ligação de 90% ou mais da clindamicina às proteínas plasmáticas. A clindamicina acumula-se nos leucócitos polimorfonucleares, nos macrófagos alveolares e nos abscessos.

Apenas aproximadamente 10% da clindamicina administrada é excretada de modo inalterado na urina, e são encontradas pequenas quantidades nas fezes. Entretanto, a atividade antimicrobiana persiste nas fezes durante 5 dias ou mais após interrupção da terapia parenteral e o crescimento de microrganismos sensíveis à clindamicina poderá permanecer suprimido por até duas semanas.

USOS TERAPÊUTICOS E POSOLOGIA. A dose oral de clindamicina (cloridrato de clindamicina para adultos é de 150 a 300 mg, a cada 6 horas; para tratamento das infecções graves, é de 300-600 mg, a cada 6 horas. As crianças devem receber 8 a 12 mg/kg/dia de cloridrato de palmitato de clindamicina, em três ou quatro doses fracionadas, ou 13 a 25 mg/kg/dia para tratamento das infecções graves. Todavia, as crianças com peso de 10 kg ou menos devem receber meia colher de chá de cloridrato de palmitato de clindamicina (37,5 mg) como dose mínima, a cada 8 horas. Para as infecções graves, a administração intravenosa ou intramuscular é recomendada nas doses de 1.200 a 2.400 mg diários, divididos em três ou quatro doses iguais para adultos. As crianças devem receber 15 a 40 mg/kg/dia, em três ou quatro doses fracionadas; na presença de infecções graves, recomenda-se uma dose diária mínima de 300 mg, independentemente do peso corporal.

A clindamicina é o fármaco de escolha para o tratamento de abscesso pulmonar e infecções do espaço pleural. A clindamicina (600 mg IV a cada 8 h, ou 300-400 mg VO a cada 6 h no caso de doenças menos graves) em combinação com primaquina (15 mg de base uma vez ao dia) é útil no tratamento dos casos brandos a moderados de pneumonia por *P. jiroveci*. A clindamicina constitui um agente alternativo para o tratamento de infecções cutâneas e de tecidos moles, especialmente em pacientes com alergias causadas por β-lactâmicos. Entretanto, *a elevada incidência de diarreia e a ocorrência de colite pseudomembranosa limitam o uso desse fármaco para infecções em que ela representa uma evidente vantagem terapêutica.*

A clindamicina (600-1.200 IV a cada 6 h) em combinação com pirimetamina (uma dose de ataque de 200 mg, seguida de 75 mg VO, diariamente) e leucovorina (ácido folínico, 10

mg/dia) é eficaz no tratamento agudo da encefalite causada por *T. gondii* em pacientes com Aids. A clindamicina também está disponível na forma de solução tópica, gel ou loção e como creme vaginal. Mostra-se topicamente eficaz (ou por via oral) no tratamento da acne vulgar e da vaginose bacteriana.

EFEITOS ADVERSOS

Efeitos GI. A incidência relatada de diarreia associada ao uso da clindamicina varia de 2 a 20%. Diversos pacientes desenvolveram colite pseudomembranosa causada pela toxina do microrganismo *C. difficile*. Essa colite caracteriza-se por diarreia aquosa, febre e contagem de leucócitos periféricos elevada. *Essa síndrome pode ser fatal.* A interrupção do fármaco, combinada com a administração de metronidazol ou vancomicina por via oral, é habitualmente curativa, todavia, recidivas ocorrem. Os agentes que inibem o peristaltismo (p. ex., opioides) podem prolongar ou agravar essa condição.

Outros efeitos tóxicos e irritantes. Em aproximadamente 10% dos indivíduos tratados com clindamicina, ocorrem exantemas cutâneos que podem ser mais comuns em pacientes com infecção pelo HIV. Outras reações incomuns, incluem eritema multiforme exsudativo (síndrome de Stevens-Johnson), elevação reversível dos níveis de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, granulocitopenia, trombocitopenia e reações anafiláticas. A administração intravenosa pode ser seguida de tromboflebite local. A clindamicina pode inibir a transmissão neuromuscular e pode potencializar o efeito de um agente bloqueador neuromuscular administrado concomitantemente.

ESTREPTOGRAMINAS (QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA)

A quinupristina/dalfopristina é uma combinação de quinupristina, uma estreptogramina B, com dalfopristina, uma estreptogramina A, em uma proporção de 30:70. Esses compostos são derivados semissintéticos de pristinamicinas de ocorrência natural, produzidas por *Streptomyces pristinaespiralis*. A quinupristina e a dalfopristina são derivados mais solúveis da pristinamicina IA e da pristinamicina IIA, respectivamente, e, por conseguinte, são apropriadas para administração intravenosa.

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA. A quinupristina/dalfopristina mostra-se ativa contra cocos gram-positivos e organismos responsáveis pela pneumonia atípica (*M. pneumoniae*, *Legionella* spp. e *C. pneumoniae*), porém é inativa contra organismos gram-negativos. A combinação é bactericida contra estreptococos e muitas cepas de estafilococos, porém bacteriostática contra *E. faecium*.

MECANISMO DE AÇÃO. A quinupristina e a dalfopristina são inibidores da síntese de proteínas que se ligam à subunidade 50S do ribossomo. A quinupristina liga-se ao mesmo local dos macrolídeos e exerce efeito semelhante, com inibição do alongamento da cadeia polipeptídica e terminação precoce da síntese de proteínas. A dalfopristina liga-se a um local próximo, resultando em uma alteração da configuração no ribossomo 50S, aumentando sinergicamente a ligação da quinupristina a seu local-alvo. A dalfopristina interfere diretamente na formação da

cadeia polipeptídica. O resultado final da ligação cooperativa e sinérgica dessas duas moléculas ao ribossomo consiste em atividade bactericida.

RESISTÊNCIA ÀS ESTREPTOGRAMINAS. A resistência à quinupristina é mediada por genes que codificam uma metilase ribossômica que impede a ligação do fármaco a seu alvo, ou genes que codificam lactonases que inativam as estreptograminas do tipo B. A resistência à dalfopristina é mediada por *genes* que codificam acetiltransferases que inativam as estreptograminas do tipo A, ou por genes estafilocócicos, que codificam proteínas de efluxo de ligação do ATP, que bombeiam as estreptograminas do tipo A para fora da célula. Esses determinantes de resistência localizam-se em plasmídeos. A resistência à quinupristina/dalfopristina está sempre associada a um gene de resistência para as estreptograminas do tipo A. Os genes que codificam a metilase podem fazer com que a combinação seja bacteriostática em vez de bactericida, tornando-a ineficaz em determinadas infecções nas quais é necessária uma atividade bactericida (p. ex., endocardite).

ADME. A combinação quinupristina/dalfopristina é administrada por infusão intravenosa durante pelo menos 1 hora. É incompatível com soro fisiológico e heparina e deve ser dissolvida em soro glicosado a 5%. A meia-vida é de 0,85 horas para a quinupristina e de 0,7 horas para a dalfopristina. O volume de distribuição é de 0,87 L/kg para a quinupristina e de 0,71 L/kg para a dalfopristina. O metabolismo hepático por conjugação constitui o principal meio de depuração de ambos os compostos, com eliminação de 80% de uma dose administrada por excreção biliar. A eliminação renal é responsável pela maior parte do restante do composto ativo. Não há necessidade de ajuste da dose na presença de insuficiência renal. A farmacocinética não é significativamente alterada por diálise peritoneal nem por hemodiálise. A insuficiência hepática eleva a área sob a curva (ASC) de concentração plasmática do componente ativo e seus metabólitos em aproximadamente 180% para quinupristina e 50% para a dalfopristina.

USOS TERAPÊUTICOS E POSOLOGIA. A combinação de quinupristina/dalfopristina foi aprovada nos EUA para o tratamento de infecções causadas por cepas de *E. faecium* resistentes à vancomicina (dose de 7,5 mg/kg a cada 8-12 h) e de infecções complicadas da pele e das estruturas cutâneas causadas por cepas de *S. aureus* ou *S. pyogenes* sensíveis à meticilina. Na Europa, foi aprovada também para o tratamento da pneumonia hospitalar e de infecções causadas por cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA). A quinupristina/dalfopristina deve ser reservada para o tratamento de infecções graves causadas por microrganismos gram-positivos resistentes a múltiplos fármacos, como *E. faecium* resistente à vancomicina.

EFEITOS ADVERSOS. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em eventos relacionados com a infusão, como dor e flebite no local e artralgias e mialgias. A flebite e a dor podem ser minimizadas pela infusão do fármaco por meio de um cateter venoso central. As artralgias e as mialgias, que mais provavelmente representam um problema em pacientes com insuficiência hepática e que podem ser decorrentes do acúmulo de metabólitos, são controladas ao reduzir a frequência da infusão a cada 12 horas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. A combinação quinupristina/dalfopristina inibe a CYP3A4. A administração concomitante de outros substratos da CYP3A4 com quinupristina/dalfopristina pode aumentar a pressão arterial e/ou resultar em toxicidade significativa. Recomenda-se muita

cautela, bem como a monitoração para fármacos cuja janela terapêutica tóxica é estreita ou para aqueles que prolongam o intervalo QTc.

OXAZOLIDINONAS (LINEZOLIDA)

A linezolida é um agente antimicrobiano sintético da classe das oxazolidinonas.

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA. A linezolida é ativa contra organismos gram-positivos, incluindo estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos gram-positivos anaeróbios e bastonetes gram-positivos, como *Corynebacterium* spp. e *Listeria monocytogenes* (Quadro 55-1). Tem pouca atividade contra a maioria das bactérias gram-negativas aeróbias ou anaeróbias. É bacteriostática contra enterococos e estafilococos e bactericida contra estreptococos. *Mycobacterium tuberculosis* é moderadamente sensível, com CIM de 2 µg/mL.

MECANISMO DE AÇÃO E RESISTÊNCIA ÀS OXAZOLIDINONAS. A linezolida inibe a síntese de proteínas por meio de sua ligação ao local P da subunidade 50S do ribossomo, impedindo a formação do maior complexo fMet-tRNA-ribossômico, que dá início à síntese de proteínas. Por causa de seu mecanismo singular de ação, a linezolida é ativa contra cepas que são resistentes a vários outros agentes, incluindo cepas de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina; cepas de estafilococos resistentes à meticilina, com resistência intermediária à vancomicina e resistentes à vancomicina; e cepas de enterococos resistentes à vancomicina. A resistência nos enterococos e estafilococos decorre de mutações puntiformes do rRNA de 23S. Devido à presença de múltiplas cópias de genes de rRNA de 23S em bactérias, a resistência geralmente exige mutações em duas ou mais cópias.

ADME. A linezolida é bem absorvida após administração oral e pode ser administrada com ou sem alimento. A dose para preparações orais e intravenosas é igual. A meia-vida é de aproximadamente 4 a 6 horas. Ocorre ligação de 30% da linezolida às proteínas, e a sua distribuição é ampla pelos tecidos bem perfundidos. A linezolida é metabolizada por oxidação não enzimática aos derivados ácido aminoetoxiacético e hidroxietil glicina. Aproximadamente, 80% de uma dose de linezolida aparecem na urina, 30% na forma do composto ativo e 50% na forma dos dois principais produtos de oxidação. Dez por cento da dose administrada aparece como produto de oxidação nas fezes. Não se recomenda nenhum ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal. A linezolida e seus produtos de degradação são eliminados por diálise; por conseguinte, o fármaco deve ser administrado após hemodiálise.

USOS TERAPÊUTICOS E POSOLOGIA. Linezolida (600 mg, 2 vezes/dia) apresentou taxas de cura clínica e microbiológica na faixa de 85 a 90% no tratamento de uma variedade de infecções causadas por *E. faecium* resistente à vancomicina. A linezolida foi aprovada pelo FDA para o tratamento da pele e infecções das estruturas cutâneas (complicadas e não complicadas) causadas por estreptococos e *S. aureus* suscetíveis à meticilina e MRSA. Um regime com uma dose de 400 mg, 2 vezes/dia, é recomendado apenas para tratamentos de infecções da pele e de estruturas cutâneas não complicadas. As taxas de cura com linezolida (~ 60%) foram semelhantes àsquelas obtidas com a vancomicina no tratamento da pneumonia hospitalar causada por *S. aureus* tanto resistente quanto sensível à meticilina. A linezolida também pode constituir uma alternativa eficaz para pacientes com infecções causadas por MRSA refratárias à terapia com vancomicina ou cujos microrganismos isolados tiveram diminuição da

sensibilidade à vancomicina. A linezolida também está aprovada para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade causada por cepas de *S. pneumoniae* suscetíveis à penicilina.

A linezolida deve ser reservada como agente alternativo para o tratamento de infecções causadas por cepas resistentes a múltiplos fármacos. Não deve ser utilizada quando houver outros agentes provavelmente eficazes. O uso indiscriminado e o emprego excessivo do fármaco irão acelerar a seleção de cepas resistentes, levando à perda desse mais novo valioso agente.

EFEITOS ADVERSOS. Em pacientes tratados com linezolida, foi relatada a ocorrência de mielossupressão, incluindo anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia. As contagens de plaquetas devem ser monitoradas em indivíduos com risco de sangramento, com trombocitopenia preexistente ou distúrbios intrínsecos ou adquiridos da função plaquetária, bem como em pacientes que recebem ciclos de terapia por mais de duas semanas de duração. O fármaco parece ser bem tolerado, geralmente com efeitos adversos mínimos (p. ex., queixas GI, cefaleia, exantema). Os pacientes que receberam tratamento prolongado (p. ex., mais de 8 semanas) com linezolida desenvolveram neuropatia periférica, neurite óptica e acidose láctica. A linezolida não deve ser usada normalmente em terapia prolongada se houver agentes alternativos.

Interações medicamentosas. A linezolida é um inibidor fraco e inespecífico da monoaminoxidase. Os indivíduos que recebem terapia concomitante com um agente adrenérgico ou serotoninérgico (incluindo inibidores seletivos de recaptação da serotonina [ISRSs]) ou que consomem mais de 100 mg/dia de tiramina podem desenvolver a síndrome da serotonina (palpitações, cefaleia ou crise hipertensiva). Se possível, é melhor que se evite a administração concomitante desses agentes. Entretanto, em pacientes que recebem ISRSs e necessitam de terapia aguda com linezolida por períodos curtos (10-14 dias), a administração simultânea com monitoramento cuidadoso é razoável porque os ISRSs precisam ser suspensos gradualmente para evitar a síndrome de descontinuação. A linezolida não é substrato nem inibidor de CYP.

AMINOCICLITÓIS (ESPECTINOMICINA)

A espectinomicina é indicada apenas para o tratamento de infecções gonocócicas, quando um β -lactâmico ou fluoroquinolona não puder ser administrado.

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA, MECANISMO DE AÇÃO E RESISTÊNCIA À ESPECTINOMICINA. A espectinomicina inibe seletivamente a síntese de proteínas nas bactérias gram-negativas ligando-se à subunidade 30S do ribossomo. Sua ação assemelha-se à dos aminoglicosídeos; todavia, não é bactericida e não provoca leitura incorreta do RNA-mensageiro. A resistência bacteriana pode ser mediada por mutações no RNA ribossômico 16S ou por modificação do fármaco pela adeniltransferase.

ADME. A espectinomicina é rapidamente absorvida após injeção intramuscular. O fármaco não se liga significativamente às proteínas plasmáticas, e a dose administrada é recuperada na urina dentro de 48 horas.

USOS TERAPÊUTICOS E POSOLOGIA. A espectinomicina é ativa contra várias espécies de bactérias gram-negativas, porém é inferior a outros fármacos aos quais tais microrganismos são suscetíveis. Seu único uso terapêutico é no tratamento da gonorreia causada por cepas resistentes aos fármacos de primeira linha (ceftriaxona, cefixima) ou se houver contraindicações a esses fármacos. A espectinomicina é recomendada em pacientes que são intolerantes ou alérgicos a antibióticos β -lactâmicos. O fármaco não está atualmente disponível nos EUA. A dose recomendada para homens e mulheres é uma única injeção intramuscular profunda de 2 g. A espectinomicina não exerce efeito sobre a sífilis em incubação ou estabelecida e não é ativa contra *Chlamydia* spp. Também é menos eficaz em infecções faríngeas.

EFEITOS ADVERSOS. Foi observada a ocorrência de dor local, urticária, calafrios, febre, tontura, náuseas e insônia. A injeção pode ser dolorosa.

POLIMIXINAS

As polimixinas constituem um grupo de antibióticos elaborados por cepas de *Bacillus polymyxa*. A colistina (polimixina E) é produzida pelo *Bacillus colistinus*. A polimixina B consiste em uma mistura de polimixinas B₁ e B₂. Esses fármacos, que são detergentes catiônicos, são peptídeos básicos simples, com massa molecular de aproximadamente 1.000 Da.

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA, MECANISMO DE AÇÃO E RESISTÊNCIA ÀS POLIMIXINAS. As atividades antimicrobianas da polimixina B e da colistina são semelhantes e limitam-se às bactérias gram-negativas. As polimixinas são agentes anfipáticos tensoativos. Interação fortemente com os fosfolipídeos e desorganizam a estrutura das membranas celulares. A permeabilidade da membrana bacteriana modifica-se imediatamente em contato com o fármaco. A sensibilidade à polimixina B está aparentemente relacionada com o conteúdo de fosfolipídeo do complexo parede celular-membrana. A polimixina B liga-se à porção lipídica A da endotoxina (o lipopolissacarídeo da membrana externa das bactérias gram-negativas) e inativa essa molécula. A parede celular de certas bactérias resistentes pode impedir o acesso do fármaco à membrana celular. Embora a resistência às polimixinas entre espécies normalmente sensíveis seja rara, o surgimento de resistência durante o tratamento foi documentado.

ADME. Nem a polimixina B nem a colistina são absorvidas quando administradas por via oral, sendo pouco absorvidas pelas mucosas e pela superfície de grandes queimaduras. São depuradas pelo rim, e é necessário efetuar uma modificação da dose em pacientes com comprometimento da função renal.

USOS TERAPÊUTICOS

Usos tópicos. O sulfato de polimixina B está disponível para uso oftálmico,ótico e tópico em combinação com uma variedade de outros compostos. A colistina está disponível em gotas óticas. Infecções da pele, das mucosas dos olhos e da orelha causadas por microrganismos sensíveis à polimixina B respondem à aplicação local do antibiótico em solução ou pomada. A otite externa, frequentemente causada por *Pseudomonas*, pode ser curada pelo uso tópico do fármaco. A *P. aeruginosa* é uma causa comum de infecção de úlceras da córnea; aplicação local ou injeção subconjuntival de polimixina B quase sempre é curativa.

Usos sistêmicos. A colistina está disponível como sulfato de colistina para uso oral e como colistimetato sódico para administração parenteral. Em decorrência do aparecimento de microrganismos gram-negativos resistentes a diversos fármacos (especialmente *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* e *Klebsiella* spp.), houve um ressurgimento no uso sistêmico de polimixinas, apesar de sua toxicidade quando administrada por essa via. Como a posologia desses agentes varia de acordo com o fármaco (polimixina B ou colistina), com a preparação comercial em particular e com o grau de disfunção renal do paciente, é recomendada uma consulta a um especialista antes de seu uso.

Efeitos adversos. Como as polimixinas são nefrotóxicas quando administradas sistemicamente, esses fármacos raramente são usados, exceto à nível tópico. A polimixina B aplicada à pele intacta ou desnuda ou às mucosas não provoca reações sistêmicas, devido à ausência quase completa de absorção do fármaco nesses locais. A hipersensibilização é rara com a aplicação tópica. As reações neurológicas incluem fraqueza muscular, apneia, parestesias, vertigem e fala arrastada.

GLICOPEPTÍDEOS (VANCOMICINA E TEICOPLANINA)

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico tricíclico produzido por *Streptococcus orientalis*. A teicoplanina é uma mistura de glicopeptídeos relacionados disponível como antibiótico na Europa. Possui similaridade com a vancomicina quanto a estrutura química, mecanismo de ação, espectro de atividade e via de eliminação (i.e., principalmente renal).

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA. A vancomicina possui atividade contra um amplo espectro de bactérias gram-positivas (Quadro 55-1). Praticamente todas as espécies de bacilos gram-negativos e micobactérias são resistentes à vancomicina. A teicoplanina é ativa contra estafilococos sensíveis e resistentes à meticilina (MRSA). Algumas cepas de estafilococos, coagulase-positivas e coagulase-negativas, bem como enterococos e outros microrganismos que são intrinsecamente resistentes à vancomicina (p. ex., *Lactobacillus* spp. e *Leuconostoc* spp.), são resistentes à teicoplanina.

MECANISMO DE AÇÃO. A vancomicina e a teicoplanina inibem a síntese da parede celular de bactérias sensíveis por meio de sua ligação de alta afinidade à extremidade terminal D-alanil-D-alanina de unidades precursoras da parede celular (Figura 55-4). Em razão de seu grande tamanho molecular, são incapazes de penetrar na membrana externa de bactérias gram-negativas.

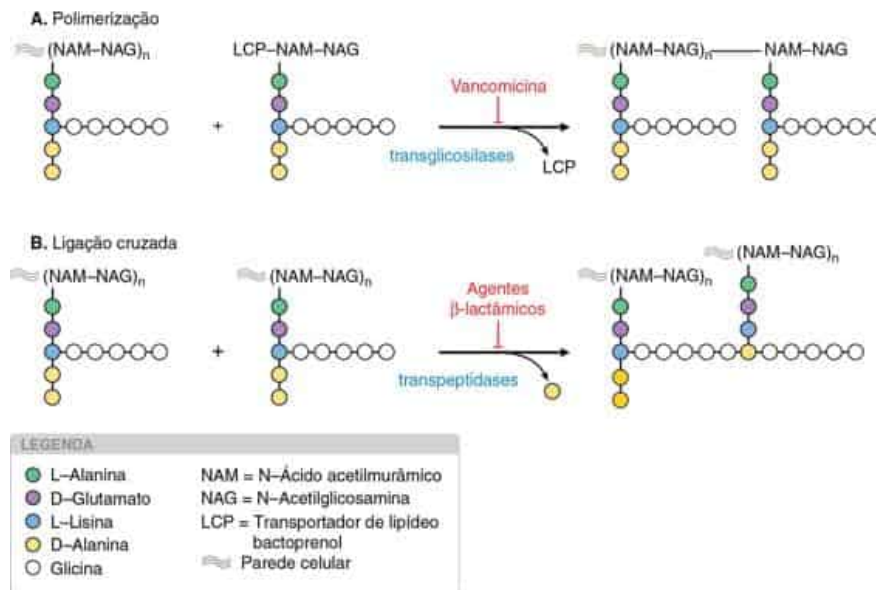


Figura 55-4 Inibição da síntese da parede celular bacteriana: vancomicina e agentes β -lactâmicos. A vancomicina inibe a polimerização ou a reação da transglicosilase (A) por ligação à extremidade terminal da D-alanil-D-alanina da unidade precursora da parede celular unida a seu transportador lipídico e por bloqueio da ligação ao polímero glicopeptídico (indicado pela letra subscrita n). Esses polímeros peptidoglicanos (NAM-NAG_n) estão localizados no interior da parede celular. A resistência do tipo Van A decorre da expressão de enzimas que modificam precursores da parede celular mediante substituição de uma D-alanina por uma D-alanina terminal, reduzindo a afinidade de ligação da vancomicina em 1.000 vezes. Antibióticos β -lactâmicos inibem a ligação cruzada ou a reação da transpeptidase (B) que une cadeias de polímeros glicopeptídicos por formação de uma ponte cruzada com o peptídeo-tronco (as cinco glicinas nesse exemplo) de uma cadeia, deslocando a D-alanina terminal de uma cadeia adjacente. Ver também a Figura 53-2.

RESISTÊNCIA A GLICOPEPTÍDEOS. As cepas de enterococos resistentes a glicopeptídeos, principalmente *E. faecium*, surgiram como importantes patógenos nosocomiais em hospitais nos EUA. Os determinantes da resistência à vancomicina localizam-se em um transposon que é rapidamente transferível entre enterococos e, potencialmente, outras bactérias gram-positivas. Tipicamente, essas cepas são resistentes a múltiplos antibióticos, incluindo estreptomicina, gentamicina e ampicilina. A resistência à estreptomicina e à gentamicina causa preocupação especial, visto que a combinação de um aminoglicosídeo com um inibidor da síntese da parede celular constitui o único esquema bactericida confiável para o tratamento da endocardite enterocócica.

A resistência dos enterococos a glicopeptídeos resulta de uma alteração do alvo D-alanil-D-alanina em D-alanil-D-lactato ou D-alanil-D-serina, que se liga precariamente a glicopeptídeos. São necessárias várias enzimas dentro do grupo gênico *van* para que ocorra alteração desse alvo. O fenótipo *Van A* confere resistência induzível à teicoplanina e à vancomicina em *E. faecium* e *E. faecalis*. O fenótipo *Van B*, que tende a produzir um nível mais baixo de resistência, também foi identificado em *E. faecium* e *E. faecalis*. O caráter é induzível pela vancomicina, mas não pela teicoplanina e, conseqüentemente, muitas cepas permanecem

sensíveis à teicoplanina. O fenótipo *Van C*, que tem menos importância clínica e está menos caracterizado, confere resistência apenas à vancomicina.

O *S. aureus* e estafilococos coagulase-negativos podem expressar uma sensibilidade reduzida ou “intermediária” à vancomicina (CIM de 4-8 µg/mL) ou resistência de alto nível (CIM de 16 µg/mL). A resistência intermediária está associada a (e pode ser precedida por) um fenótipo heterogêneo, em que uma proporção de células na população (1 em 10⁵ a 1 em 10⁶) crescerá na presença de concentrações de vancomicina superior a 4 µg/mL. Ciclos anteriores de tratamento e níveis baixos de vancomicina podem predispor os pacientes à infecção e ao insucesso no tratamento em caso de cepas de resistência intermediária à vancomicina. Essas cepas costumam ser resistentes à meticilina e a múltiplos outros antibióticos; seu surgimento constitui uma preocupação principal, visto que até pouco tempo a vancomicina foi o único antibiótico a que estafilococos eram confiavelmente sensíveis. Cepas de *S. aureus* com alto nível de resistência à vancomicina (CIM de 32 µg/mL) possuem um plasmídeo conjugativo, em que o transposon *Van A* está integrado como consequência de uma transferência gênica horizontal entre espécies de *E. faecalis* para uma cepa MRSA. Esses isolados têm sido variavelmente sensíveis à teicoplanina e a lipoglicopeptídeos sob investigação.

ADME. A vancomicina é pouco absorvida após administração oral. O fármaco deve ser administrado por via intravenosa, e nunca por via intramuscular. Aproximadamente, 30% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas. A vancomicina aparece em vários líquidos corporais, incluindo o LCS, quando as meninges estão inflamadas (7-30%), a bile e os líquidos pleural, pericárdico, sinovial e ascítico. Aproximadamente, 90% de uma dose injetada de vancomicina são excretadas por filtração glomerular; sua meia-vida de eliminação sérica é de aproximadamente 6 horas. O fármaco acumula-se se houver comprometimento da função renal, e deve-se efetuar um ajuste da dose nessas circunstâncias. O fármaco pode ser rapidamente depurado do plasma com hemodiálise. A teicoplanina pode ser administrada tanto por via intramuscular quanto intravenosa. Uma dose intravenosa de 1 g em adultos produz concentrações plasmáticas de 15 a 30 µg/mL uma hora após uma infusão de 1 a 2 horas. A teicoplanina se encontra amplamente ligada às proteínas plasmáticas (90-95%) e tem uma meia-vida de eliminação sérica extremamente longa (até 100 h).

USOS TERAPÊUTICOS E POSOLOGIA. A vancomicina e a teicoplanina têm sido usadas para tratar uma ampla variedade de infecções, entre as quais osteomielite e endocardite, causadas por estafilococos, estreptococos e enterococos resistentes e sensíveis à meticilina. A teicoplanina não está liberada para uso nos EUA.

O hidrocloreto de vancomicina (VANCOCIN, outros) é comercializado para uso *intravenoso* na forma de pó estéril para solução. Deve ser diluído e infundido durante um período de pelo menos 60 minutos para evitar a ocorrência de reações adversas relacionadas à infusão; a dose recomendada para adultos é de 30 a 45 mg/kg/dia, em 2 a 3 doses fracionadas. As recomendações atuais consistem em monitorar as concentrações séricas totais (dentro de 30 min que precedem uma dose) em estado de equilíbrio dinâmico, tipicamente antes da quarta dose de um determinado esquema posológico. Uma concentração-alvo sérica total mínima de 10 µg/mL é recomendada. Para pacientes com infecções mais graves (como endocardite, osteomielite, meningite, pneumonia por MRSA), níveis totais de 15 a 20 µg/mL são recomendados. As doses pediátricas são as seguintes: para os recém-nascidos durante a primeira semana de vida, 15 mg/kg no início, sendo essa dose seguida de 10 mg/kg a cada 12 horas; para lactentes de 8 a 30

dias de idade, uma dose de 15 mg/kg seguida de 10 mg/kg, a cada 8 horas; e, para lactentes e crianças de mais idade (> 30 dias), 10 a 15 mg/kg, a cada 6 horas. É necessário modificar a dose em pacientes com comprometimento da função renal. Em pacientes funcionalmente anéfricos e naqueles submetidos à diálise com membranas de fluxo intermediário, a administração de 1 g (~ 15 mg/kg) a cada 5 a 7 dias tipicamente proporciona níveis séricos adequados. Em pacientes submetidos à diálise de alta eficiência ou de alto fluxo intermitente, são necessárias doses de manutenção administradas após cada sessão de diálise. Recomenda-se que os níveis sanguíneos sejam monitorados para decidir os ajustes a serem feitos.

Infecções cutâneas, de tecidos moles e osteoarticulares. A vancomicina é usada no tratamento de infecções cutâneas, de tecidos moles e osteoarticulares, em que microrganismos gram-positivos, incluindo MRSA, são os patógenos causadores.

Infecções do trato respiratório. A vancomicina é empregada no tratamento de pneumonia quando há suspeita de MRSA. Como a penetração da vancomicina no tecido pulmonar é relativamente baixa, uma dose agressiva geralmente é recomendada.

Infecções do SNC. A vancomicina constitui um componente essencial no tratamento empírico inicial de meningite bacteriana adquirida na comunidade em locais onde a existência de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina é comum. A penetração da vancomicina por meio das meninges inflamadas é modesta e inadequada; portanto, uma dose agressiva costuma justificar-se. A vancomicina também é usada para tratar meningite hospitalar, em geral causada por estafilococos.

Endocardite e infecções por cateter vascular. A vancomicina constitui uma terapia-padrão para endocardite estafilocócica quando o isolado é resistente à meticilina ou quando o paciente tem alergia grave à penicilina. A vancomicina é uma alternativa eficaz para o tratamento de endocardite causada por estreptococos do grupo *viridans* em pacientes alérgicos à penicilina. Em combinação com um aminoglicosídeo, pode ser usada para endocardite enterocócica em pacientes com alergia séria à penicilina ou em caso de isolados resistentes à penicilina.

Outras infecções. A vancomicina pode ser administrada por via oral a pacientes com colite pseudomembranosa causada por *C. difficile*. A dose para adultos é de 125 a 250 mg a cada 6 horas; a dose diária total para crianças é de 40 mg/kg, administrada em três ou quatro doses fracionadas. A dose-padrão de teicoplanina em adultos é de 3 a 6 mg/kg/dia, com possíveis doses mais elevadas para tratamento de infecções estafilocócicas graves. A administração de uma única dose diária é possível por causa da meia-vida de eliminação sérica prolongada. As doses de teicoplanina devem ser ajustadas em pacientes com insuficiência renal. No caso de pacientes funcionalmente anéfricos, a administração de uma única dose semanal foi apropriada, mas as concentrações séricas do fármaco devem ser monitoradas para determinar se a faixa terapêutica foi mantida.

EFEITOS ADVERSOS. Entre as reações de hipersensibilidade produzidas pela vancomicina e pela teicoplanina estão exantemas cutâneos maculares e anafilaxia. Flebite e dor no local de injeção intravenosa são relativamente incomuns. Calafrios, exantema e febre podem ocorrer. A infusão intravenosa rápida de vancomicina pode causar reações exantemáticas e urticariformes, rubor taquicardia e hipotensão. O rubor extremo que pode ocorrer não representa uma reação alérgica, mas sim um efeito direto da vancomicina sobre os mastócitos, que os induz a liberar histamina. Esta reação geralmente não é observada com teicoplanina. Comprometimento auditivo,

algumas vezes permanente, está associado a concentrações excessivamente elevadas desses fármacos no plasma (60-100 µg/mL de vancomicina). A nefrotoxicidade tornou-se menos comum com as formulações modernas em doses-padrão. A posologia e o monitoramento cuidadosos do uso de vancomicina são necessários para equilibrar os riscos e os benefícios. Deve-se ter cautela quando fármacos ototóxicos ou nefrotóxicos, como aminoglicosídeos, são administrados simultaneamente com vancomicina.

LIPOPEPTÍDEOS (DAPTOMICINA)

A daptomicina, um antibiótico lipopeptídico cíclico derivado do *Streptomyces roseosporus*, foi retomada em resposta à necessidade crescente de antibióticos bactericidas eficazes contra as bactérias gram-positivas resistentes à vancomicina.

Atividade antimicrobiana. A daptomicina é um antibiótico bactericida seletivamente ativo contra bactérias gram-positivas aeróbias, facultativas e anaeróbias (Quadro 55-1). A daptomicina pode ser ativa contra cepas resistentes à vancomicina, embora as CIMs tendam a ser mais altas para esses microrganismos do que para as cepas sensíveis à vancomicina.

Mecanismos de ação e resistência à daptomicina. A daptomicina liga-se às membranas bacterianas, levando à sua despolarização, perda do potencial de membrana e morte celular. Possui atividade bactericida que depende da concentração. Foi relatado surgimento de resistência à daptomicina no decorrer de terapia. Os mecanismos de resistência à daptomicina não foram caracterizados completamente.

ADME. A daptomicina é pouco absorvida por via oral e só deve ser administrada por via intravenosa. A toxicidade direta para o músculo impede a sua injeção intramuscular. A meia-vida sérica é de 8 a 9 horas nos indivíduos normais, permitindo a administração de uma dose única ao dia. Aproximadamente, 80% da dose administrada é recuperada na urina; uma pequena quantidade é excretada nas fezes. Embora penetre adequadamente no pulmão, o fármaco é inativado pelo surfactante pulmonar. Se a depuração da creatinina for inferior a 30 mL/minuto, a administração da dose deverá ser feita apenas a cada 48 horas. Para pacientes submetidos à hemodiálise, a dose deve ser administrada imediatamente após a diálise. A daptomicina não afeta as CYPs e não há interações importantes entre fármacos. Recomenda-se cautela quando se administrar daptomicina juntamente com aminoglicosídeos ou estatinas, por causa dos possíveis riscos de nefrotoxicidade e miopatia, respectivamente.

Usos terapêutico e posologia. A daptomicina está indicada para o tratamento de infecções complicadas da pele e de tecidos moles (na dose de 4 mg/kg/dia) e bacteriemia complicada e endocardite localizada no lado direito (na dose de 6 mg/kg/dia). Sua eficácia é comparável à da vancomicina.

Efeitos adversos. Podem ocorrer elevações da creatinocinase; isso não exige a interrupção do fármaco, a não ser que haja achados de miopatia inexplicada. Foi relatada a ocorrência rara de rabdomiólise.

BACITRACINA

A bacitracina é um antibiótico produzido pela cepa Tracy-I de *B. subtilis*. As bacitracinas são um grupo de antibióticos polipeptídicos. Múltiplos componentes têm sido demonstrados nos

produtos comerciais; o principal constituinte é a bacitracina A.

Atividade antimicrobiana. A bacitracina inibe a síntese da parede celular bacteriana; diversos cocos e bacilos gram-positivos, *Neisseria*, *H. influenzae* e *Treponema pallidum* são sensíveis a 0,1 unidade/mL ou menos do fármaco. O *Actinomyces* e o *Fusobacterium* são inibidos por concentrações de 0,5 a 5 unidades/mL. As Enterobacteriaceae, o *Pseudomonas*, as espécies de *Candida* e *Nocardia* são resistentes ao fármaco. Uma unidade do antibiótico é equivalente à 26 µg do padrão USP.

Usos terapêuticos e posologia. O seu uso atual limita-se à aplicação tópica. A bacitracina está disponível em pomadas oftálmicas e dermatológicas; o antibiótico também encontra-se disponível na forma de pó (BACI-Rx) para os compostos extemporâneos de soluções tópicas. Dispõe-se de diversas preparações tópicas de bacitracina, às quais são adicionadas neomicina ou polimixina. Para as infecções abertas, como o eczema infectado e as úlceras dérmicas infectadas, a aplicação tópica do antibiótico pode auxiliar na erradicação das bactérias sensíveis. A bacitracina raramente provoca hipersensibilidade. A conjuntivite supurativa e a úlcera de córnea infectada respondem de modo satisfatório à sua aplicação tópica, quando essas infecções são causadas por bactérias sensíveis. A bacitracina tem sido utilizada com sucesso limitado na erradicação do estado de portador nasal de estafilococos. A bacitracina oral tem sido utilizada com algum sucesso no tratamento da diarreia associada a antibióticos causada por *C. difficile*.

Efeitos adversos. O uso parenteral desse antibiótico resulta em grave nefrotoxicidade.

MUPIROCINA

Atividade antimicrobiana, mecanismo de ação e resistência. A mupirocina é utilizada apenas na forma tópica. O fármaco é bactericida contra inúmeras bactérias gram-positivas e determinadas bactérias gram-negativas. Possui boa atividade contra *S. pyogenes* e contra cepas de *S. aureus* tanto sensíveis quanto resistentes (MSRA) à meticilina. A mupirocina inibe a síntese de proteínas bacterianas por meio de sua ligação reversível à isoleucil RNA de transferência sintetase, inibindo-a. Não existe nenhuma resistência cruzada com outras classes de antibióticos. A resistência de alto nível é mediada por um plasmídeo, que codifica uma sintase de tRNA de “transposição” que se liga fracamente à mupirocina.

ADME. A absorção sistêmica por meio da pele intacta ou de lesões cutâneas é mínima. Qualquer mupirocina que possa ser absorvida é rapidamente metabolizada a ácido mônico inativo.

Usos terapêuticos e posologia. A mupirocina está disponível na forma de creme a 2% e pomada a 2% para uso dermatológico, bem como na forma de pomada a 2% para uso intranasal. As preparações dermatológicas estão indicadas para o tratamento de lesões cutâneas traumáticas e do impetigo secundariamente infectado por *S. aureus* ou *S. pyogenes*. A pomada de aplicação nasal foi aprovada para erradicação do estado de portador nasal de *S. aureus*. O consenso indica que os pacientes que podem beneficiar-se da profilaxia com mupirocina são aqueles com colonização nasal comprovada por *S. aureus* e fatores de risco para infecções distantes, ou história de infecções da pele ou dos tecidos moles.

Efeitos adversos. A mupirocina pode causar irritação e sensibilização no local de aplicação. O contato com os olhos provoca irritação, cuja resolução pode levar vários dias. O polietilenoglicol presente na pomada pode ser absorvido pela pele lesada. Deve-se evitar a

aplicação da pomada em grandes áreas de superfície em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, a fim de impedir o acúmulo do polietilenoglicol.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12ª edição.

Capítulo 56

Quimioterapia da tuberculose, complexo *Mycobacterium avium* e hanseníase

As micobactérias causam tuberculose (TB) e hanseníase. Embora o fardo da hanseníase tenha diminuído, a TB é ainda o agente infeccioso que mais causa morte em humanos. A infecção pelo *Mycobacterium avium-intracellulare* (ou complexo *Mycobacterium avium* [MAC]) continua difícil de ser tratada, principalmente devido a três barreiras naturais:

- **Parede celular** — Mais de 60% da parede celular são lipídeos, principalmente ácidos micólicos compostos por ácidos graxos com duas ramificações 73-hidroxi com cadeias feitas de 76 a 90 átomos de carbono. Este escudo impede que diversos compostos farmacológicos cheguem à membrana celular bacteriana ou ao citossol.
- **Bombas de efluxo** — Essas proteínas de transporte bombeiam para fora agentes químicos potencialmente prejudiciais do citoplasma bacteriano de volta ao espaço extracelular, impedindo o acúmulo de concentrações eficazes do fármaco na célula. Essas proteínas de transporte são responsáveis pela resistência nativa das micobactérias aos vários antibióticos-padrão. Como um exemplo, as permeases do cassete de ligação ao ATP (ABC) compreendem uma extensão de 2,5% do genoma do *Mycobacterium tuberculosis*.
- **Localização no hospedeiro** — Alguns bacilos se escondem no interior das células do paciente, envolvendo-se dessa forma com uma barreira físico-química extra que deverá ser atravessada pelos agentes antimicrobianos para que eles sejam eficazes.

As micobactérias são definidas pela sua taxa de crescimento sobre o ágar como de crescimento *rápido* e *lento* (Quadro 56-1). Os organismos

de crescimento lento tendem a ser suscetíveis aos antibióticos especificamente desenvolvidos para as micobactérias; os de crescimento rápido tendem a ser também suscetíveis aos antibióticos usados contra muitas outras bactérias.

QUADRO 56-1

Micobactérias patogênicas de crescimento rápido e lento (classificação de Runyon)

CRESCIMENTO LENTO
Runyon I: fotocromógenos <i>Mycobacterium kansasii</i> , <i>Mycobacterium marinum</i>
Runyon II: escotocromógenos <i>Mycobacterium scrofulaceum</i> , <i>Mycobacterium szulgai</i> , <i>Mycobacterium gordonae</i>
Runyon III: não cromógenos Complexo <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium haemophilum</i> , <i>Mycobacterium xenopi</i>
CRESCIMENTO RÁPIDO
Runyon IV: Complexo do <i>Mycobacterium fortuitum</i> , grupo do <i>Mycobacterium smegmatis</i>

Os organismos de crescimento lento tendem a ser suscetíveis a antibióticos especificamente desenvolvidos contra *Mycobacterium*; os de crescimento rápido tendem a ser suscetíveis a antibióticos também usados contra diversas outras bactérias.

Os mecanismos de ação dos fármacos antimicobacterianos estão resumidos na Figura 56-1. Os mecanismos micobacterianos de resistência a esses fármacos estão resumidos na Figura 56-2. Os parâmetros farmacocinéticos dos agentes antimicobacterianos são apresentados nos Quadros 56-2 e 56-3.

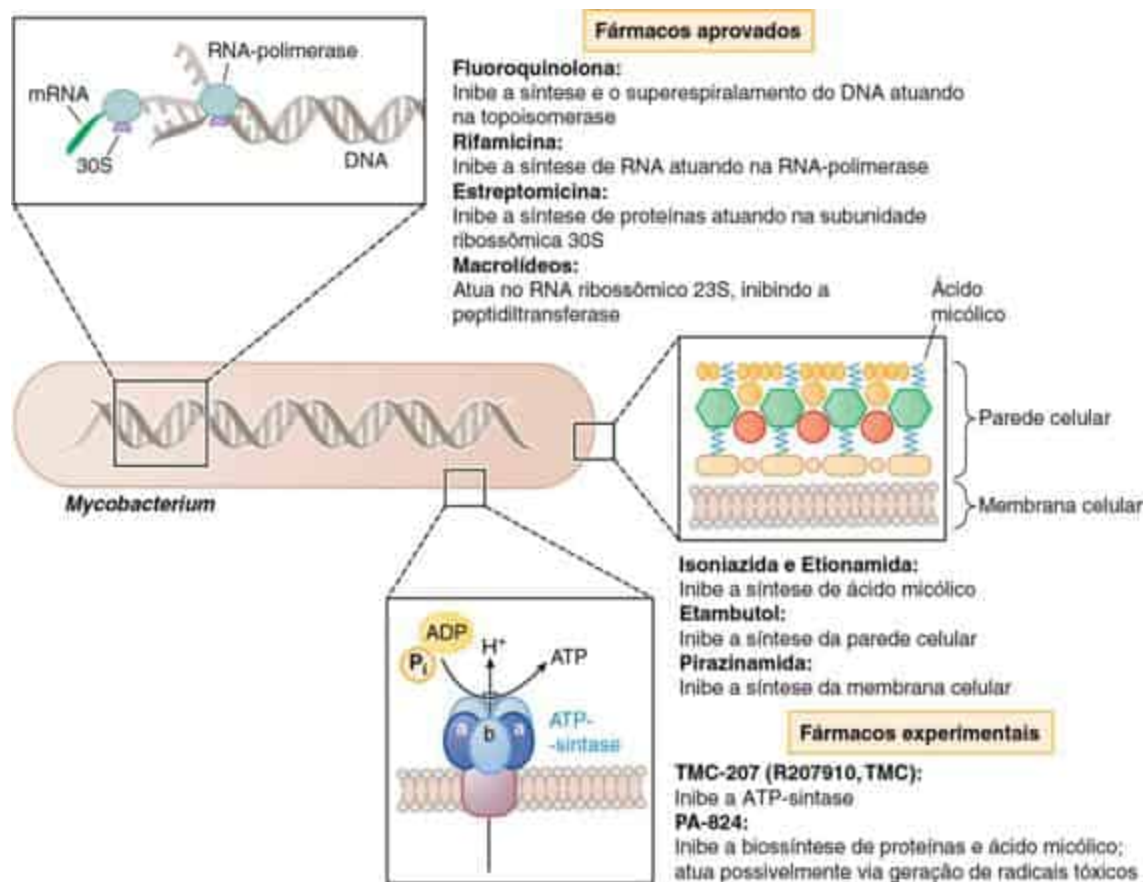


Figura 56-1 Mecanismos de ação de fármacos experimentais e autorizados usados na quimioterapia de infecções micobacterianas. Os sítios ativos dos fármacos aprovados para a quimioterapia de doenças micobacterianas são mostrados na parte superior da figura. A rifamicina é usada como termo genérico para diversos fármacos, dos quais o mais frequentemente utilizado é a rifampicina. Também estão incluídos dois fármacos experimentais atualmente sob investigação: TMC-207 e PA-824. A clofazimina, cujo modo de ação não é conhecido, foi omitida.

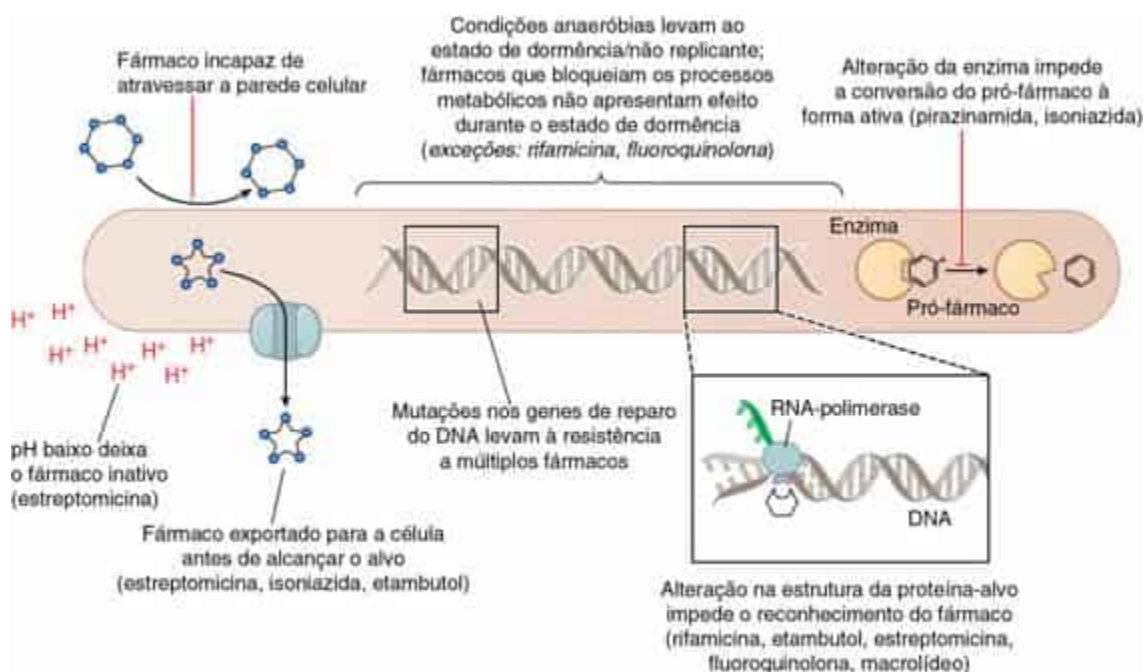


Figura 56-2 Mecanismos de resistência aos fármacos em micobactérias.

QUADRO 56-2

Parâmetros farmacocinéticos da população estimados para fármacos antimicobacterianos em pacientes adultos

	PARÂMETRO ESTIMADO ^c		
	k_a (h ⁻¹)	DS (L/h)	V_d (L)
Fármacos de primeira linha			
Rifampicina	1,15	19	53
Rifapentina	0,6	2,03	37,8
Rifabutina	0,2	61	231/1.050 ^a
Pirazinamida	3,56	3,4	29,2
Isoniazida	2,3	22,1	35,2
Etambutol	0,7	1,3 ^b	6,0 ^b
Clofazimina	0,7	0,6/76,7	1,470
Dapsona	1,04	1,83	69,6

Agentes de segunda linha			
Etionamida	0,25	1,9 ^b	3,2 ^b
Ácido para-aminossalicílico	0,4	0,3 ^b	0,9 ^b
Ciclosserina	1,9	0,04 ^b	0,5 ^b

k_a , constante de absorção ([Capítulo 48](#)); SCL, depuração sistêmica; V_d , volume de distribuição.

^aVolume do compartimento central/volume do compartimento periférico.

^bExpresso por quilograma de peso corporal.

^cParâmetros farmacocinéticos estão apresentados nos moldes da Figura 48-1 e da Equação 48-1.

QUADRO 56-3

Parâmetros farmacocinéticos da rifampicina, rifabutina e rifapentina

	RIFABUTINA	RIFAMPICINA	RIFAPENTINA
Ligação à proteína (%)	71	85	97
Biodisponibilidade oral (%)	20	68	—
$T_{m\acute{a}x}$ (horas)	2,5-4,0	1,5-2,0	5,0-6,0
$C_{m\acute{a}x}$ total ($\mu\text{g/mL}$)	0,2-0,6	8-20	8-30
$C_{m\acute{a}x}$ fármaco livre ($\mu\text{g/mL}$)	0,1	1,5	0,5
Meia-vida (horas)	32-67	2-5	14-18
Penetração intracelular/extracelular	9	5	24-60
Autoindução (queda de ASC)	40%	38%	20%
Indução de CYP3A	Fraca	Pronunciada	Moderada
Substrato de CYP3A	Sim	Não	Não

ASC, área sob a curva.

Parâmetros farmacocinéticos estão apresentados nos moldes da Figura 48-1 e da Equação 48-1.

FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS

RIFAMICINAS: RIFAMPICINA, RIFAPENTINA E RIFABUTINA

A rifampicina ou *rifampina*, a *rifapentina* e a *rifabutina* são importantes para o tratamento das doenças micobacterianas.

MECANISMO DE AÇÃO. O mecanismo de ação das rifamicinas é exemplificado pela ação da rifampicina contra o *M. tuberculosis*. A rifampicina penetra nos bacilos de uma forma dependente da concentração, atingindo concentrações de equilíbrio em 15 minutos. O fármaco liga-se à subunidade β da RNA-polimerase dependente de DNA (*rpoB*) para formar um complexo fármacoenzima estável, impedindo a formação da cadeia na síntese de RNA.

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA. A rifampicina inibe o crescimento da maioria das bactérias gram-positivas e de muitos microrganismos gram-negativos, como *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* indol-positivo e indol-negativo e *Klebsiella*. A rifampicina mostra-se muito ativa contra *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativos. O fármaco também possui alta atividade contra *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. A rifampicina inibe o crescimento da maioria das bactérias gram-positivas, assim como de diversos microrganismos gram-negativos. A rifampicina inibe o crescimento de vários isolados clínicos de *M. tuberculosis in vitro* em concentrações de 0,06 a 0,25 mg/L. A rifampicina também é bactericida contra o *Mycobacterium leprae*. O *Mycobacterium kansasii* é inibido por 0,25 a 1 mg/L. A maioria das cepas de *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium intracellulare* e *M. avium* é suprimida por concentrações de 4 mg/L. O *Mycobacterium fortuitum* mostra-se altamente resistente ao fármaco. A rifabutina inibe o crescimento da maioria dos isolados de MAC em concentrações que oscilam entre 0,25 a 1 mg/L de várias cepas de *M. tuberculosis* em concentrações de 0,125 mg/L ou menos.

RESISTÊNCIA BACTERIANA. A prevalência dos isolados resistentes da rifampicina (um em cada 10^7 - 10^8 bacilos) deve-se a uma alteração em *rpoB*. As mutações em genes envolvidos nos mecanismos de reparo do DNA comprometerão o reparo de múltiplos genes, o que poderá gerar cepas hipermutáveis ([Capítulo 48](#)). Isolados clínicos do genótipo de Pequim do *M. tuberculosis* têm sido associados às taxas mais elevadas

de resistência simultânea à rifampicina e à isoniazida, associadas às mutações nos genes de reparo *mut* e *ogt*. Os mutantes indutíveis ou dependentes do ambiente parecem representar um fenômeno mais comum do que os fenótipos mutantes estáveis. Os antibióticos, agentes indutores de estresse metabólico e oxidativo endógeno levam à lesão do DNA, que induz *dnaE2*. A indução está associada à propensão de erro no reparo do DNA e leva a taxas mais elevadas de resistência à rifampicina.

ADME. Após administração oral, as rifamicinas são absorvidas em graus variáveis (Quadro 56-2). O alimento reduz o $C_{p\text{máx}}$ da rifampicina em um terço; uma refeição com alto teor de gordura aumenta a área sob a curva (ASC) da rifapentina em cerca de 50%. A comida não produz efeito sobre a absorção de rifabutina. A rifapentina deverá ser ingerida juntamente com o alimento, quando possível. As rifamicinas são metabolizadas pelas esterases B e colinesterases microssomais. A CYP3A representa uma via importante para a eliminação da rifabutina. Devido à autoindução, todas as três rifamicinas reduzem a sua própria área sob as curvas de concentração *versus* tempo (ASC) com a administração repetida (Quadro 56-3). Elas apresentam boa penetração em diversos tecidos, porém os níveis no SNC alcançam apenas cerca de 5% dos observados no plasma, provavelmente devido à atividade da glicoproteína P. Os fármacos e os metabólitos são excretados pela bile e eliminados por meio das fezes, com a eliminação pela urina representando apenas um terço ou menos de metabólitos. Os Quadros 56-2 e 56-3 resumem os parâmetros farmacocinéticos das rifamicinas.

FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÂMICA. A atividade bactericida da rifampicina é mais bem exercida com uma alta relação ASC/MIC. Entretanto, a supressão da resistência e o efeito pós-antibiótico duradouro da rifampicina são mais bem exercidos por uma alta $C_{\text{máx}}$ /MIC. Portanto, o período de tempo que a concentração de rifampicina permanece acima de MIC é menos importante. Esses resultados predizem que a meia-vida de uma rifamicina é menos importante na otimização da terapia e que, se o paciente puder tolerá-las,

doses mais elevadas levarão a atividades bactericidas mais altas enquanto suprimem a resistência.

USOS TERAPÊUTICOS. A rifampicina para administração oral está disponível como fármaco isolado e como combinação em dose fixa com isoniazida (150 mg de isoniazida, 300 mg de rifampicina) ou com isoniazida e pirazinamida (50 mg de isoniazida, 120 mg de rifampicina e 300 mg de pirazinamida). Uma forma parenteral da rifampicina também encontra-se disponível. A dose de rifampicina para o tratamento da TB em adultos é de 600 mg/dia, 1 hora antes ou 2 horas depois de uma refeição. As crianças devem receber uma dose de 10 a 20 mg/kg seguindo o mesmo esquema. A rifabutina é administrada em 5 mg/kg/dia, e a rifapentina em 10 mg/kg 1 vez por semana. A rifampicina também é útil para profilaxia da doença meningocócica e da meningite por *Haemophilus influenzae*. Para a prevenção da doença meningocócica, os adultos podem ser tratados com 600 mg, 2 vezes/dia, durante dois dias, ou com 600 mg/dia, durante quatro dias; as crianças com mais de 1 mês de idade devem receber 10 a 15 mg/kg, até uma dose máxima de 600 mg. Combinada com um antibiótico β -lactâmico ou com a vancomicina, a rifampicina poderá ser útil para o tratamento em casos selecionados de endocardite estafilocócica ou osteomielite.

EFEITOS ADVERSOS. Em geral, a rifampicina é bem tolerada pelos pacientes. As doses habituais resultam em menos de 4% dos pacientes com TB desenvolvendo reações adversas significativas; as mais comuns consistem em exantema, febre, náuseas e vômitos. A presença de doença hepática crônica, alcoolismo e idade avançada parece aumentar a incidência de problemas hepáticos graves. Os distúrbios GI induziram a descontinuação ocasional do fármaco. Vários sintomas inespecíficos relacionados ao sistema nervoso também foram observados.

Reações de hipersensibilidade podem ser observadas. Eventos adversos associados à rifampicina em altas doses são mais comumente observados quando o intervalo entre as doses é longo; portanto, estas não devem ser administradas em esquema de dosagem inferior a 2 vezes/semana; uma administração menos frequente está associada ao

desenvolvimento de uma síndrome semelhante à gripe, com febre, calafrios e mialgias em 20% dos pacientes; efeitos adversos também poderão incluir eosinofilia, nefrite intersticial, necrose tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica e choque. A proteinúria de cadeia leve, trombocitopenia, leucopenia transitória e anemia também vêm sendo documentadas com o uso de rifampicina. A rifampicina atravessa a placenta e apresenta potencial teratogênico; portanto, é melhor evitar usá-la durante a gravidez.

Em geral, a rifabutina é bem tolerada; as principais razões para a interrupção da terapia incluem: exantema (4%), intolerância gastrointestinal (3%) e neutropenia (2%; 25% em pacientes com infecção grave pelo HIV). Ocorreram uveíte e artralgias em pacientes aos quais foram administradas doses de rifabutina superiores a 450 mg/dia, em combinação com claritromicina ou fluconazol. É preciso avisar ao paciente sobre a necessidade de interromper o fármaco caso apareçam sintomas visuais (dor ou visão embaçada). A exemplo da rifampicina, a rifabutina produz coloração castanho-alaranjada na pele, urina, fezes, saliva, lágrimas e lentes de contato. Raramente, ocorreram trombocitopenia, síndrome semelhante à gripe, dor torácica e hepatite em pacientes tratados com rifabutina. Os efeitos colaterais específicos incluem polimialgia, pseudoicterícia e uveíte anterior.

OVERDOSE DE RIFAMICINA. A overdose de rifampicina é rara. Os sintomas mais evidentes são a alteração da cor laranja da pele, fluidos e superfícies mucosas, originando o termo *síndrome do homem vermelho*. A overdose pode ser fatal; o tratamento consiste em medidas de apoio; não existem antídotos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. Como a rifampicina induz potencialmente as CYPs, a sua administração leva a uma diminuição da meia-vida de vários compostos que são por elas metabolizados. A rifabutina é um indutor de CYPs menos potente que a rifampicina; entretanto, a rifabutina induz enzimas microssomais hepáticas e diminui a meia-vida da zidovudina, prednisona, digitoxina, quinidina, cetoconazol, propranolol, fenitoína, sulfonilureias e varfarina. Ela

apresenta menos efeitos do que a rifampicina sobre os níveis séricos de indinavir e nelfinavir. Comparados aos efeitos da rifabutina e da rifampicina, os efeitos indutores de CYP da rifapentina são intermediários.

PIRAZINAMIDA

A pirazinamida é o análogo pirazínico sintético da nicotinamida.

MECANISMO DE AÇÃO. A pirazinamida é ativada por condições acídicas que provavelmente predominam nas margens das cavidades necróticas da TB, onde células inflamatórias produzem ácido láctico. Parte do fármaco inicial se difunde para o interior do *M. tuberculosis*, onde uma nicotinamidase (pirazinamidase) desamina a pirazinamida, transformando-a em ácido pirazinoico (POA^-), que em seguida é transportado para o meio extracelular por uma bomba de efluxo. Em um meio extracelular ácido, uma fração de POA^- é protonada a POAH e penetra no bacilo. O equilíbrio Henderson-Hasselbach (Figura 2-3) favorece progressivamente a formação de POAH , sua homeostase por meio da membrana bacilar e seu acúmulo no interior do bacilo, conforme o pH do meio extracelular cai até atingir o pK_a do ácido pirazinoico, 2,9; tais condições acídicas também potencializam a morte do microrganismo. Embora o mecanismo real de morte microbiana ainda seja desconhecido, foram propostos quatro mecanismos:

- Inibição do ácido graxo sintase tipo I levando à interferência na síntese do ácido micólico;
- Ligação à proteína S1 ribossomal (RpsA) e inibição de translação;
- Redução do pH intracelular;
- Interrupção do transporte de membrana por HPOA .

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA. A pirazinamida exibe atividade antimicrobiana *in vitro* apenas em pH ácido. Entre os valores de pH de 5,8 a 5,95, 80 a 90% dos isolados clínicos apresentam um MIC de 100 mg/L ou menos.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA. O *M. tuberculosis* resistente à pirazinamida expressa uma nicotinamidase com afinidade reduzida pela pirazinamida. Essa redução na afinidade diminui a conversão de pirazinamida à POA. Foram encontradas mutações pontuais isoladas no gene *pncA* em até 70% dos isolados clínicos resistentes.

ADME. A biodisponibilidade oral da pirazinamida é superior a 90%. A absorção GI divide os pacientes em dois grupos: os absorvedores rápidos (56%), com uma taxa de absorção constante de 3,56/hora e os absorvedores lentos (44%), com uma taxa de absorção de 1,25/hora. O fármaco se apresenta 20 vezes concentrado no fluido de revestimento epitelial pulmonar. A pirazinamida é metabolizada pela desamidase microsomal originando POA e, em seguida, hidroxilada a 5-hidroxi-POA, que é então excretada pelos rins. O CL (depuração) e o V_d (volume de distribuição) aumentam de acordo com a massa do paciente (0,5 L/hora e 4,3 L para cada 10 kg acima de 50 kg) e o V_d é maior em homens (em torno de 4,5 L) (Quadro 56-2). Esse fato apresenta algumas implicações: a meia-vida da pirazinamida irá variar consideravelmente com base no peso e no sexo e a ASC_{0-24} diminuirá com o aumento do peso para a mesma dose (quantidade semelhante do fármaco em mg/kg peso corporal). A depuração da pirazinamida encontra-se reduzida na insuficiência renal; portanto, a frequência da dosagem será reduzida para três vezes por semana em caso de baixas taxas de filtração glomerular. A hemodiálise remove a pirazinamida; assim, o fármaco precisará ser reavaliado após a realização de cada sessão.

FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÂMICA MICROBIANAS. O efeito esterilizante da pirazinamida está intimamente associado à relação ASC_{0-24}/MIC . Entretanto, a supressão da resistência está ligada à fração de tempo que a C_p persiste acima de MIC ($T > MIC$). Como o peso do paciente influencia tanto a DS quanto o volume, tanto a ASC quanto a meia-vida serão impactadas pelo peso corporal elevado. As simulações em ensaios clínicos que consideram o peso do paciente revelam que os valores ótimos de ASC_{0-24}/MIC e T superior a MIC provavelmente serão alcançados apenas por doses muito mais elevadas do que as que

são atualmente recomendadas de 15 a 30 mg/kg/dia; a segurança dessas doses mais elevadas em pacientes efetivos é desconhecida.

USOS TERAPÊUTICOS. A coadministração de pirazinamida com isoniazida ou rifampicina levou a uma redução de um terço na duração do tratamento anti-TB e a uma redução de dois terços na sua recorrência. Esse fato levou a uma redução de seis meses na duração da terapia, produzindo a atual quimioterapia de “curso rápido”. A pirazinamida é administrada em uma dose oral de 15 a 30 mg/kg/dia.

EFEITOS ADVERSOS. O efeito colateral mais importante da pirazinamida consiste no comprometimento hepático. Quando uma dose oral de 40 a 50 mg/kg é administrada, sinais e sintomas de doença hepática aparecem em aproximadamente 15% dos pacientes, com icterícia em 2 a 3% e morte decorrente de necrose hepática em raros casos. Os regimes utilizados atualmente (15-30 mg/kg/dia) são mais seguros. Antes da administração de pirazinamida, todos os pacientes deverão passar por estudos de função hepática que deverão ser repetidos em intervalos frequentes durante todo o período de tratamento. Se houver evidências de lesão hepática significativa, a terapia deverá ser interrompida. A pirazinamida não deverá ser administrada em indivíduos com disfunção hepática, a menos que seu uso seja absolutamente inevitável.

A pirazinamida inibe a excreção de urato, levando à hiperuricemia em quase todos os pacientes e muitos apresentam episódios agudos de gota. Outros efeitos adversos observados com o uso de pirazinamida incluem artralgias, anorexia, náuseas e vômitos, disúria, mal-estar e febre. Nos EUA, o uso de pirazinamida não está aprovado durante a gravidez, devido à insuficiência de informações a respeito de sua teratogenicidade.

ISONIAZIDA

A isoniazida (hidrazida do ácido isonicotínico, INH) é um fármaco primário usado na quimioterapia da TB. Todos os pacientes com cepas sensíveis à isoniazida devem receber o fármaco se forem capazes de tolerá-lo. O uso da terapia de combinação (isoniazida + pirazinamida +

rifampicina) fornece a base para a terapia de “curso rápido” com melhores taxas de remissão.

MECANISMO DE AÇÃO. A isoniazida penetra no bacilo por difusão passiva. O fármaco não é diretamente tóxico ao bacilo, porém deve ser convertido em sua forma tóxica no interior do bacilo por KatG, uma catalase-peroxidase multifuncional. O fármaco ativado forma adutos com o NAD^+ e NADP^+ micobacteriano que inibem passos essenciais na síntese de ácido micólico (parede celular) e na síntese de ácidos nucleicos (Figura 56-3). Outros produtos da ativação de INH por KatG incluem superóxido, H_2O_2 , alcil hidroperóxidos e o radical NO, que também podem contribuir para os efeitos bactericidas de INH.

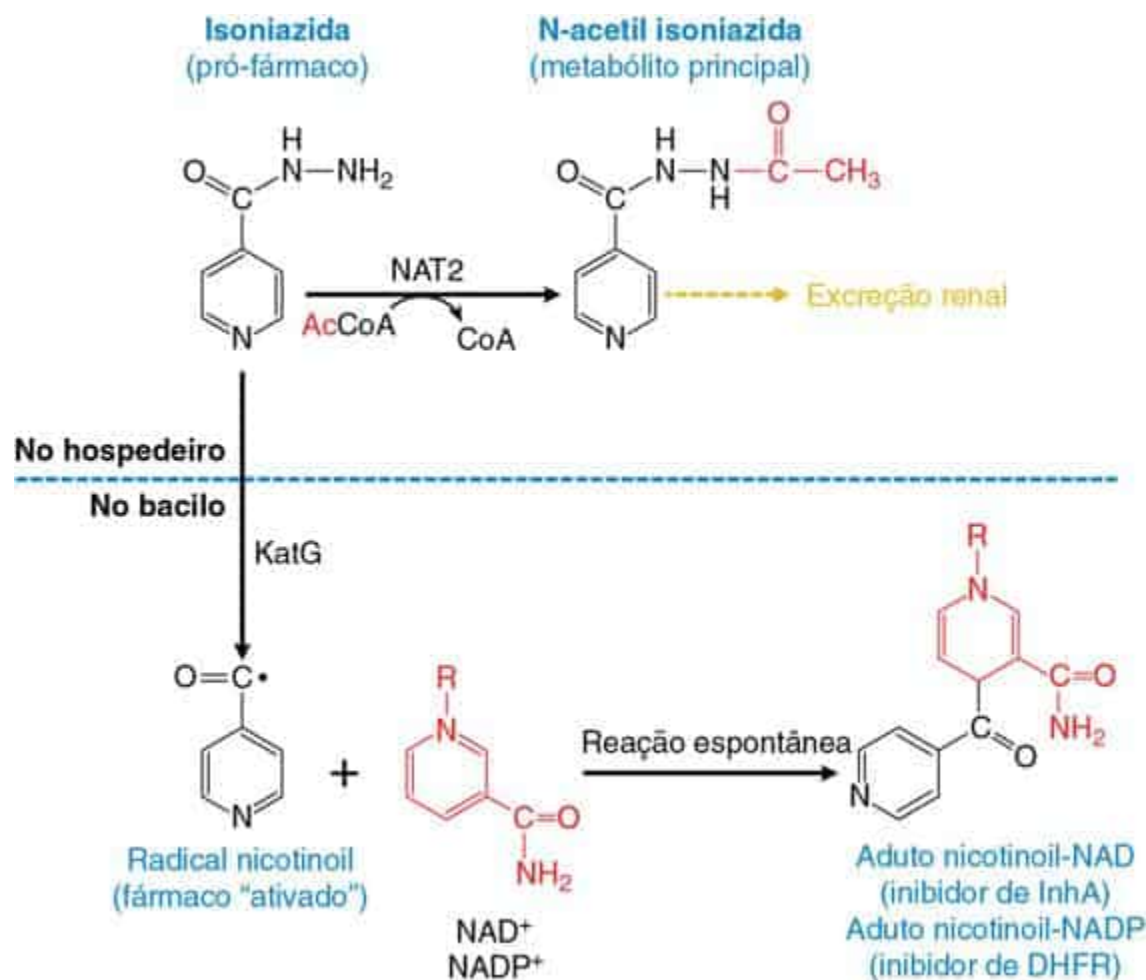


Figura 56-3 Metabolismo e ativação da isoniazida. O pró-fármaco isoniazida é metabolizado em humanos pelas isoformas de

NAT2 originando seu metabólito principal, a N-acetil isoniazida, que é excretada pelo rim. A isoniazida se difunde no micoplasma onde é “ativada” por KatG (oxidase/peroxidase), originando o radical nicotinoil, que reage espontaneamente com NAD^+ ou NADP^+ para produzir adutos que inibem enzimas importantes na síntese da parede celular e de ácidos nucleicos. InhA, proteína carreadora enoil acil; KasA, sintase da proteína carreadora enoil acil; DHFR, di-hidrofolato redutase.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA. A resistência à INH está associada à mutação ou à supressão de *katG*, superexpressão de genes para *inhA* (confere resistência de baixo nível à INH e alguma resistência cruzada com a etionamida) e *ahpC* e mutações no gene *kasA*. A prevalência dos mutantes resistentes aos fármacos é de aproximadamente 1 em 10^6 bacilos. Como as cavidades de TB podem conter até 10^7 a 10^9 microrganismos, pode-se esperar resistência preexistente em cavidades pulmonares de TB de pacientes não tratados. Esses mutantes espontâneos serão selecionados e amplificados por monoterapia. Portanto, dois ou mais agentes são normalmente utilizados. Considerando que as mutações que levam à resistência aos fármacos são eventos independentes, a probabilidade de resistência a dois agentes antimicobacterianos é pequena, cerca de 1 em 10^{12} ($1 \times 10^6 \times 10^6$), uma baixa probabilidade considerando o número de bacilos envolvidos.

ADME. A biodisponibilidade da isoniazida administrada por via oral é de aproximadamente 100% para a dose de 300 mg. A farmacocinética da isoniazida é mais bem descrita por um modelo de compartimento único, com os parâmetros farmacocinéticos no Quadro 56-2. A isoniazida é metabolizada pela arilamina N-acetiltransferase do tipo 2 (NAT2) hepática, codificada por uma variedade de alelos NAT2* (Figura 56-3). A depuração da isoniazida em pacientes tem sido tradicionalmente classificada em um dos dois grupos fenotípicos: acetiladores “lentos” e “rápidos” (Figura 56-4) e mais recentemente como três grupos, incluindo os metabolizadores “intermediários”; tal variabilidade reflete amplamente a expressão de diversos alelos NAT2. A maior parte (75-

95%) de uma dose de isoniazida é excretada na urina em 24 horas, predominantemente como acetilisoniazida e ácido isonicotínico.

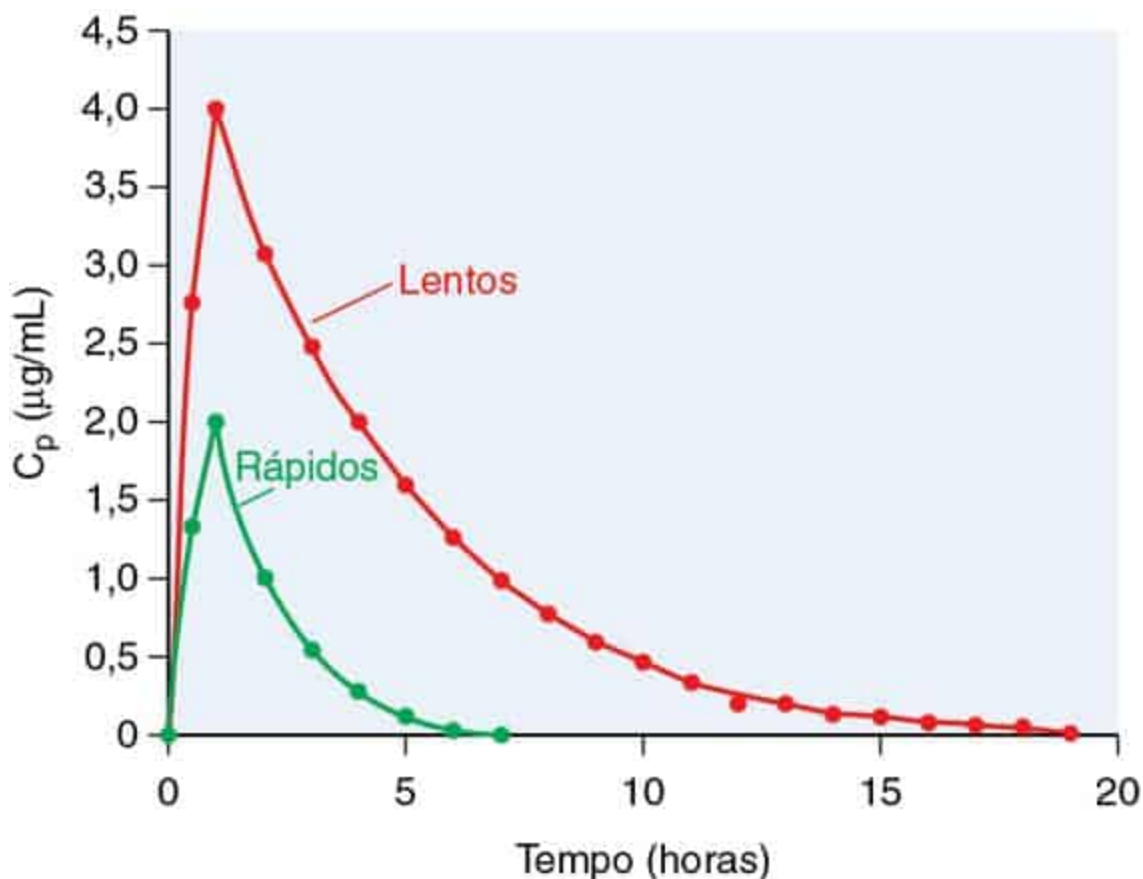


Figura 56-4 Distribuição multimodal da depuração de INH devido aos polimorfismos de NAT2. Um grupo de voluntários do sexo masculino receberam INH (250 mg por via oral) e as variações temporais dos níveis plasmáticos (C_p) foram avaliadas. Um terço dos indivíduos apresentou valores de meia-vida inferiores a 1,5 horas; esses são os *acetiladores rápidos*. Dois terços apresentaram valores de meia-vida entre 2,1 a 4,0 horas, sugerindo a existência de grupos múltiplos; estes são os *acetiladores lentos*. Os gráficos dos dados médios (C_p versus tempo após a administração) demonstram os efeitos farmacocinéticos da taxa de acetilação. Ambos os grupos alcançam o $C_{Pmáx}$ em 1 hora. Os acetiladores lentos (*linha vermelha*) alcançaram um C_p mais elevado (4 µg/mL) com uma taxa de eliminação média da meia-vida = 3,0 horas; os aceleradores rápidos (*linha verde*) alcançaram um $C_{Pmáx}$ inferior (2 µg/mL) com uma

taxa de eliminação média da meia-vida = 1,0 hora. A taxa de acetilação reflete a expressão variável de formas polimórficas ativas e deficientes de NAT2. Os acetiladores lentos podem apresentar um risco mais elevado para efeitos adversos de INH, sulfonamidas e procainamida; os acetiladores rápidos poderão apresentar respostas reduzidas às doses padronizadas desses agentes, porém um maior risco de bioativação por NAT2 dos carcinógenos arilamina/hidrazina. Recentemente, pesquisadores identificaram três subgrupos de eliminação para o metabolismo de INH, *rápidos*, *lentos* e *intermediários* (alelos rápido e lento codominantes).

FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÂMICA MICROBIANAS. A capacidade microbicida da isoniazida é mais bem explicada pela proporção ASC_{0-24}/MIC . O aparecimento da resistência está intimamente relacionado tanto com a relação ASC/MIC quanto com a relação $C_{máx}/MIC$. Como ASC é proporcional à dose/ CL , a eficácia depende principalmente da dose do fármaco e do CL e, portanto, da atividade das formas polimórficas de *NAT-2*. Isso também sugere que a divisão da dose de isoniazida em doses mais frequentes poderá ser prejudicial em termos do aparecimento da resistência (Figura 48-4).

USOS TERAPÊUTICOS. A isoniazida está disponível em comprimidos, como elixir e para administração parenteral. A dose diária total de isoniazida utilizada normalmente é de 5 mg/kg com um máximo de 300 mg. As crianças deverão receber 10 a 15 mg/kg/dia (máximo de 330 mg). A piridoxina, vitamina B₆ (10 a 50 mg/dia) deverá ser administrada com isoniazida para minimizar os riscos de toxicidade neurológica em pacientes predispostos à neuropatia (p. ex., os desnutridos, idosos, mulheres grávidas, indivíduos infectados com HIV, diabéticos, alcoolistas e pacientes urêmicos).

EFEITOS ADVERSOS. O metabólito inicial acetilisoniazida poderá ser acetilado em seguida por NAT-2 a diacetil-hidrazina, que não é tóxica. Alternativamente, a acetilisoniazida pode ser convertida a acetil-hidrazina e, em seguida, aos metabólitos hepatotóxicos por CYP2E1. Neste cenário, os acetiladores rápidos removerão rapidamente a acetil-

hidrazina, enquanto os acetiladores mais lentos ou a indução de CYP2E1 irão gerar metabólitos mais tóxicos. A rifampicina é um potente indutor de CYP2E1 e é por esse motivo que ela potencializa a hepatotoxicidade da isoniazida. Os níveis séricos elevados das aspartato e alanina transaminases normalmente são encontrados em pacientes que estão sendo tratados com isoniazida. O comprometimento hepático grave ocorre em aproximadamente 0,1% de todos os pacientes que recebem o fármaco. A lesão hepática é rara em pacientes com menos de 20 anos de idade, porém a incidência aumenta com a idade. O risco total é aumentado para 3% pela administração simultânea de rifampicina. A maioria dos casos de hepatite ocorre em 4 a 8 semanas após o início da terapia.

Se a piridoxina não for administrada simultaneamente, a neurite periférica é observada em cerca de 2% dos pacientes que recebem 5 mg/kg/dia de isoniazida. A neuropatia é mais frequente nos acetiladores “lentos” e em indivíduos com diabetes melito, má nutrição ou anemia. Outras toxicidades neurológicas incluem convulsões em pacientes com transtornos epilépticos, neurite e atrofia ótica, contração muscular, tontura, ataxia, parestesias, letargia e encefalopatia tóxica. Anormalidades mentais podem aparecer durante o uso deste fármaco.

Os pacientes poderão desenvolver sensibilidade à isoniazida. Também poderão ocorrer reações hematológicas. Os sintomas de artrite têm sido atribuídos a este agente. Diversas reações associadas à terapia com isoniazida incluem secura da boca, desconforto epigástrico, metemoglobinemia, tinito e retenção urinária. Uma síndrome semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico, induzida pelo fármaco, também foi relatada.

OVERDOSE DE ISONIAZIDA. A *overdose* de isoniazida tem sido associada à seguinte tríade clínica:

- Convulsões refratárias ao tratamento com fenitoína e barbituratos;
- Acidose metabólica com um intervalo aniônico que é resistente ao tratamento com bicarbonato de sódio;
- Coma.

O tratamento envolve a interrupção da dosagem de isoniazida e a administração de piridoxina intravenosa é administrada por 5 a 15 minutos em um esquema grama a grama com a isoniazida ingerida. Se a dose de isoniazida ingerida for desconhecida, então deverá ser utilizada uma dose de 70 mg/kg de piridoxina. Em pacientes com convulsões, são utilizadas as benzodiazepinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. A isoniazida é um potente inibidor de CYP2C19, CYP3A e um fraco inibidor de CYP2D6. Entretanto, a isoniazida induz CYP2E1. Os fármacos que são metabolizados por essas enzimas serão potencialmente afetados (Quadro 56-4).

QUADRO 56-4

Interações isoniazida-fármaco via inibição e indução de CYPs

FÁRMACO COADMINISTRADO	ISOFORMA DE CYP	EFEITOS ADVERSOS
Carbamazepina	Inibição de CYP3A	Toxicidade neurológica
Diazepam	Inibição de CYP3A e CYP2C19	Sedação e depressão respiratória
Etossuximida	Inibição de CYP3A	Comportamento psicótico
Fenitoína	Inibição de CYP2C19	Toxicidade neurológica
Isoflurano e enflurano	Indução de CYP2E1	Eficácia reduzida
Paracetamol	Inibição/indução de CYP2E1	Hepatotoxicidade
Teofilina	Inibição de CYP3A	Ataques, palpitação, náuseas
Vincristina	Inibição de CYP3A	Fraqueza e formigamento dos membros
Varfarina	Inibição de CYP2C9	Possibilidade de sangramento maior (um único caso registrado)

ETAMBUTOL

O cloridrato de etambutol é um composto hidrossolúvel e termoestável.

MECANISMO DE AÇÃO. O etambutol inibe a arabinosil transferase III (cataliza a transferência da arabinose na biossíntese do arabinogalactan), desarranjando dessa forma a estrutura da parede celular micobacteriana.

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA. O etambutol possui atividade contra uma ampla variedade de micobactérias. Os MICs do etambutol se situam entre 0,5 a 2 mg/L nos isolados clínicos de *M. tuberculosis*, aproximadamente 0,8 mg/L em *M. kansasii* e 2 a 7,5 mg/L em *M. avium*. As seguintes espécies também são suscetíveis: *Mycobacterium gordonae*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*. Entretanto, a maioria dos *M. xenopi*, *M. fortuitum* e *M. chelonae* também têm sido registrados como resistentes.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA. *In vitro*, a resistência das micobactérias aos fármacos se desenvolve por meio de mutações no gene *embB*, que codificam arabinosil transferases. Uma atividade aumentada da bomba de efluxo pode induzir resistência tanto à isoniazida quanto ao etambutol *in vitro*.

ADME. A biodisponibilidade oral do etambutol é de aproximadamente 80%. A queda na sua concentração é biexponencial, com uma meia-vida de 3 horas nas primeiras 12 horas e uma meia-vida de 9 horas entre 12 e 24 horas, devido à redistribuição do fármaco. A depuração e o V_d são maiores em crianças do que em adultos, com base no peso corporal. A absorção lenta e incompleta é comum em crianças, de modo que em geral não se alcançam valores adequados para as concentrações de pico com a dosagem-padrão. Portanto, na insuficiência renal o etambutol deverá ser administrado na dose de 15 a 25 mg/kg, 3 vezes por semana e não diariamente. O restante do etambutol (~20%) é excretado como derivados aldeído e dicarboxílicos (produzidos pelas álcool e aldeído desidrogenases).

FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÂMICA MICROBIANAS. A capacidade microbida do etambutol para o *M. tuberculosis* é otimizada pela relação ASC/MIC, enquanto aquela contra o MAC disseminado é otimizada pela relação $C_{máx}$ /MIC. Portanto, para melhorar a atividade

microbicida, a administração de altas doses intermitentes de 25 mg/kg, a cada dia entre a administração de 50 mg/kg, 2 vezes por semana, poderá ser superior às doses diárias de 15 mg/kg.

USOS TERAPÊUTICOS. O etambutol está disponível para administração oral em comprimidos contendo o D-isômero. Ele é usado para o tratamento da TB, MAC disseminada e na infecção por *M. kansasii*.

EFEITOS ADVERSOS. O etambutol produz muito poucas reações adversas sérias: cerca de 1% apresenta acuidade visual reduzida, 0,5% um exantema e 0,3% febre devida ao fármaco. Outros efeitos colaterais observados são prurido, dor articular, desarranjo GI, dor abdominal, mal-estar, dor de cabeça, tontura, confusão mental, desorientação e possíveis alucinações. A terapia com etambutol leva a uma concentração aumentada de urato no sangue em cerca de 50% dos pacientes, devido à excreção renal reduzida de ácido úrico.

AMINOGLICOSÍDEOS: ESTREPTOMICINA, AMICACINA E CANAMICINA

A estreptomicina, a amicacina e a canamicina são usados para o tratamento de doenças micobacterianas. Estes aminoglicosídeos inibem a síntese de proteínas por se ligarem à subunidade ribossômica 30S (Figura 54-2). As propriedades farmacológicas e usos terapêuticos dos aminoglicosídeos foram discutidos em sua totalidade no [Capítulo 54](#).

Os MICs para o *M. tuberculosis* em meio de Middlebrook são de 0,25 a 3,0 mg/L para esses três aminoglicosídeos. Para o *M. avium*, os MICs da estreptomicina e da amicacina são de 1 a 8 mg/L; os da canamicina são de 3 a 12 mg/L. O *M. kansasii* é frequentemente suscetível a esses agentes, porém outras micobactérias não relacionadas à tuberculose são apenas ocasionalmente suscetíveis.

RESISTÊNCIA BACTERIANA. A resistência primária à estreptomicina é encontrada em 2 a 3% dos isolados clínicos de *M. tuberculosis*. A resistência resulta de mutações em dois componentes da subunidade ribossomal 30S, *rpsL* e *rrs*; no gene *gidB* da metiltransferase do rRNA e nas bombas de efluxo.

CLOFAZIMINA

A clofazimina, um corante riminofenazínico lipossolúvel, teve seu uso descontinuado em 2005, porém permanece licenciada como um fármaco-órfão.

MECANISMO DE AÇÃO. A clofazimina apresenta tanto atividade antibacteriana quanto efeitos anti-inflamatórios por meio da inibição de macrófagos, células T, neutrófilos e complemento. A clofazimina é recomendada como um componente da terapia com múltiplos fármacos para hanseníase. O composto também é útil no tratamento de úlceras cutâneas crônicas (úlceras de Buruli) produzida pelo *Mycobacterium ulcerans*. Possíveis mecanismos de ação incluem:

- Rompimento da membrana;
- Inibição da fosfolipase A₂ micobacteriana;
- Inibição do transporte de K⁺ microbiano;
- Geração de peróxido de hidrogênio;
- Interferência nas cadeias de transporte de elétrons bacteriana.

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA. Os MICs para *M. avium* são de 1 a 5 mg/L. Os MICs para o *M. tuberculosis* são de aproximadamente 1,0 mg/L. Ela também apresenta atividade contra várias bactérias gram-positivas.

ADME. A clofazimina é administrada por via oral em doses de até 300 mg/dia. Sua biodisponibilidade é variável (45-60%) e é duplicada por refeições ricas em gordura e reduzida em 30% pelos antiácidos. Após uma única dose de clofazimina, o t_{máx} é de 5,3 a 7,8 horas. Depois de repetidas doses prolongadas, a meia-vida é de cerca de 70 dias. Para dados sobre o PK, ver Quadro 56-2. A clofazimina é metabolizada no fígado.

EFEITOS ADVERSOS. Problemas GI são encontrados em 40 a 50% dos pacientes e incluem dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos. Em pacientes que morreram após a dor abdominal, demonstrou-se a deposição de cristais na mucosa intestinal, fígado, baço e linfonodos

abdominais. A alteração da cor da secreção corporal, do olho e da pele ocorre na maioria dos pacientes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. Os efeitos anti-inflamatórios podem ser inibidos pela dapsona.

FLUOROQUINOLONAS

As fluoroquinolonas são inibidoras da DNA girase ([Capítulo 52](#)). Os fármacos como ofloxacino e o ciprofloxacino têm representado por vários anos os agentes anti-TB de segunda linha, porém são limitados pelo rápido desenvolvimento de resistência.

A adição dos grupos halogênio e metóxi em C8 reduzem fortemente a propensão à resistência farmacológica. Entre as C8 metóxi-quinolonas, o moxifloxacino (aprovado pelo FDA para infecções não tuberculosas) encontra-se nas fases mais avançadas dos testes clínicos para um agente anti-TB. O moxifloxacino está sendo estudado como substituto tanto da isoniazida quanto do etambutol.

USOS TERAPÊUTICOS NO TRATAMENTO DA TB. Nos pacientes de TB, o moxiflacino (400 mg/dia) apresenta efeitos bactericidas semelhantes aos observados com doses-padrão de isoniazida. No caso de substituição do etambutol no regime-padrão de múltiplos fármacos, 400 mg/dia de moxiflacino provocam uma conversão mais rápida da saliva, em quatro semanas, do que o etambutol. O moxiflacino está sendo atualmente estudado em um ensaio de fase 3 que poderá levar, eventualmente, a uma terapia anti-TB com quatro meses de duração, no lugar dos atuais seis meses.

TMC-207 (R207910)

MECANISMO DE AÇÃO. O TMC-207 é uma diarilquinona experimental usada no tratamento de TB resistente a múltiplos fármacos. O composto atua tendo como alvo o metabolismo energético do bacilo, na subunidade *c* da ATP sintase do *M. tuberculosis* e levando à inibição da atividade da bomba de próton da ATP sintase. O MIC do TMC-207 para o *M. tuberculosis* é de 0,03 a 0,12 mg/L. Apresenta uma boa atividade

contra *MAC*, *M. leprae*, *M. bovis*, *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum*, *M. szulgai* e *M. abscessus*.

FARMACOCINÉTICA, EFICÁCIA E USO TERAPÊUTICO. Um regime de 400 mg diárias de TMC-207 durante duas semanas, seguido por 200 mg, 3 vezes/dia, foi adicionado a um regime inicial de segunda linha de canamicina ou amicacina, ofloxacino com ou sem etambutol, em pacientes com TB resistente tanto à isoniazida quanto à rifampicina (MDR-TB), e foi responsável pela conversão da saliva de cerca de 50% em oito semanas na presença de TMC-207, comparados a 9% na ausência do fármaco.

EFEITOS ADVERSOS. Os efeitos adversos observados no número limitado de pacientes expostos a este agente experimental são brandos e incluem náuseas em 26% dos pacientes e diarreia em 13%, com outros (p. ex., artralgia, dor nas extremidades e hiperuricemia) sendo observados em uma pequena proporção dos pacientes.

PA-824

O PA-824, um agente experimental, é um pró-fármaco nitroimidazopirano que requer ativação pela bactéria por meio de um passo de nitrorredução, da mesma forma que o agente estruturalmente relacionado metronidazol. Sua ativação requer uma glicose-6-fosfato desidrogenase específica, a FGD1.

MECANISMO DE AÇÃO. O PA-824 inibe a síntese de proteínas e de ácido micólico do *M. tuberculosis*. Outro mecanismo envolve a geração de espécies reativas de nitrogênio, como o NO pelo metabólito des-nitro de PA-824, que em seguida aumenta a capacidade bactericida dos bacilos persistentes intracelulares não replicantes pelo sistema imune inato.

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA. *In vitro*, o fármaco mata tanto os *M. tuberculosis* não replicantes que estão em condições anaeróbias quanto as bactérias replicantes do ar ambiente. Os MICs de PA-824 contra o *M. tuberculosis* oscilam de 0,015 a 0,25 mg/L, porém o fármaco não possui atividade contra outras micobactérias.

RESISTÊNCIA BACTERIANA. A proporção de mutantes resistentes a 5 mg/L de PA-824 é de 10^{-6} . A resistência aparece devido a alterações na estrutura de FGD, que é decorrente de uma variedade de mutações pontuais no gene *fgd*. Entretanto, também têm sido identificados isolados resistentes que não apresentam mutações em *fgd*, de modo que a resistência também poderá ser decorrente de outros mecanismos.

ETIONAMIDA

A etionamida é um congênere da tioisonicotinamida.

MECANISMO DE AÇÃO. A etionamida é um pró-fármaco que é ativado a um sulfóxido por uma monoxigenase NADPH-específica micobacteriana (EthA) e, a seguir, à 2-etil-4-aminopiridina. Embora esses produtos não sejam tóxicos para as micobactérias, acredita-se que um intermediário estreitamente relacionado e transitório seja o antibiótico ativo. Assim como a isoniazida, a etionamida inibe o crescimento das micobactérias ao inibir a atividade do produto do gene *inhA*, a enoil-ACP redutase da ácido graxo sintase II. Ambos os fármacos inibem a biossíntese de ácido micólico com consequente comprometimento da síntese da parede celular.

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA. A multiplicação do *M. tuberculosis* é suprimida por concentrações de etionamida entre 0,6 a 2,5 mg/L. Uma concentração de 10 mg/L ou menos irá inibir cerca de 75% das micobactérias fotocromogênicas; os escotocromogenos são mais resistentes.

RESISTÊNCIA BACTERIANA. A resistência ocorre principalmente por meio de alterações na enzima que ativa a etionamida. As mutações no gene *inhA* levam à resistência tanto a etionamida quanto a isoniazida.

ADME. A biodisponibilidade oral da etionamida aproxima-se de 100%. A farmacocinética é adequadamente explicada por um modelo de um componente com absorção e eliminação de primeira ordem; ver os valores de PK no Quadro 56-2. A meia-vida é de aproximadamente 2 horas. A etionamida é depurada por metabolismo hepático. Os

metabólitos são eliminados pela urina. A etionamida é administrada apenas por via oral. A dose inicial para adultos é de 250 mg, 2 vezes/dia; essa dose é aumentada em 125 mg/dia, a cada cinco dias, até atingir uma dose de 15 a 20 mg/kg/dia. A dose máxima é de 1 g/dia. O fármaco deve ser ingerido nas refeições, em doses fracionadas, para minimizar a irritação gástrica. As crianças devem receber 10 a 20 mg/kg/dia, em duas doses fracionadas, sem ultrapassar 1 g/dia.

EFEITOS ADVERSOS. Aproximadamente, 50% dos pacientes são incapazes de tolerar uma única dose superior a 500 mg devido ao desconforto GI. As reações mais comuns consistem em anorexia, náuseas, vômitos, irritação gástrica e em uma variedade de sintomas neurológicos. É comum a ocorrência de hipotensão postural grave, depressão mental, sonolência e astenia. As convulsões e a neuropatia periférica são raras. Outras reações relacionadas ao sistema nervoso incluem distúrbios olfatórios, visão embaçada, diplopia, tontura, parestesias, cefaleia, inquietação e tremores. A piridoxina (vitamina B₆) alivia os sintomas neurológicos, e recomenda-se sua administração concomitante. Foram também observadas erupções cutâneas alérgicas graves, púrpura, estomatite, ginecomastia, impotência, menorragia, acne e alopecia. Pode-se observar também um gosto metálico. A hepatite tem sido associada ao uso da etionamida em cerca de 5% dos casos. Deve-se avaliar a função hepática a intervalos regulares em pacientes tratados com o fármaco.

ÁCIDO PARA-AMINOSSALICÍLICO

O ácido para-aminossalicílico (PAS) foi o primeiro tratamento eficaz contra a TB.

MECANISMO DE AÇÃO. O PAS é um congênere do ácido *para*-aminobenzoico, o substrato da di-hidropteroato sintase (*folP1/P2*); tal similaridade estrutural é responsável pela atividade de PAS como um inibidor competitivo da enzima (Figura 56-5). *In vitro*, PAS é um inibidor fraco da di-hidropteroato sintase; além disso, apenas 37% dos isolados clínicos resistentes ao PAS ou a mutantes espontâneos codificam uma mutação em qualquer gene que codifique enzimas da via

do folato ou da biossíntese dos nucleotídeos de timina. E ainda, mutações em *thyA* (o gene que codifica a timidilato sintase) levam à resistência ao fármaco em apenas uma minoria dos isolados resistentes ao fármaco. É provável que atividades de PAS ainda não identificadas desempenhem papéis mais importantes nos seus efeitos anti-TB.

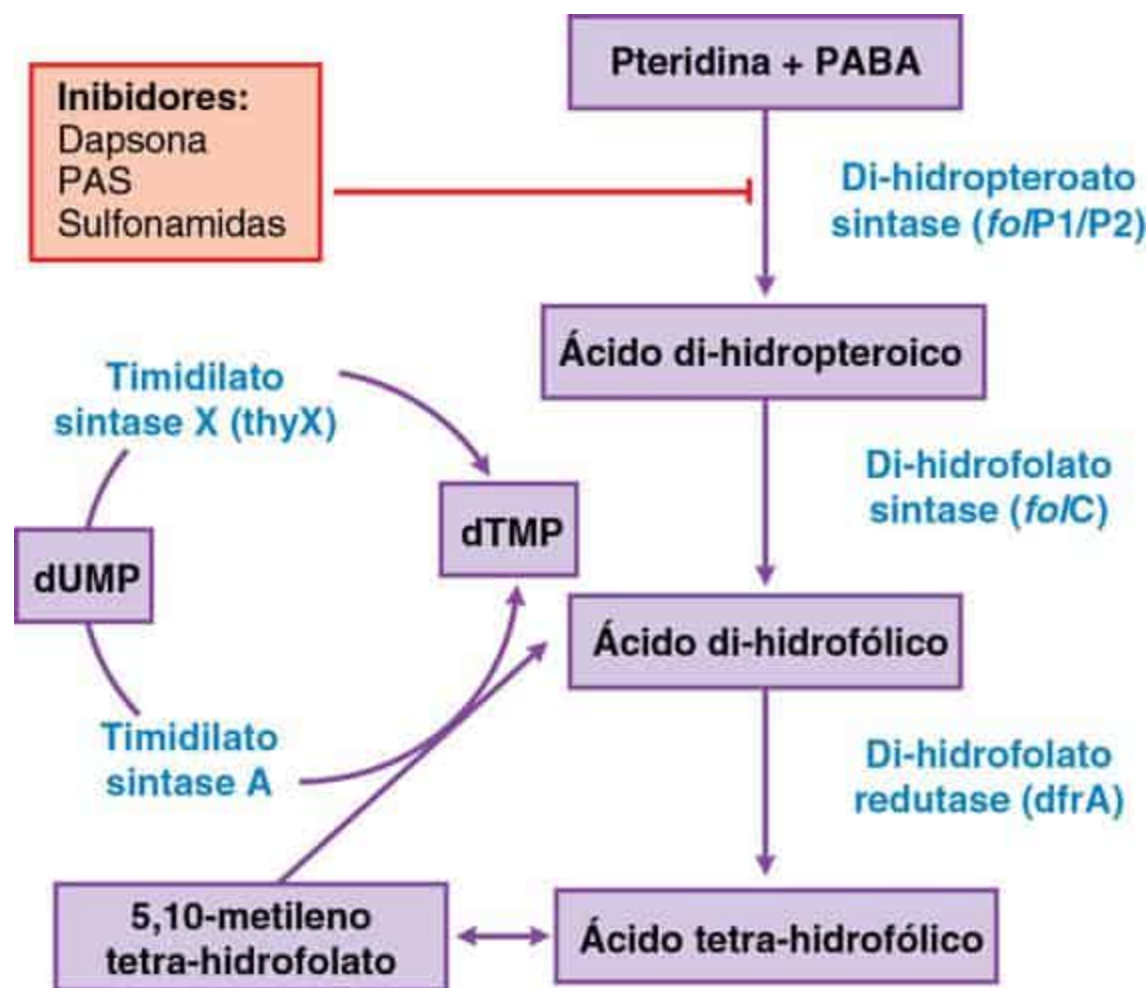


Figura 56-5 *Efeitos de antimicrobianos no metabolismo do folato e na síntese de desoxinucleotídeos.* Duas formas de timidilato sintase são relevantes aqui; a forma humana, thyA (EC 2.1.1.45) e a forma bacteriana, thyX (EC 2.1.1.148); diferenças moleculares podem permitir o desenvolvimento de inibidores específicos para ambas as formas.

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA. O PAS é bacteriostático. *In vitro*, a maioria das cepas de *M. tuberculosis* é sensível a uma concentração de 1 mg/L.

Ele não possui atividade sobre outras bactérias.

ADME. O PAS é administrado por via oral, em uma dose diária de 12 g, fracionada em três porções iguais. As crianças devem receber 150 a 300 mg/kg/dia, em 3 a 4 doses fracionadas. A biodisponibilidade oral de PAS é superior a 90%. Ver os valores de PK no Quadro 56-2. O $C_{\text{máx}}$ aumenta uma vez e meia e ASC aumenta em 1,7 na presença do alimento; na verdade, PAS deve ser administrado com o alimento, o que também reduz fortemente a irritação gástrica. O PAS é N-acetilado no fígado a N-acetil PAS, uma potente hepatotoxina. Mais de 80% do fármaco é excretado pela urina; mais de 50% se encontra sob a forma acetilada. A excreção de PAS é reduzida pela disfunção renal, requerendo uma redução em sua posologia.

EFEITOS ADVERSOS. A incidência de efeitos adversos associados ao uso do PAS é de aproximadamente 10 a 30%. Predominam os problemas GI, frequentemente limitando a adesão do paciente ao tratamento. São observadas reações de hipersensibilidade ao PAS em 5 a 10% dos pacientes, que se manifestam como erupções cutâneas, febre, eosinofilia e outras anormalidades hematológicas.

CICLOSSERINA

A cicloserina é um antibiótico de amplo espectro produzido pelo *Streptococcus orchidaceus* usado no tratamento de TB com múltiplos fármacos, em caso de falha dos agentes primários.

MECANISMO DE AÇÃO. A cicloserina é um congênere da D-alanina. D-alanil-D-alanina é um componente essencial do peptídeoglicano da parede celular bacteriana (Figura 55-4). A cicloserina inibe duas enzimas necessárias à incorporação de alanina na parede celular: uma racemase que converte L-alanina em D-alanina e uma ligase que une duas alaninas para formar a D-alanil-D-alanina.

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA; RESISTÊNCIA. A cicloserina inibe *M. tuberculosis* em concentrações de 5 a 20 mg/L. Apresenta boa atividade contra MAC, enterococos, *E. coli*, *S. aureus*, espécies de *Nocardia* e

Chlamydia. A resistência de *M. tuberculosis* tem sido detectada em 10 a 82% dos isolados. As mutações envolvidas na resistência de micobactérias patogênicas à ciclosserina são atualmente desconhecidas.

ADME. A dose normal para adultos é de 250 a 500 mg por via oral, duas vezes ao dia. A ciclosserina é quase completamente absorvida. A $C_{\text{máx}}$ no plasma é alcançada em 45 minutos nos casos mais rápidos, porém poderá demorar até 3,5 horas quando acompanhada de uma refeição rica em gorduras. Ver Quadro 56-2 para os valores de PK. A ciclosserina distribui-se por todo o corpo. Não existe nenhuma barreira apreciável à penetração da ciclosserina no SNC e as concentrações no LCS são aproximadamente iguais às do plasma. Cerca de 50% da ciclosserina são excretados de modo inalterado na urina durante as primeiras 12 horas; é possível recuperar um total de 70% na forma ativa no decorrer de um período de 24 horas. O fármaco pode acumular-se até atingir concentrações tóxicas em pacientes com insuficiência renal. Aproximadamente, 60% desses fármacos são removidos por hemodiálise.

EFEITOS ADVERSOS. Os sintomas neuropsiquiátricos são comuns e ocorrem em 50% dos pacientes que recebem 1 g/dia, tanto que o fármaco recebeu o apelido de “psicosserrina”. Os sintomas variam de dores de cabeça e sonolência a psicose grave, ataques e ideias suicidas. A ciclosserina em grandes doses ou a ingestão concomitante de álcool aumenta o risco de convulsões. A ciclosserina está contraindicada para indivíduos com história de epilepsia e deve ser utilizada com cautela em indivíduos com história de depressão.

CAPREOMICINA

A capreomicina (CAPASTAT) é um peptídeo cíclico antimicobacteriano. Sua atividade antimicobacteriana é semelhante à dos aminoglicosídeos, assim como os efeitos adversos, e a capreomicina não deverá ser administrada em conjunto com outros fármacos que comprometam o VIII nervo craniano. Verifica-se o desenvolvimento de resistência bacteriana quando a capreomicina é administrada como fármaco isolado; esses microrganismos exibem resistência cruzada à canamicina e neomicina. As

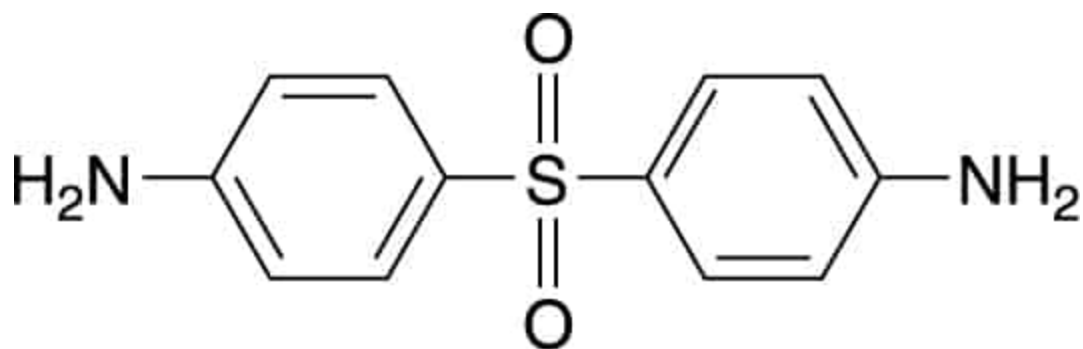
reações adversas associadas ao uso da capreomicina consistem em perda da audição, zumbido, proteinúria transitória, cilindrúria e retenção de nitrogênio. A eosinofilia é comum. Foi observada também a ocorrência de leucocitose, leucopenia, erupções cutâneas e febre. A capreomicina é um agente antituberculose de segunda linha. A dose diária recomendada é de 1 g (não mais do que 20 mg/kg) durante 60 a 120 dias, seguida de 1 g 2 a 3 vezes/semana.

MACROLÍDEOS

A farmacologia, atividade bacteriana e os mecanismos de resistência dos macrolídeos foram discutidos no [Capítulo 55](#). A azitromicina e a claritromicina também são usadas para o tratamento de MAC.

DAPSONA

A dapsona é um agente de amplo espectro com efeitos antibacterianos, antiprotozoários e antifúngicos.



DAPSONA

MECANISMO DE AÇÃO. A dapsona (DDS, diamino-difenilsulfona) é um análogo estrutural do ácido *para*-aminobenzoico (PABA) e um inibidor competitivo da di-hidropteroato sintase (*folP1/P2*) na via do folato, como mostra a Figura 56-5 (Figura 52-1). Os efeitos anti-inflamatórios da dapsona ocorrem por meio da inibição de lesão tecidual pelos neutrófilos. A dapsona é bastante usada em casos de acne, porém essa terapia não é recomendada.

EFEITOS ANTIMICROBIANOS

Antibacterianos. A dapsona é bacteriostática contra o *M. leprae* nas concentrações de 1 a 10 mg/L. Mais de 90% dos isolados clínicos de MAC e do *M. kansasii* apresentam um MIC de 8 mg/L ou menos, porém os MICs dos isolados de *M. tuberculosis* são elevados. Ela apresenta baixa atividade contra outras bactérias.

Antiparasitários. A dapsona também é altamente eficiente contra o *Plasmodium falciparum* com um IC₅₀ de 0,006 a 0,013 mg/mL (0,6-1,3 mg/L), mesmo em cepas resistentes à sulfadoxina-pirimetamina. A dapsona possui um IC₅₀ de 0,55 mg/L contra os taquizoítos do *Toxoplasma gondii*.

Antifúngicos. A dapsona é eficiente em concentrações de 0,1 mg/L contra o fungo *Pneumocystis jiroveci*.

RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS. A resistência à dapsona resulta primariamente de mutações nos genes que codificam a di-hidropteroato sintase (Figura 56-5).

ADME. Após administração oral, a absorção é completa; a meia-vida de eliminação é de 20 a 30 horas. A farmacocinética populacional da dapsona está demonstrada no Quadro 56-2. A dapsona sofre N-acetilação por NAT2 e N-oxidação à dapsona hidroxilamina via CYP2E1 e CYP2C. A dapsona hidroxilamina penetra nos eritrócitos, levando à formação da metemoglobina. As sulfonas (p. ex., dapsona) tendem a ser retidas por até três semanas na pele e nos músculos e especialmente no fígado e nos rins. A reabsorção intestinal das sulfonas excretadas pela bile contribui para uma longa retenção na corrente sanguínea; a interrupção periódica do tratamento é, por essa razão, aconselhável. Aproximadamente, 70 a 80% de uma dose de dapsona são excretados na urina como um mono-*N*-glicuronídeo ácido lábel e mono-*N*-sulfamato.

USOS TERAPÊUTICOS. A dapsona é administrada como um agente oral. Os usos terapêuticos da dapsona no tratamento da hanseníase serão descritos mais adiante. A dapsona é combinada com clorproguanila para

o tratamento da malária. Os efeitos anti-inflamatórios são a base da terapia para penfigoide, dermatite herpetiforme, dermatose bolhosa de IgA linear, condrite recorrente e úlceras causadas pela aranha marrom reclusa.

DAPSONA E DEFICIÊNCIA DA G6PD. A glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) protege os eritrócitos contra a lesão oxidativa. Entretanto, a deficiência de G6PD é encontrada em quase meio milhão de pessoas em todo o mundo. A dapsona, um agente oxidante, causa hemólise grave em pacientes com deficiência de G6PD. Portanto, os testes para essa deficiência deverão ser realizados, sempre que possível, antes do uso da dapsona.

OUTROS EFEITOS ADVERSOS. Doses de 100 mg ou menos em indivíduos saudáveis e de 50 mg ou menos em indivíduos saudáveis portadores de deficiência da G6PD não causam hemólise. A hemólise se desenvolve em quase todos os indivíduos tratados com 200 a 300 mg de dapsona por dia; a ocorrência de metemoglobinemia também é comum. Uma deficiência genética na metemoglobina redutase dependente de NADH pode levar à metemoglobinemia grave após a administração de dapsona. Foram relatados episódios isolados de cefaleia, nervosismo, insônia, visão embaçada, parestesias, neuropatia periférica reversível, febre medicamentosa, hematúria, prurido, psicose e uma variedade de exantemas cutâneos. Em certas ocasiões, ocorre uma síndrome semelhante à mononucleose infecciosa, que pode ser fatal.

PRINCÍPIOS DA QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSE

A tuberculose não é causada por uma única espécie e sim por uma mistura de espécies com 99,9% de similaridade a nível de nucleotídeo. O complexo inclui o *M. tuberculosis (typus humanus)*, *M. canettii*, *M. bovis* e *M. microti*. Todos causam tuberculose (TB), com o *M. microti* sendo responsável por apenas uns poucos casos humanos.

TERAPIA ANTITUBERCULOSE. Quando a monoterapia de fármacos anti-TB é administrada aos pacientes, a emergência da resistência determina a ineficiência desses fármacos. A taxa de mutação dos fármacos anti-TB de primeira linha está entre 10^{-7} e 10^{-10} , de modo que a probabilidade de resistência é alta para qualquer fármaco anti-TB, em pacientes com TB cavitária que apresentam aproximadamente 10^9 CFU de bacilos em uma lesão pulmonar de 3 cm. Entretanto, a probabilidade de que os bacilos desenvolvam mutações contra dois ou mais diferentes fármacos é o produto de duas taxas de mutações (entre um em cada 10^{14} e um em cada 10^{20}), o que torna a probabilidade de emergência de resistência aceitavelmente pequena. *Portanto, apenas a terapia de combinação é atualmente recomendada para o tratamento da TB.* A terapia com múltiplos fármacos levou a uma redução na sua duração.

A isoniazida, pirazinamida, rifampicina, etambutol e estreptomicina são atualmente consideradas como os agentes anti-TB de primeira linha. O moxifloxacino está sendo estudado como um agente de primeira linha. Os agentes de primeira linha são mais eficazes e mais bem tolerados, em relação aos agentes de segunda linha. Estes incluem a etionamida, PAS, ciclosserina, amicacina, canamicina e capreomicina.

TIPOS DE TERAPIA ANTITUBERCULOSE

PROFILAXIA. Após a infecção com *M. tuberculosis*, aproximadamente 10% dos indivíduos desenvolvem doença ativa ao longo da vida. O risco mais elevado de reativação da TB é em pacientes que apresentam a reação ao teste cutâneo da tuberculina de Mantoux de 5 mm ou mais e que também se encaixam em uma das seguintes categorias: tenham sido recentemente expostos à TB, apresentem infecção simultânea com HIV ou estejam imunodeprimidos. Se o teste cutâneo da tuberculina for de 10 mm ou mais, observa-se um alto risco de TB em imigrantes recentes (≤ 5 anos) de áreas com alta prevalência da doença, crianças com menos de 4 anos de idade, crianças expostas a adultos com TB, usuários de drogas intravenosas, bem como residentes e funcionários de unidades de tratamento de alto risco. Qualquer indivíduo que apresente um teste cutâneo superior a 15 mm também estará em situação de alto risco. Nos pacientes com alto risco de TB ativa, recomenda-se a profilaxia para

impedir a doença ativa. A profilaxia consiste em isoniazida oral, 300 mg diárias ou 2 vezes/semana durante seis meses em adultos. Aqueles que não podem receber isoniazida deverão tomar rifampicina, 10 mg/kg/dia durante quatro meses. Em crianças, são administradas 10 a 15 mg/kg/dia de isoniazida (máximo de 300 mg), 20 a 30 mg/kg, 2 vezes/semana, com observação direta durante nove meses. Em crianças que não toleram a isoniazida, recomenda-se o uso de 10 a 20 mg/kg/dia de rifampicina durante seis meses.

TERAPIA DEFINITIVA. O atual regime padrão para a TB suscetível ao fármaco consiste em isoniazida (5 mg/kg, máximo de 300 mg/dia), rifampicina (10 mg/kg, máximo de 600 mg/dia) e pirazinamida (15 a 30 mg/kg, máximo de 2 g/dia) durante dois meses, seguidos por 10 mg/kg de rifampicina intermitente e 15 mg/kg de isoniazida 2 ou 3 vezes/semana durante quatro meses. As crianças deverão receber 10 a 20 mg/kg de isoniazida por dia (máximo de 300 mg). A rifabutina, 5 mg/kg/dia, poderá ser usada durante todos os seis meses de terapia em pacientes adultos infectados por HIV, porque a rifampicina poderá interagir de forma adversa com alguns agentes antirretrovirais para reduzir sua eficácia. No caso de resistência à isoniazida, a terapia inicial também pode incluir etambutol (15 a 20 mg/kg/dia) ou estreptomicina (1 g/dia) até que a suscetibilidade à isoniazida seja documentada. As doses de etambutol para crianças são de 15 a 20 mg/kg/dia (máximo de 1 g) ou 50 mg/kg, 2 vezes/semana (2,5 g). Como o monitoramento da acuidade visual é difícil de ser realizado em crianças com menos de 5 anos de idade, o etambutol deverá ser usado com cautela nesses casos.

Os primeiros dois meses do regime de tratamento com os quatro fármacos são chamados de fase inicial da terapia e os últimos quatro meses de fase de continuação da terapia. A rifapentina (10 mg/kg uma vez/semana) pode ser substituída pela rifampicina na fase de continuação em pacientes que não apresentem evidência de infecção por HIV ou TB cavitária. A piridoxina, vitamina B₆ (10-50 mg/dia) deve ser administrada com isoniazida para minimizar os riscos de toxicidade neurológica em pacientes predispostos à neuropatia. A duração da terapia para a TB pulmonar sensível ao fármaco é de seis meses. Uma

duração de nove meses deverá ser adotada por pacientes com doença cavitária que ainda apresentem cultura de saliva positiva ao segundo mês. A maioria dos casos de TB extrapulmonar é tratada durante seis meses. A meningite da TB é uma exceção que requer uma terapia de 9 a 12 meses de duração. Além disso, os corticosteroides são recomendados para a pericardite da TB e resultados de uma metanálise sugerem que eles também podem ser usados na meningite da TB.

TB RESISTENTE AO FÁRMACO. No caso de resistência confirmada ao fármaco, a terapia deverá ser baseada na evidência de suscetibilidade e deverá incluir:

- Pelos menos três fármacos aos quais o patógeno seja suscetível, com pelo menos um dos agentes anti-TB injetáveis;
- No caso de MDR-TB, usar de 4 a 6 medicações para se obter melhores prognósticos;
- Pelo menos 18 meses de terapia.

A adição de uma fluoroquinolona ao regime e a ressecção cirúrgica das lesões principais têm sido associadas a um melhor prognóstico. Hoje, não existem dados que sustentem a terapia intermitente.

PRINCÍPIOS DA TERAPIA CONTRA O COMPLEXO *MYCOBACTERIUM AVIUM* (MAC)

O MAC consiste em pelo menos duas espécies: *M. intracellulare* e *M. avium*. O *M. intracellulare* causa doença pulmonar geralmente em indivíduos imunocompetentes. O *M. avium* se subdivide em uma série de subespécies: o *M. avium* subespécie *hominissuis* que doença disseminada em pacientes imunocomprometidos, o *M. avium* subespécie *paratuberculosis* tem sido implicado na etiologia da doença de Crohn e o *M. avium* subespécie *avium* que causa a TB dos pássaros. Essas bactérias são ubíquas quanto ao ambiente e podem ser encontradas na água, nos alimentos e no solo.

TERAPIA DA INFECÇÃO PULMONAR POR MAC

O *M. intracellulare* geralmente infecta pacientes imunocompetentes. Em pacientes recém-diagnosticados com pneumonia por MAC, recomenda-se a terapia tripla com fármacos: uma rifamicina, o etambutol e um macrolídeo. Para os macrolídeos, pode-se usar claritromicina oral ou azitromicina. A rifampicina costuma ser a rifamicina de escolha. A claritromicina, 1.000 mg, ou a azitromicina, 500 mg, são combinadas com o etambutol, 25 mg/kg e com 600 mg de rifampicina e administradas 3 vezes/semana, para o caso de doença bronquiectásica e nodular. A terapia é mantida por 12 meses após a última cultura negativa. Os mesmos fármacos são administrados para o caso de pacientes com doença cavitária, porém os regimes de dosagem são 250 mg de azitromicina, 15 mg/kg de etambutol e 600 mg de rifampicina. A administração parenteral de 15 mg/kg de estreptomicina ou amicacina é recomendada como quarto fármaco. A duração da terapia é semelhante à utilizada para a doença nodular. No caso de doença pulmonar avançada ou durante um novo tratamento, 330 mg diárias de rifabutina podem substituir a rifampicina. Como a suscetibilidade à claritromicina se correlaciona com o prognóstico, o risco de falha é alto quando são observados MICs elevados de claritromicina. Os pacientes em risco de falha também incluem aqueles com doença cavitária, provavelmente devido à maior carga bacilar. Mesmo no caso dessas terapias, o sucesso a longo prazo ainda é limitado (~50%).

TERAPIA PARA O COMPLEXO DE *M. AVIUM* DISSEMINADO

A doença de MAC disseminada é causada pelo *M. avium* em 95% dos pacientes. Essa é uma doença do paciente imunocomprometido. Os pacientes em risco de infecção são aqueles que contraíram outras infecções oportunistas, estão colonizados com MAC ou tiveram uma carga de RNA do HIV maior que 5 log cópias/mm³.

Os sintomas e os achados laboratoriais da doença disseminada são inespecíficos e incluem febre, sudorese noturna, perda de peso, fosfatos alcalinos séricos elevados e anemia no momento do diagnóstico. Entretanto, quando a doença ocorre em pacientes que já se encontram

em terapia antirretroviral, pode se manifestar como uma doença focal dos linfonodos, osteomielite, pneumonite, pericardite, abscessos cutâneos ou dos tecidos moles, úlceras genitais ou infecção do SNC.

TERAPIA PROFILÁTICA. A monoterapia com 1.200 mg de azitromicina oral 1 vez/semana ou com 500 mg de claritromicina 2 vezes/dia é iniciada quando o paciente apresenta uma contagem de CD4 inferior a $50/\text{mm}^3$. No caso dos pacientes intolerantes a macrolídeos, administram-se 300 mg de rifabutina por dia. Uma vez que a contagem de CD4 seja superior a 100 por mm^3 durante 3 meses ou mais, a profilaxia de MAC deverá ser interrompida.

TERAPIA DEFINITIVA E SUPRESSORA. Em pacientes com doença causada por MAC, os objetivos da terapia incluem a supressão de sintomas e a obtenção de culturas de sangue negativas. A própria infecção não é completamente erradicada até que ocorra a reconstituição imunológica. A terapia recomendada consiste em uma combinação de 500 mg de claritromicina, 2 vezes/dia, com 15 mg/kg/dia de etambutol, administrada via oral. A administração de 500 a 600 mg diárias de azitromicina é uma alternativa aceitável para a claritromicina. A adição de 300 mg diárias de rifabutina poderá melhorar os prognósticos. A mortalidade disseminada causada por MAC é alta em pacientes com uma contagem de células CD4 inferior a $50/\text{mm}^3$ ou com uma carga de MAC maior que $2 \log_{10} \text{CFU}/\text{mm}^3$ de sangue, ou na ausência de terapia antirretroviral eficaz. Nesses pacientes, um quarto fármaco poderá ser adicionado, com base no teste de suscetibilidade. Potenciais agentes candidatos a esse papel incluem a amicacina, com administração diária intravenosa de 10 a 15 mg/kg, 1 g de estreptomicina diária por via intravenosa ou intramuscular, 500 a 750 mg de ciprofloxacino oral 2 vezes/dia, 500 mg diárias de levofloxacino oral ou 400 g diárias de moxifloxacino oral. Os pacientes deverão ser mantidos em terapia supressora até que sejam alcançados os três seguintes critérios:

- Duração mínima da terapia de 12 meses;
- Contagem de CD4 superior a $100/\text{mm}^3$ por um mínimo de seis meses;
- Estejam assintomáticos para infecção por MAC.

PRINCÍPIOS DA TERAPIA ANTI-HANSENÍASE

A prevalência da doença caiu cerca de 90% desde 1985, principalmente devido à iniciativa global da OMS em eliminar a hanseníase (doença de Hansen) como um problema de saúde pública fornecendo a terapia com múltiplos fármacos (rifampicina, clofazimina e dapsona) sem custos.

TIPOS DE TERAPIA ANTI-HANSENÍASE

A terapia para a hanseníase é baseada nos regimes de múltiplos fármacos usando a rifampicina, a clofazimina e a dapsona. As razões para se usar a combinação de agentes incluem a redução no desenvolvimento da resistência, a necessidade de terapia adequada quando a resistência primária já está instalada e a redução na duração da terapia. O fármaco que possui maior efeito bactericida nos regimes atuais é a rifampicina. Devido às elevadas taxas de mortalidade e à liberação maciça de antígenos bacterianos, a rifampicina não é normalmente administrada durante uma reação “reversa” (ver adiante) ou em pacientes com eritema nodoso da hanseníase. A clofazimina é bacteriostática apenas contra o *M. leprae*. Entretanto, também possui efeitos anti-inflamatórios e pode tratar reações reversas e eritema nodoso da hanseníase. O terceiro principal agente no regime de tratamento é a dapsona. O objetivo de se administrar esses fármacos é a cura total.

HANSENÍASE PAUCIBACILAR. O regime de tratamento da OMS consiste em uma única dose de rifampicina oral de 600 mg, combinada com 100 mg de dapsona administradas sob supervisão direta 1 vez/mês durante seis meses e mais 100 mg diárias de dapsona durante os seis meses. Nos EUA, o regime consiste em 100 mg de dapsona e 600 mg de rifampicina, administradas diariamente por seis meses, seguidas pela monoterapia com dapsona durante 3 a 5 anos.

TERAPIA MULTIBACILAR. A OMS recomenda o mesmo regime utilizado para a hanseníase paucibacilar, com duas principais alterações. Primeiro, 300 mg diárias de clofazimina são adicionadas para completar a terapia.

Em segundo lugar, o regime dura um ano em vez dos seis meses. Nos EUA, o regime também é o mesmo utilizado para a doença paucibacilar, porém a terapia dupla é mantida por três anos, seguida pela monoterapia com dapsona por 10 anos. A clofazimina (um fármaco órfão) é adicionada quando ocorre resistência à dapsona ou em pacientes cronicamente reacionais. Os bacilos viáveis são mortos em três meses de terapia, sugerindo que a duração da terapia atual para a hanseníase multibacilar possa ser desnecessariamente longa. Recentemente, a OMS propôs que todas as formas de hanseníase sejam tratadas com a mesma dose utilizada para a hanseníase paucibacilar. Esse novo regime de tratamento mais curto promete reduzir drasticamente a duração da terapia.

TRATAMENTO DAS REAÇÕES NA HANSENÍASE. Os pacientes com hanseníase tuberculoide podem desenvolver “reações reversas”, manifestações de hipersensibilidade tardia a antígenos do *M. leprae*. A terapia inicial com corticosteroides ou com clofazimina é efetiva. As reações na forma lepromatosa da doença (eritema nodoso da hanseníase) caracterizam-se pelo aparecimento de nódulos intracutâneos elevados e hipersensíveis, sintomas constitucionais graves e febre alta. O tratamento com clofazimina ou talidomida é efetivo.

TERAPIA PARA OUTRAS MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

As micobactérias distintas das que já foram discutidas podem ser recuperadas a partir de uma variedade de lesões em humanos. A terapia para infecções causadas por esses organismos está resumida no Quadro 56-5.

QUADRO 56-5

Fármacos usados no tratamento de micobactérias distintas da tuberculose, hanseníase ou MAC

ESPÉCIES DE MICOBACTÉRIAS	TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA	AGENTES ALTERNATIVOS

<i>M. kansasii</i>	Isoniazida + rifampicina ^a + etambutol	Trimetoprima-sulfametoxazol; etionamida; ciclosserina; claritromicina; amicacina; estreptomicina; moxifloxacino ou gatifloxacino
Complexo <i>M. fortuitum</i>	Amicacina + doxiciclina	Cefoxitina; rifampicina; uma sulfonamida; moxifloxacino ou gatifloxacino; claritromicina; trimetoprima-sulfametoxazol; imipeném
<i>M. marinum</i>	Rifampicina + etambutol	Trimetoprima-sulfametoxazol; claritromicina; minociclina; doxiciclina
<i>Mycobacterium ulcerans</i>	Rifampicina + estreptomicina ^c	Claritromicina ^b ; rifapentina ^b
<i>M. malmoense</i>	Rifampicina + etambutol ± claritromicina	Fluoroquinolona
<i>M. haemophilum</i>	Claritromicina + rifampicina + quinolona	—

^aEm pacientes infectados por HIV, a substituição de rifabutina por rifampicina minimiza a interação dos fármacos com os inibidores de protease de HIV e com os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos.

^bBaseada em modelos animais.

^cNo caso do *Mycobacterium ulcerans*, a cirurgia é a terapia de escolha.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte ***As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman***, 12^a edição.

Capítulo 57

Agentes antifúngicos

Existem 200.000 espécies conhecidas de fungos, e a estimativa do tamanho total do Reino Fungi oscila bem acima de 1 milhão. Os residentes do reino são bastante diversos e incluem leveduras, mofos, cogumelos, pragas de plantas, os patógenos *Aspergillus fumigatus* e *Candida albicans* e a fonte de penicilina, *Penicillium chrysogenum*. Felizmente, apenas cerca de 400 fungos causam doenças em animais e menos ainda causam doenças significativas em humanos. Entretanto, as infecções fúngicas estão se tornando mais comuns em pacientes com sistema imune comprometido. Os fungos são eucariotos com paredes celulares características contendo glicanos e quitina e sua erradicação requer diferentes estratégias além daquelas utilizadas para o tratamento de infecções bacterianas. Os agentes disponíveis apresentam efeitos sobre a síntese de componentes da parede e da membrana celulares, sobre a permeabilidade da membrana, sobre a síntese de ácidos nucleicos e sobre o funcionamento do fuso de microtúbulos/mitótico (Figura 57-1). Os agentes antifúngicos descritos neste capítulo são discutidos em dois grupos principais, sistêmicos e tópicos, embora essa distinção seja um tanto arbitrária. Os agentes antifúngicos imidazóis, triazóis e poliênicos podem ser ministrados por via sistêmica ou tópica e muitas micoses superficiais podem ser tratadas sistêmica ou topicamente. O Quadro 57-1 resume as micoses comuns e sua farmacoterapia.

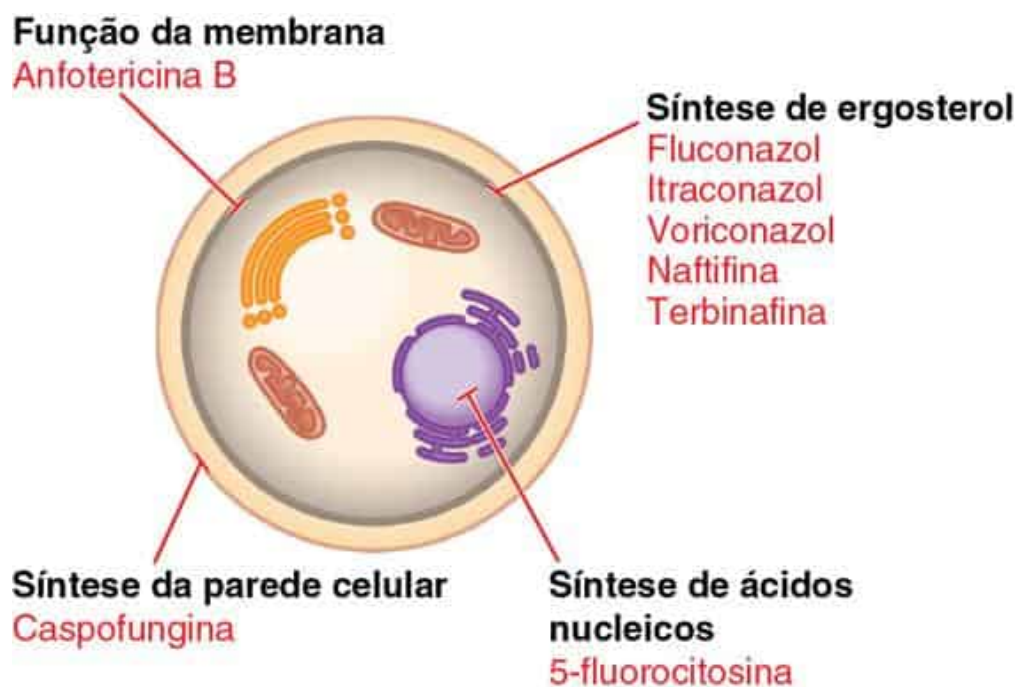


Figura 57-1 Locais de ação dos fármacos antifúngicos. Anfotericina B e outros polienos (p. ex., nistatina) ligam-se ao ergosterol nas membranas celulares fúngicas e aumentam a permeabilidade da membrana. Os imidazóis e triazóis (itraconazol e outros) inibem a 14- α -esterol demetilase, impedindo a síntese do ergosterol e levando ao acúmulo de 14- α -metilesteróis. As alilaminas (p. ex., naftifina e terbinafina) inibem a esqualeno epoxidase e impedem a síntese do ergosterol. As equinocandinas, como a caspofungina, inibem a formação de glicanos na parede celular fúngica.

QUADRO 57-1

Farmacoterapia de micoses

MICOSES PROFUNDAS	FÁRMACOS
<i>Aspergilose invasiva</i>	
Imunossuprimidas	Voriconazol, anfotericina B
Não imunossuprimidas	Voriconazol, anfotericina B, itraconazol
<i>Blastomicose</i>	
Rapidamente progressiva ou relacionada ao SNC	Anfotericina B
Indolente e não relacionada ao SNC	Itraconazol

<i>Candidíase</i>	
Profundamente invasiva	Anfotericina B, fluconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina, anidulafungina
<i>Coccidioidomicose</i>	
Progresso rápido	Anfotericina B
Indolente	Itraconazol, fluconazol
Meníngea	Fluconazol, anfotericina B intratecal
<i>Criptococose</i>	
Não relacionada à Aids e à fase inicial da Aids	Anfotericina B, flucitosina
Manutenção da Aids	Fluconazol
<i>Histoplasmose</i>	
Pulmonar crônica	Itraconazol
Disseminada	
Progressão rápida ou relacionada ao SNC	Anfotericina B
Indolente não relacionada ao SNC	Itraconazol
Manutenção da Aids	Itraconazol
Mucormicose	Anfotericina B
<i>Pseudallesqueríase</i>	Voriconazol, itraconazol
<i>Esporotricose</i>	
Cutânea	Itraconazol
Extracutânea	Anfotericina B, itraconazol
<i>Profilaxia no hospedeiro imunocomprometido</i>	Fluconazol Posaconazol Micafungina
<i>Terapia empírica no hospedeiro imunocomprometido</i> (categoria não reconhecida pelo FDA)	Anfotericina B Caspofungina Fluconazol

MICOSES SUPERFICIAIS	FÁRMACOS
<i>Candidíase</i>	
Vulvovaginal	<p><i>Tópicos</i> Butoconazol, clotrimazol, miconazol, nistatina, terconazol, tioconazol</p> <p><i>Orais</i> Fluconazol</p>
Orofaringea	<p><i>Tópicos</i> Clotrimazol, nistatina</p> <p><i>Orais (sistêmicos)</i> Fluconazol, itraconazol Posaconazol</p>
Cutânea	<p><i>Tópicos</i> Anfotericina B, cetoconazol, clotrimazol, ciclopirox, econazol, miconazol, nistatina</p>
<i>Dermatófitos</i>	<p><i>Tópicos</i> Butenafina, cetoconazol, ciclopirox, clotrimazol, econazol, haloprogina, miconazol, naftifina, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, tolnaftato, undecilenato</p> <p><i>Sistêmicos</i> Griseofulvina, itraconazol, terbinafina</p>

AGENTES ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS

FÁRMACOS PARA INFECÇÕES FÚNGICAS FORTEMENTE INVASIVAS

ANFOTERICINA B. A anfotericina B é um macrolídeo poliênico com atividade antifúngica de amplo espectro.

MECANISMO DE AÇÃO. A anfotericina B exibe atividade clínica útil contra um amplo espectro de fungos patogênicos e atividade limitada contra os protozoários *Leishmania braziliensis* e *Naegleria fowleri*. A atividade antifúngica da anfotericina B depende principalmente de sua ligação com a porção esterol, primariamente o ergosterol da membrana dos fungos sensíveis. Em razão de sua interação com esses esteróis, os agentes poliênicos parecem formar poros ou canais que aumentam a permeabilidade da membrana, permitindo o extravasamento de uma variedade de pequenas moléculas (Figura 57-1).

FORMULAÇÕES. O Quadro 57-2 resume as propriedades farmacocinéticas das quatro preparações disponíveis.

QUADRO 57-2

Parâmetros farmacocinéticos para as formulações de anfotericina B após administrações múltiplas em humanos

PRODUTO	DOSE (mg/kg)	C _{máx} (µg/mL)	ASC _(0-24h) (µg.h/mL)	V (L/kg)	Depuração (mL/h/kg)
L-AMB	5	83 ± 35,2	555 ± 311	0,11 ± 0,08	11 ± 6
ABCD	5	3,1	43	4,3	117
ABLC	5	1,7 ± 0,8	14 ± 7	131 ± 7,7	426 ± 188,5
C-AMB	0,6	1,1 ± 0,2	17,1 ± 5	5 ± 2,8	38 ± 15

Para detalhes, ver Boswell GW, Buell D, Bekersky I. AmBisome (liposomal amphotericin B): A comparative review. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38:583-592. © 1998 The American College of Clinical Pharmacology. Reimpresso com permissão de SAGE Publications.

C-AMB (anfotericina B convencional). A anfotericina B é insolúvel em água, mas é formulada para infusão intravenosa por meio da formação de um complexo do fármaco com o sal biliar desoxicolato. O complexo é comercializado como um pó liofilizado para injeção. A C-AMB forma um coloide na água, com partículas cujo diâmetro é, em grande parte, inferior a 0,4µm. O uso de filtros no equipamento de infusão intravenosa que retém as partículas superiores a 0,22µm de diâmetro removerá quantidades significativas do fármaco. A adição de eletrólitos às soluções de infusão provoca agregação do coloide.

ABCD. A dispersão coloidal de anfotericina B contém quantidades aproximadamente equimolares de anfotericina B e de sulfato de colesteril formuladas para injeção. A exemplo da C-AMB, a ABCD forma uma solução coloidal quando dispersa em solução aquosa.

L-AMB. A anfotericina B lipossomal é uma formulação de pequenas vesículas unilamelares. É fornecida na forma de pó liofilizado, que é reconstituído com água estéril para injeção.

ABLC. O complexo lipídico de anfotericina B é um complexo de anfotericina B com lipídeos (dimiristoilfosfatidilcolina e dimiristoilfosfatidilglicerol).

As três formulações de lipídeos parecem reduzir coletivamente o risco da creatinina sérica do paciente sofrer duplicação próxima a 58% durante a terapia. Entretanto, o custo de formulações lipídicas de anfotericina B excede enormemente o de C-AMB, tornando-as inacessíveis em diversos países.

ADME. A absorção GI de todas as formulações de anfotericina B é insignificante e a administração IV é indicada para o uso sistêmico. Mais de 90% da anfotericina B plasmática liga-se às proteínas. Os parâmetros farmacocinéticos variam com a formulação. Azotemia, insuficiência hepática ou hemodiálise não causam impacto mensurável sobre as concentrações plasmáticas. As concentrações de anfotericina B (via C-AMB) nos líquidos da pleura, peritônio, sinóvia e humor aquoso inflamados correspondem a aproximadamente dois terços das concentrações mínimas no plasma. Uma pequena quantidade de anfotericina B de qualquer formulação penetra no líquido cefalorraquiano (LCS), no humor vítreo e no líquido amniótico normal.

ATIVIDADE ANTIFÚNGICA; RESISTÊNCIA FÚNGICA. A anfotericina B possui atividade clínica útil contra *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus* spp., *Penicillium marneffei* e contra os agentes da mucormicose. A anfotericina B possui atividade limitada contra os protozoários *Leishmania* spp. e *N. fowleri*. O fármaco não tem nenhuma atividade antibacteriana. Alguns isolados de *Candida lusitanae* mostraram-se relativamente resistentes à anfotericina B. O *Aspergillus terreus* e, provavelmente, o *Aspergillus nidulans* podem ser mais resistentes à anfotericina B do que outras espécies de *Aspergillus*.

USOS TERAPÊUTICOS. As doses recomendadas para cada formulação estão resumidas no Quadro 57-2. A esofagite por *Candida* responde a doses muito menores que as micoses profundamente invasivas. A infusão intratecal de C-AMB mostra-se útil em pacientes com meningite causada por *Coccidioides*. Sabe-se muito pouco a respeito da administração intratecal de formulações lipídicas para recomendá-las. A C-AMB pode ser injetada no LCS da coluna lombar, na cisterna magna ou no ventrículo cerebral lateral. As reações comuns, que consistem em febre e cefaleia, podem ser diminuídas com a administração intratecal de 10 a 15 mg de hidrocortisona. As injeções locais de anfotericina B em uma articulação ou no líquido de diálise peritoneal comumente provocam irritação e dor. A injeção intraocular após vitrectomia da parte plana tem sido utilizada com sucesso na endoftalmite fúngica. A administração intravenosa de anfotericina B constitui a terapia de escolha para a mucormicose e é utilizada para tratamento inicial da meningite criptocócica, da histoplasmose rapidamente progressiva, da blastomicose, da coccidioidomicose e da peniciliose *marneffei*, bem como para pacientes que não respondem à terapia com agentes azóis na aspergilose invasiva, da esporotricose extracutânea, da fusariose, alternariose e da tricosporonose. A anfotericina B (C-AMB ou L-AMB) é frequentemente administrada a indivíduos

selecionados com neutropenia profunda, cuja febre não responde a agentes antibacterianos de amplo espectro administrados durante 5 a 7 dias.

EFEITOS ADVERSOS. As principais reações agudas às *formulações intravenosas de anfotericina B* consistem em febre e calafrios. As reações relacionadas com a infusão são as piores com ABCD e menores com L-AMB. Podem ocorrer também taquipneia e estridor respiratório ou hipotensão moderada, porém o broncospasmo verdadeiro ou a anafilaxia são raros. Os pacientes com cardiopatia ou doença pulmonar preexistentes podem exibir pouca tolerância às demandas metabólicas da reação e desenvolvem hipoxia ou hipotensão. A reação cessa espontaneamente em 30 a 45 minutos; a administração de meperidina pode encurtá-la. O pré-tratamento com paracetamol oral ou o uso de glicocorticoides por via intravenosa no início da infusão, diminuem as reações.

Ocorre azotemia em 80% dos indivíduos que recebem C-AMB para tratamento de micoses profundas. Formulações lipídicas são menos nefrotóxicas, sendo mais fracas com ABLIC, menores com L-AMB e mínimas com ABCD. A toxicidade, que depende da dose, é transitória e aumenta com terapia concomitante com outros agentes nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos ou a ciclosporina. O comprometimento funcional permanente é incomum em adultos com função renal normal antes do tratamento, a não ser que a dose cumulativa ultrapasse 3 a 4 g. Pode-se observar a ocorrência de acidose tubular e perda renal de K^+ e Mg^{2+} durante a terapia e por várias semanas depois, em geral necessitando de reposição. A administração de 1 L de solução fisiológica normal por via intravenosa, no dia da administração de C-AMB, tem sido recomendada para adultos capazes de tolerar a carga de Na^+ .

A anemia normocítica hipocrômica normalmente ocorre durante o tratamento com C-AMB. A anemia é menor com formulações lipídicas e normalmente não é observada durante as primeiras duas semanas. É principalmente decorrente da produção reduzida de eritropoietina. Os pacientes com baixos níveis plasmáticos de eritropoietina podem responder à administração de eritropoietina recombinante. Eventos comuns incluem cefaleia, náuseas, vômitos, mal-estar, perda ponderal e flebite nos locais de infusão periférica. Foi observada a ocorrência de aracnoidite como complicação da injeção de C-AMB no LCS.

FLUCITOSINA

A flucitosina (5-fluorocitosina) apresenta um espectro e atividade antifúngica consideravelmente mais restrito do que a anfotericina B.

MECANISMO DE AÇÃO. Todos os fungos sensíveis são capazes de desaminar a flucitosina para 5-fluorouracila (5-FU) (Figura 57-2), um potente antimetabólito utilizado na quimioterapia do câncer (Capítulo 61). A fluorouracila é inicialmente metabolizada para monofosfato de 5-fluorouracila-ribose (5-FUMP) pela enzima uracila fosforribosil transferase (UPRTase). A 5-FUMP é, em seguida, incorporada ao RNA (por meio da síntese de trifosfato de 5-fluoruridina) ou metabolizada a 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato (5-FdUMP), um potente inibidor da timidilato sintetase e, portanto, da síntese do DNA. A ação seletiva da flucitosina decorre da ausência ou da presença de baixos níveis de citosina desaminase nas células dos mamíferos, que impede o metabolismo da fluorouracila.

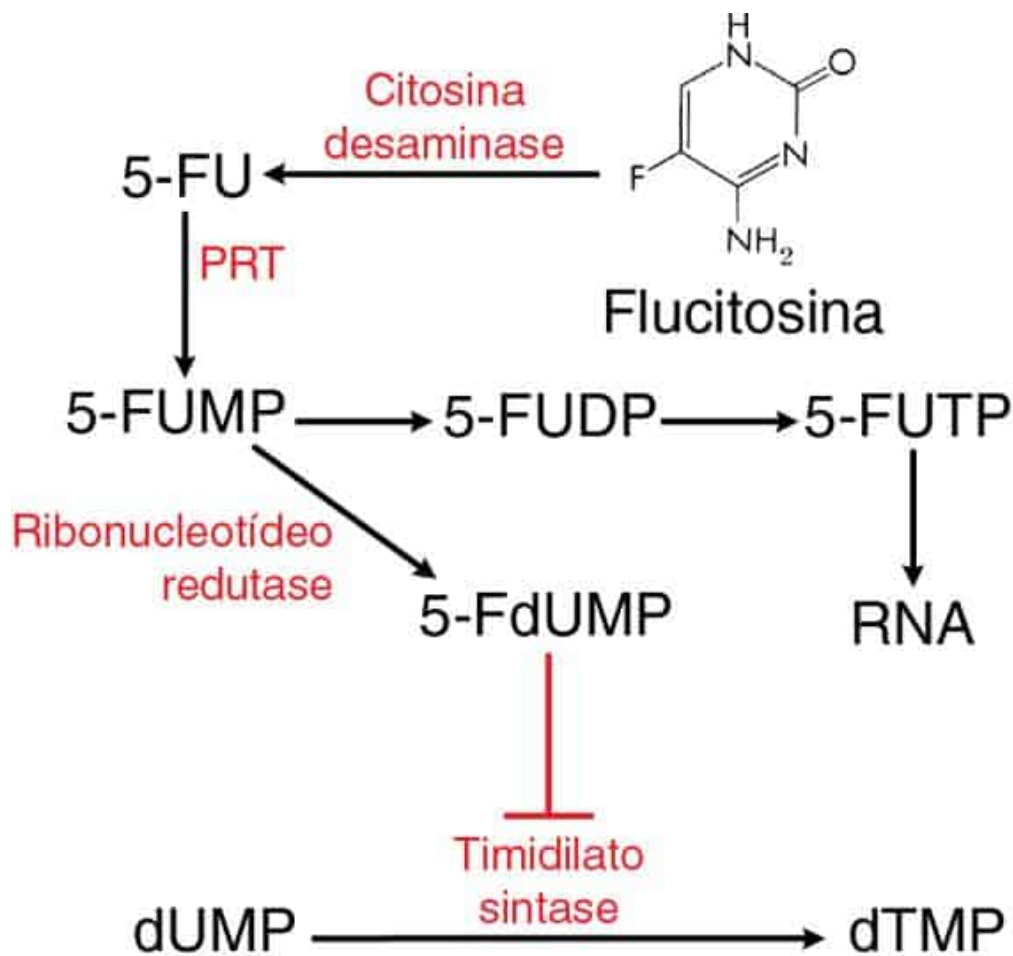


Figura 57-2 Ação da flucitosina nos fungos. A flucitosina (5-fluorocitosina) é transportada pela citosina permease na parede do fungo, onde é desaminada a 5-fluorouracila (5-FU). A 5-FU é então convertida em monofosfato de 5-fluorouracila-ribose (5-FUMP) e, a seguir, é convertida ou em trifosfato de 5-fluorouridina (5-FUTP) e incorporada ao RNA ou convertida pela ribonucleotídeo redutase em 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato (5-FdUMP), que é um potente inibidor da

timidilato sintetase. 5-FUDP, 5-fluoruridina-5'-difosfato; dUMP, desoxiuridina-5'-monofosfato; dTMP, desoxiuridina-5'-monofosfato, PRT, fosforiboriltransferase.

ATIVIDADE ANTIFÚNGICA. A flucitosina possui atividade clinicamente útil contra *Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp. e os agentes da cromoblastomicose.

RESISTÊNCIA FÚNGICA. A resistência a fármacos que surge durante a terapia (resistência secundária) constitui uma importante causa de fracasso terapêutico quando a flucitosina é utilizada isoladamente no tratamento da criptococose e da candidíase. O mecanismo dessa resistência pode consistir na perda da permease necessária para o transporte da citosina ou na redução da atividade da UPRTase ou da citosina desaminase (Figura 57-2).

ADME. A flucitosina é eficiente e rapidamente absorvida pelo trato GI e distribui-se de forma ampla pelo organismo. Aproximadamente, 80% de uma dose administrada é excretada de modo inalterado na urina. A meia-vida do fármaco é de 3 a 6 horas, porém pode atingir até 200 horas na insuficiência renal. A depuração da flucitosina equivale aproximadamente ao da creatinina. A redução da posologia é necessária em pacientes com redução da função renal, devendo-se proceder uma determinação periódica das concentrações plasmáticas do fármaco (faixa desejável de concentrações máximas, 50-100 µg/mL). A flucitosina é depurada por hemodiálise e os pacientes submetidos a esse tipo de tratamento devem receber dose única de 37,5 µg/kg após a diálise; o fármaco também é removido por diálise peritoneal.

USOS TERAPÊUTICOS. A flucitosina é administrada por via oral, 50 a 150 mg/kg/dia, em quatro doses fracionadas a intervalos de 6 horas. A flucitosina é utilizada predominantemente em combinação com a anfotericina B. Foi também recomendado um esquema, administrado totalmente por via oral, de flucitosina mais *fluconazol* para a terapia de pacientes com Aids acometidos por criptococose, entretanto, a combinação apresenta toxicidade GI considerável, e não há evidências de que a flucitosina possa contribuir com efeito benéfico. A adição de flucitosina à terapia de 6 semanas ou mais com C-AMB está associada a um risco considerável de supressão da medula óssea ou colite, se a dose de flucitosina não for imediatamente reduzida quando ocorrer azotemia induzida pela anfotericina B. As orientações para o tratamento de meningoencefalite criptocócica recomendam a adição de flucitosina (100 mg/kg oral em quatro doses divididas) é recomendada para as duas primeiras semanas de tratamento com anfotericina B em pacientes com Aids.

Efeitos adversos. A flucitosina pode deprimir a medula óssea e levar ao desenvolvimento de leucopenia. Outros efeitos adversos, incluindo exantema, náuseas, vômitos, diarreia e enterocolite grave. Em aproximadamente 5% dos pacientes, os níveis plasmáticos das enzimas hepáticas estão elevados, porém esse efeito é revertido com a interrupção da terapia. A toxicidade é mais frequente em pacientes com Aids ou com azotemia e quando as concentrações plasmáticas do fármaco ultrapassam 100 µg/mL.

IMIDAZÓIS E TRIAZÓIS

Os antifúngicos azóis abrangem duas grandes classes, os imidazóis e os triazóis. Entre os fármacos atualmente comercializados nos EUA, o clotrimazol, o miconazol, o cetoconazol, o econazol, o butoconazol, o oxiconazol, o sertaconazol e o sulconazol são imidazóis; o terconazol, o itraconazol, o fluconazol, o voriconazol e o posaconazol são triazóis. O uso tópico dos antifúngicos azóis é descrito na segunda seção deste capítulo.

MECANISMO DE AÇÃO. O principal efeito dos imidazóis e dos triazóis sobre os fungos consiste na inibição da 14- α -esterol desmetilase, uma CYP microsomal (Figura 57-1). Por conseguinte, os imidazóis e os triazóis comprometem a biossíntese do ergosterol na membrana citoplasmática e levam ao acúmulo de 14- α -metilesteróis. Esses metilesteróis podem desagregar o arranjo compacto das cadeias acil dos fosfolípidos, comprometendo as funções de determinados sistemas enzimáticos ligados à membrana, inibindo, assim, o crescimento dos fungos.

ATIVIDADE ANTIFÚNGICA. Os azóis como grupo exibem atividade clinicamente útil contra *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *C. neoformans*, *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *Coccidioides* spp., *Paracoccidioides brasiliensis* e tinhas (dermatófitos). *Aspergillus* spp., *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*), *Fusarium* e *S. schenckii* possuem sensibilidade intermediária. A *Candida krusei* e os agentes causadores da mucormicose mostram-se resistentes. Esses fármacos apresentam efeitos antiprotozoários contra *Leishmania major*. O posaconazol teve a sua atividade *in vitro* levemente melhorada contra os agentes da mucormicose.

RESISTÊNCIA. A resistência aos azóis tem surgido de forma gradual durante a terapia prolongada, causando fracassos clínicos em pacientes com infecção muito avançada pelo HIV e candidíase orofaríngea ou esofágica. O mecanismo primário de resistência em *C. albicans* consiste no acúmulo de mutações no *ERG11*, o gene

que codifica a 14- α -esterol desmetilase; ocorre resistência cruzada entre todos os azóis.

INTERAÇÃO DOS ANTIFÚNGICOS AZÓIS COM OUTROS FÁRMACOS.. Os azóis interagem com as CYPs hepáticas como substratos e inibidores (Quadro 57-3), fornecendo diversas possibilidades para a interação dos azóis com muitos outros medicamentos. Portanto, os azóis podem elevar os níveis plasmáticos de alguns fármacos administrados simultaneamente (Quadro 57-4). Outros fármacos administrados em conjunto reduzem as concentrações plasmáticas dos agentes antifúngicos azóis (Quadro 57-5). Como consequência dessas diversas interações, as combinações de certos fármacos com medicamentos antifúngicos azóis poderão ser contraindicadas (Quadro 57-6).

QUADRO 57-3

Interação dos agentes azóis antifúngicos com as CYPs hepáticas

FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ITRACONAZOL	POSACONAZOL
Inibidor de CYP3A4	Inibidor e substrato de CYP2C9	Inibidor de CYP3A4	Inibidor de CYP3A4
Inibidor de CYP2C9	Inibidor de CYP3A4		
Inibidor de CYP2C19	Inibidor de CYP2C19		

QUADRO 57-4

Fármacos exibindo concentrações plasmáticas elevadas quando administrados simultaneamente aos agentes azóis antifúngicos

Alcaloides do ergot	Efavirenz	Imatinibe	Risperidona
Alcaloides da vinca	Eletriptana	Irinotecana	Saquinavir
Alfentanila	Eplerenona	Losartano	Sildenafil
Alprazolam	Erlotinibe	Lovastatina	Sirolimo
Astemizol	Eszopiclona	Metadona	Solifenacina
Buspirona	Felodipina	Metilprednisolona	Sunitinibe
Bussulfano	Fenitoína	Midazolam	Tacrolimo
Carbamazepina	Fexofenadina	Nevirapina	Triazolam
Cisaprida	Gefitinibe	Omeprazol	Vardenafila
Ciclosporina	Glimepirida	Pimozida	Varfarina
Digoxina	Glipizida	Quinidina	Zidovudina

Docetaxel	Halofantrina	Ramelteon	Zolpidem
Dofetilida	Haloperidol	Ranolazina	

O mecanismo de interação ocorre provável e principalmente no nível das CYPs hepáticas, em especial as CYPs 3A4, 2C9 e 2D6, porém também pode envolver a glicoproteína P e outros mecanismos. Nem todos os fármacos listados interagem da mesma forma com os azóis. Para detalhes, ver Capítulo 6 e referência ao Quadro 57-5.

QUADRO 57-5

Alguns agentes que reduzem a concentração de triazol

AGENTE COADMINISTRADO	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ITRACONAZOL	POSACONAZOL
Antagonistas do H ₂	—	—	+	+
Antiácidos (simultâneo)	—		+	—
Carbamazepina	+	x	+	+
Didanosina			+	
Efavirenz		x	+	
Erva-de-são-joão		+	+	
Fenitoína	—	+	+	+
Fenobarbital		x	+	
Inibidores da bomba de próton	—	— ^a	+	+
Nevirapina		+	+	
Rifabutina		x	+	+
Rifampina	+	x	+	+
Ritonavir		x		

+, causa redução; —, não causa redução, possível aumento; x, combinação contraindicada.

^aOmeprazol e voriconazol aumentam suas C_p reciprocamente; reduzir a dose de omeprazol em 50% quando for iniciada a terapia com voriconazol. *Fonte:* Reproduzido com permissão de Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. *Sem Respir Crit Care Med*, 2008;29:192-210, que contém informações adicionais e referências.

QUADRO 57-6

Algumas combinações adicionais de azóis contraindicadas

FÁRMACO	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ITRACONAZOL	POSACONAZOL
Alfuzosina		x	x	x

Artemeter	x	x		
Bepiridil	x			
Clopidogrel	x			
Conivaptana	x	x	x	x
Dabigatrana			x	
Darunavir		x		
Dronedarona	x	x	x	x
Erva-de-são-joão		x		
Everolimo	x	x	x	x
Lopinavir		x		
Lumefantrina	x	x		
Mesoridazina	x			
Nilotinibe	x	x	x	x
Nisoldipino	Usar com cautela	x	x	x
Quinino	x	x		
Rifapentino		x	Usar com cautela	Usar com cautela
Ritonavir		x	Usar com cautela	
Rivaroxabana		x	x	
Salmeterol		x	x	x
Silodosina		x	x	x
Sinvastatina	Usar com cautela		x	
Tetrabenazina	x	x		
Tioridazina	x	x		
Tolvaptana	x	x	x	x
Topotecana			x	
Ziprasidona	x	x		

CETOCONAZOL

O cetoconazol, administrado por via oral, foi substituído pelo itraconazol no tratamento de todas as micoses, exceto quando o menor custo do cetoconazol supera

as vantagens do itraconazol. O cetoconazol algumas vezes é utilizado para inibir a produção excessiva de glicocorticoides em pacientes com síndrome de Cushing ([Capítulo 42](#)) e está disponível para uso tópico.

ITRACONAZOL

O itraconazol não apresenta o efeito supressor do cetoconazol sobre os corticosteroides, porém retém a maior parte de suas propriedades farmacológicas e expande o espectro antifúngico. Esse agente triazólico sintético é uma mistura racêmica equimolar de quatro diastereoisômeros.

ADME. O itraconazol está disponível na forma de cápsulas e em uma solução em hidroxipropil- β -ciclodextrina para administração oral. O fármaco em forma de cápsulas é mais bem absorvido no estado pós-prandial, enquanto a solução oral sofre melhor absorção em jejum, produzindo concentrações plasmáticas máximas maiores que 150% daquelas obtidas com as cápsulas. O itraconazol é metabolizado no fígado; trata-se de um substrato e, ao mesmo tempo, de um potente inibidor da CYP3A4. É encontrado no plasma na concentração aproximadamente igual à de um metabólito biologicamente ativo, o hidroxí-itraconazol. Mais de 99% do fármaco nativo e do metabólito ligam-se às proteínas plasmáticas. Nenhum deles aparece na urina nem no LCS. A meia-vida do itraconazol no estado de equilíbrio dinâmico é de cerca de 30 a 40 horas. Os níveis do estado de equilíbrio do itraconazol são alcançados apenas em quatro dias, enquanto os do hidroxí-itraconazol são atingidos em sete dias; por conseguinte, recomenda-se a administração de doses de ataque no tratamento das micoses profundas. A hepatopatia grave aumenta as concentrações plasmáticas de itraconazol, enquanto a azotemia e a hemodiálise não exercem nenhum efeito.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. Os Quadros 57-4, 57-5 e 57-6 fornecem uma relação de interações selecionadas dos azóis com outros fármacos.

USOS TERAPÊUTICOS. O itraconazol constitui o fármaco de escolha para pacientes com infecções não meníngeas indolentes causadas por *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *P. brasiliensis* e *Coccidioides immitis*. O fármaco também é útil no tratamento da aspergilose invasiva indolente fora do SNC, particularmente após estabilização da infecção com anfotericina B. Embora não seja aprovado para esse uso, o itraconazol constitui uma escolha razoável para o tratamento da pseudallesqueríase, uma infecção que não responde à terapia com anfotericina B, bem como da esporotricose cutânea e extracutânea, tinea do corpo e tinea versicolor extensa. Os pacientes infectados pelo HIV com histoplasmose disseminada ou com infecções por *P. marneffei* apresentam uma incidência diminuída de recidiva quando recebem terapia de “manutenção” prolongada com

itraconazol ([Capítulo 59](#)). O itraconazol não é recomendado para terapia de manutenção da meningite criptocócica em pacientes infectados pelo HIV, devido a uma elevada incidência de recidiva. A terapia a longo prazo tem sido utilizada em pacientes não infectados pelo HIV com aspergilose broncopulmonar alérgica para diminuir a dose de glicocorticoides e reduzir as crises de broncospasmo agudo. A solução de itraconazol mostra-se eficaz e foi aprovada para uso na candidíase orofaríngea e esofágica. Como a solução apresenta mais efeitos colaterais GI do que os comprimidos de fluconazol, a solução de itraconazol costuma ser reservada para pacientes que não respondem ao fluconazol.

Posologia. Para o tratamento das micoses profundas, administra-se uma dose de ataque de 200 mg de itraconazol, 3 vezes/dia nos primeiros três dias. Após as doses de ataque, são administradas duas cápsulas de 100 mg, 2 vezes/dia, associadas ao alimento. As doses fracionadas podem aumentar a área sob a curva (ASC). Para a terapia de manutenção de pacientes infectados pelo HIV com histoplasmose disseminada, utiliza-se uma dose de 200 mg/dia. A onicomiose pode ser tratada com 200 mg, 1 vez/dia durante 12 semanas ou, para os casos de infecções restritas às unhas dos dedos da mão, dois ciclos mensais de 200 mg, 2 vezes/dia durante uma semana, seguidos por um período de três semanas sem terapia — constituindo a denominada terapia em pulsos. O uso de terbinafina (250 mg), 1 vez/dia é superior à terapia em pulsos com itraconazol. Na candidíase orofaríngea, a solução oral de itraconazol deve ser tomada em jejum, na dose de 100 mg (10 mL), 1 vez/dia, que deve ser agitada vigorosamente na boca antes de sua deglutição para otimizar o efeito tópico. Os pacientes com afta não esofágica responsiva ou refratária ao tratamento com fluconazol recebem 100 mg da solução, 2 vezes/dia durante 2 a 4 semanas.

EFEITOS ADVERSOS; PRECAUÇÕES. Podem ocorrer efeitos adversos do itraconazol em consequência de interações com muitos outros fármacos (Quadros 57-3 e 57-4). A hepatotoxicidade grave raramente tem levado à insuficiência hepática e morte. O itraconazol intravenoso provoca efeito inotrópico dependente da dose, que pode resultar em insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com comprometimento da função ventricular. Na ausência de fármacos interativos, o itraconazol em forma de cápsulas e em suspensão são bem tolerados na dose de 200 mg/dia. A ocorrência de diarreia, cólicas abdominais, anorexia e náuseas é mais comum com o uso da suspensão do que com o uso de cápsulas. Quando tratados com 50 a 400 mg/dia em cápsulas, foi relatada a ocorrência de náuseas e vômitos, hipertrigliceridemia, hipopotassemia, aumento dos níveis séricos de aminotransferase e exantema em 2 a 10% dos pacientes. Em certas ocasiões, o exantema exige a interrupção do fármaco, porém a maioria dos efeitos adversos pode ser controlada com a redução da dose. Foi observada a ocorrência de

hipopotassemia profunda em pacientes tratados com 600 mg ou mais ao dia e naqueles que recentemente receberam terapia prolongada com anfotericina B. A administração de doses de 300 mg, 2 vezes/dia, resultou em outros efeitos colaterais, incluindo insuficiência suprarrenal, edema dos membros inferiores, hipertensão e, em pelo menos um caso, rabdomiólise. As doses superiores a 400 mg/dia não são recomendadas para uso a longo prazo. A anafilaxia raramente tem sido observada, bem como erupções graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson. O itraconazol pertence à Categoria C para os casos de gravidez e é contraindicado para o tratamento de onicomicose durante a gravidez ou no caso de mulheres que pretendem engravidar.

FLUCONAZOL

ADME. O fluconazol sofre absorção quase completa pelo trato GI. As concentrações plasmáticas são essencialmente iguais, seja quando administrado por via oral ou por via intravenosa; sua biodisponibilidade não é alterada pela presença de alimento nem pela acidez gástrica. A excreção renal é responsável por mais de 90% da eliminação do fármaco; sua meia-vida de eliminação é de 25 a 30 horas. O fluconazol rapidamente difunde-se nos líquidos corporais, incluindo leite materno, escarro e saliva; as concentrações no LCS podem atingir 50 a 90% dos níveis plasmáticos. O intervalo entre as doses deve ser aumentado na insuficiência renal. Deve-se administrar uma dose de 100 a 200 mg após cada sessão de hemodiálise.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. O fluconazol é um inibidor da CYP3A4 e da CYP2C9 (Quadros 57-3 e 57-4). Os pacientes que recebem mais de 400 mg/dia ou aqueles com azotemia que apresentam níveis sanguíneos elevados de fluconazol podem exibir interações medicamentosas que não são observadas em outras circunstâncias.

USOS TERAPÊUTICOS

Candidíase. O fluconazol, na dose de 200 mg no primeiro dia e, em seguida, 100 mg/dia, durante pelo menos duas semanas, mostra-se eficaz na candidíase orofaríngea. Doses de 100 a 200 mg/dia têm sido utilizadas para diminuir a candidúria em pacientes de alto risco. A administração de uma dose única de 150 mg é eficaz na candidíase vaginal não complicada. Uma dose de 400 mg/dia diminui a incidência de candidíase profunda em receptores de transplante de medula óssea alogênica e mostra-se útil no tratamento da candidemia em pacientes não imunossuprimidos. O fármaco tem sido utilizado com sucesso como tratamento empírico da neutropenia febril em indivíduos que não respondem a agentes antibacterianos e que não são considerados de alto risco para infecções

fúngicas. A *C. glabrata* torna-se mais resistente após exposição prolongada ao fluconazol. O uso empírico de fluconazol em caso de suspeita de candidemia pode não ser aconselhável em pacientes que tenham recebido profilaxia com fluconazol a longo prazo e poderão ser colonizados com *C. glabrata* resistente ao azol. Não se deve esperar que *Candida krusei* responda ao fluconazol ou a outros agentes azólicos.

Criptococose. O fluconazol, na dose de 400 mg/dia, é utilizado nas primeiras oito semanas de tratamento da meningite criptocócica em pacientes com Aids, após estabilização do seu estado clínico com pelo menos duas semanas de anfotericina B intravenosa. Depois de oito semanas, em pacientes não mais sintomáticos, a dose é reduzida para 200 mg/dia e mantida indefinidamente. Se o paciente tiver completado 12 meses de tratamento para criptococose, responder à HAART, tiver uma contagem de células CD4 que se mantém superior a 200/mm³ durante pelo menos seis meses e for assintomático para meningite criptocócica, é razoável suspender o fluconazol de manutenção enquanto a resposta das células CD4 for mantida. O fluconazol, em dose de 400 mg/dia, tem sido recomendado como terapia de continuação em pacientes sem Aids, com meningite criptocócica, que responderam a um ciclo inicial de C-AMB ou L-AMB, bem como para pacientes com criptococose pulmonar.

Outras micoses. O fluconazol constitui o fármaco de escolha para o tratamento da meningite por coccidioide, devido à boa penetração no LCS e à sua morbidade bem menor em comparação com a anfotericina B intratecal. Em outras formas de coccidioidomicose, o fluconazol é comparável ao itraconazol. O fluconazol não possui atividade útil contra a histoplasmose, a blastomicose ou esporotricose e não é eficaz na prevenção nem no tratamento da aspergilose. O fluconazol não apresenta nenhuma atividade na mucormicose.

EFEITOS ADVERSOS. Os efeitos colaterais naqueles que recebem o tratamento durante mais de 7 dias, independentemente da dose, incluem os seguintes: náuseas, cefaleia, exantema, vômitos, dor abdominal e diarreia (todos na faixa de 2-4%). Pode ocorrer alopecia reversível com terapia prolongada, em dose de 400 mg/dia. Foram relatados casos raros de morte por insuficiência hepática ou por síndrome de Stevens-Johnson. O fluconazol tem sido associado às deformidades esqueléticas e cardíacas em alguns lactentes nascidos de duas mulheres que tomaram altas doses durante a gravidez. O fluconazol é um agente de Categoria C que deveria ser evitado durante a gravidez.

POSOLOGIA. O fluconazol é comercializado nos EUA em forma de comprimidos de 50, 100, 150 e 200 mg para administração oral, pó para suspensão oral, de 10 e 40 mg/mL e soluções intravenosas contendo 2 mg/mL em soro fisiológico ou soro

glicosado. As dosagens geralmente recomendadas são de 50 a 400 mg diárias para administração oral ou intravenosa. Uma dose de ataque correspondente a duas vezes a dose de manutenção diária geralmente é administrada no primeiro dia de terapia. O tratamento de manutenção prolongada poderá ser necessário para impedir a recorrência. As crianças são tratadas com 3 a 12 mg/kg, 1 vez/dia (máximo: 600 mg/dia).

VORICONAZOL

O voriconazol é um triazol com estrutura semelhante à do fluconazol, porém com espectro ampliado e baixa hidrossolubilidade.

ADME. A biodisponibilidade oral é de 96%. O volume de distribuição apresenta-se elevado (4,6 L/kg), com extensa distribuição do fármaco pelos tecidos. O seu metabolismo ocorre por meio da CYPs 2C19 e 2C9; a CYP3A4 desempenha um papel limitado. A meia-vida de eliminação plasmática é de 6 horas. O voriconazol sofre metabolismo não linear, de modo que o uso de doses mais altas produz aumentos mais que lineares na exposição sistêmica ao fármaco. Os polimorfismos genéticos da CYP2C19 podem produzir diferenças de até quatro vezes na exposição ao fármaco; aproximadamente 20% dos asiáticos são homozigotos para hipometabolização, em comparação com 2% de brancos e afro-americanos. Menos de 2% do fármaco inicial é recuperado na urina; 80% dos metabólitos inativos são excretados pela urina. A dose total não deve ser ajustada em caso de azotemia ou hemodiálise. Os pacientes com cirrose leve a moderada devem receber a mesma dose de ataque de voriconazol, porém metade da dose de manutenção. A formulação intravenosa do voriconazol contém sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBECD), que é excretada pelo rim. Ocorre acúmulo significativo de SBECD quando a depuração da creatinina é inferior a 50 mL/minuto; nesse caso, o voriconazol oral é preferido.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. O voriconazol é metabolizado pelas CYPs 2C19, 2C9 e CYP3A4 e também as inibe (em ordem decrescente de potência). O principal metabólito do voriconazol, o voriconazol N-óxido, também inibe estas CYPs. Os inibidores ou os indutores dessas CYPs podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de voriconazol, respectivamente. O voriconazol e seu metabólito principal podem aumentar as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados por essas enzimas (Quadros 57-3, 57-4 e 57-5). Como a ASC do sirolimo aumenta em 11 vezes quando o voriconazol é utilizado, a administração simultânea é contraindicada. *Quando for iniciada a administração de voriconazol em um paciente que estiver recebendo 40 mg/dia ou mais de omeprazol, a dose deste último deverá ser reduzida pela metade.*

USOS TERAPÊUTICOS. O voriconazol demonstrou uma eficiência superior à C-AMB na terapia primária da aspergilose invasiva. Embora não aprovado, o voriconazol tem sido usado na terapia empírica de pacientes neutropênicos, cuja febre não respondeu à terapia antibacteriana de mais de 96 horas de duração. O voriconazol é aprovado para o uso em caso de candidíase esofágica. O voriconazol é aprovado para tratamento inicial de candidemia e aspergilose invasiva, bem como para terapia de recuperação em pacientes com infecções causadas por *P. boydii* (*S. apiospermum*) e por *Fusarium*. A resposta positiva de pacientes com micose cerebral sugere que o fármaco penetra no cérebro infectado.

EFEITOS ADVERSOS. O voriconazol é teratogênico em animais, e seu uso geralmente é contraindicado durante a gravidez (Categoria D). Apesar de ser, em geral, bem tolerado, foram relatados casos esporádicos de hepatotoxicidade; a função hepática deve ser monitorada. O voriconazol pode prolongar o intervalo QTc, que pode se tornar significativo em pacientes com outros fatores de risco para *torsade de pointes*. Alucinações auditivas ou visuais transitórias são frequentes após a primeira dose, normalmente à noite e particularmente com administração intravenosa; os sintomas diminuem com o tempo. Os pacientes, ao receberem sua primeira infusão intravenosa, têm apresentado reações anafilatóides, necessitando que seja feita a interrupção do fármaco. Foi relatada a ocorrência de exantema em 6% dos pacientes.

POSOLOGIA. O tratamento é habitualmente iniciado com infusão intravenosa de 6 mg/kg, a cada 12 horas, em duas doses, seguidas de 3 a 4 mg/kg, a cada 12 horas, administradas com velocidade de até 3 mg/kg/hora. Com a melhora do paciente, continua-se com a administração oral, 200 mg, a cada 12 horas. Os indivíduos que não respondem podem receber 300 mg a cada 12 horas. Como as refeições ricas em gorduras diminuem a biodisponibilidade do voriconazol, o fármaco por via oral deve ser administrado 1 hora antes ou depois das refeições.

POSACONAZOL

O posaconazol é um análogo estrutural sintético do itraconazol, que apresenta o mesmo amplo espectro antifúngico, porém apresenta uma atividade *in vitro* até quatro vezes maior contra leveduras e fungos filamentosos, incluindo os agentes da mucormicose. Como no caso de outros imidazóis, o mecanismo de ação é a inibição da esterol 14- α demetilase.

ADME. A biodisponibilidade é variável e significativamente aumentada pela presença do alimento. O fármaco possui uma longa meia-vida de fase terminal (25-31 h), um amplo volume de distribuição (331-1.341 L) e uma extensa ligação à proteína (98%). A exposição sistêmica é quatro vezes superior nos

metabolizadores lentos, com CYP2C19 em homozigose, do que nos metabolizadores homozigotos do tipo selvagem. As concentrações do estado de equilíbrio são alcançadas em 7 a 10 dias no caso de serem administradas quatro doses diárias. O comprometimento renal causa um modesto aumento nas concentrações plasmáticas. Quase 80% do fármaco e seus metabólitos são excretados nas fezes, com 66% da dose inalterada. A principal via metabólica é a glicoronidação hepática de UDP. A hemodiálise não remove quantidades detectáveis desse fármaco altamente ligado à proteína da circulação. O ácido gástrico melhora a absorção. Os fármacos que reduzem o ácido gástrico (p. ex., cimetidina e esomeprazol) diminuem a exposição ao posaconazol em 32 a 50%. A diarreia reduziu a concentração plasmática média em 37%.

USO TERAPÊUTICO. O posaconazol é usado para o tratamento da candidíase orofaríngea, embora o fluconazol seja o fármaco preferido devido à segurança e o custo. O posaconazol está aprovado para a profilaxia contra candidíase e aspergilose em pacientes com mais de 13 anos de idade, que apresentam neutropenia prolongada ou doença enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) grave. O posaconazol está aprovado na União Europeia como terapia de recuperação para a aspergilose e diversas outras infecções, assim como o itraconazol e o voriconazol. O posaconazol está disponível como uma suspensão aromatizada contendo 40 mg/mL. A dosagem para adultos e crianças com mais de 8 anos de idade é de 200 mg (suspensão de 5 mL), 3 vezes ao dia em caso de profilaxia. O tratamento da infecção ativa se iniciou com 200 mg, 4 vezes ao dia, e foi alterado para 400 mg, 2 vezes ao dia, em caso de melhora da infecção. Todas as doses devem ser administradas durante uma refeição completa.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. O posaconazol inibe a CYP3A4. A administração simultânea com rifabutina ou fenitoína aumenta a concentração plasmática desses fármacos e reduz a exposição ao posaconazol pela metade. O posaconazol não é conhecido por prolongar a repolarização cardíaca, porém ele não deve ser administrado simultaneamente com fármacos que sejam substratos para CYP3A4 e prolonguem o intervalo QTc (Quadros 57-4 e 57-6).

EFEITOS ADVERSOS. Efeitos adversos comuns incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e dor de cabeça. Embora os efeitos adversos ocorram pelo menos em um terço dos pacientes, a interrupção do fármaco em estudo de longo prazo devido a estes tem sido de apenas 8%. O posaconazol foi classificado como Categoria C na gravidez.

POSOLOGIA. A dosagem para adultos e crianças com mais de 8 anos de idade é de 200 mg (suspensão de 5 mL), 3 vezes/dia, como profilaxia. O tratamento da

infecção ativa é iniciado com 200 mg, 4 vezes/dia, e alterado para 400 mg, 2 vezes/dia, uma vez que a infecção tenha melhorado. Todas as doses deverão ser administradas durante uma refeição completa.

ISAVUCONAZOL

O isavuconazol (BAL8557) é um pró-fármaco hidrossolúvel do triazol sintético, BAL4815, em fase de investigação. O pró-fármaco é rapidamente clivado por esterases no corpo humano para liberar o triazol ativo. Sua atividade *in vitro* é comparável à do voriconazol. Após administração oral, o fármaco apresenta uma meia-vida longa, de aproximadamente 100 horas e é bem tolerado. Ensaios de Fase III estão sendo desenvolvidos em pacientes com candidíase profundamente invasiva e aspergilose.

EQUINOCANDINAS

As *equinocandinas* inibem a formação de 1,3- β -D-glicanos na parede celular, reduzindo sua integridade estrutural (Figura 57-3), levando à instabilidade osmótica e à morte celular. Três equinocandinas estão aprovadas para uso clínico: a caspofungina, a micafungina e a anidulafungina. Todas são lipopeptídeos cíclicos com um núcleo hexapeptídico. Os fungos suscetíveis incluem espécies de *Candida* e de *Aspergillus*.

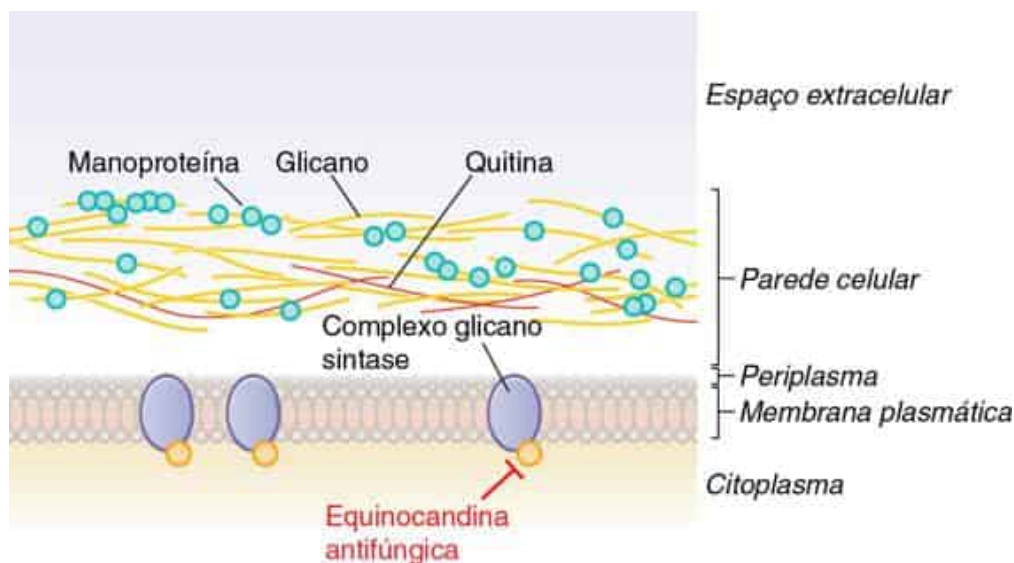


Figura 57-3 A ação das equinocandinas. A resistência da parede celular fúngica é mantida pelos polissacarídeos fibrilares, principalmente o β -1,3-glicano e a quitina, que ligam-se de forma covalente um ao outro e às proteínas. Um complexo glicano sintase na membrana plasmática catalisa a síntese do β -1,3-glicano; o glicano é

expulso para o interior do periplasma e incorporado à parede celular. As equinocandinas inibem a atividade do complexo glicano sintase, levando à perda da integridade estrutural da parede celular. Uma subunidade da glicano sintase designada Fks1p é tida como alvo da equinocandina. As mutações em Fks1p, codificada por *FSK1*, levam à resistência às equinocandinas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS GERAIS. As equinocandinas diferem um pouco entre si em termos farmacocinéticos (Quadro 57-7), porém compartilham a falta de biodisponibilidade oral, a extensa ligação à proteína (> 97%), a incapacidade de penetrar no LCS, a ausência de depuração renal e o fato de ocasionar apenas um leve a modesto efeito de insuficiência hepática acompanhando a concentração plasmática do fármaco. Os efeitos adversos são mínimos. Todos os três agentes são classificados na Categoria C para gravidez.

QUADRO 57-7

Farmacocinética das equinocandinas em humanos

FÁRMACO	DOSE (mg)	C _{máx} (µg/mL)	ASC _{0-24h} (mg.h/L)	t _{1/2} (h)	>CI (mL/min/kg)
Caspofungina	70	12	93,5	10	0,15
Micafungina	75	7,1	59,9	13	0,16
Anidulafungina	200	7,5	104,5	25,6	0,16

Para detalhes, ver Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhadar C. The echinocandins: Comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology*, 2006;78:161-177.

CASPOFUNGINA

O acetato de caspofungina é um lipopeptídeo semissintético hidrossolúvel.

FARMACOLOGIA CLÍNICA. O catabolismo ocorre, em grande parte, por hidrólise e *N*-acetilação, sendo os metabólitos excretados na urina e nas fezes. A presença de insuficiência hepática leve e moderada aumenta a ASC em 55 e 76%, respectivamente. A caspofungina aumenta os níveis de tacrolimo em 16%, que deverá ser controlado por monitoramento-padrão. A ciclosporina eleva levemente os níveis de caspofungina. A rifampicina e outros fármacos que ativam CYP3A4 podem causar uma leve redução nos níveis de caspofungina. A caspofungina foi aprovada para terapia inicial da candidíase profundamente invasiva e como terapia de recuperação para pacientes com aspergilose invasiva que não respondem ou que não toleram os fármacos aprovados, como formulações de anfotericina B ou voriconazol. A caspofungina também foi aprovada para a candidíase esofágica e para o tratamento de pacientes persistentemente

neutropênicos e febris, com suspeita de infecções fúngicas. A caspofungina tem sido notavelmente bem tolerada, com exceção da ocorrência de flebite no local da infusão. Foram relatados efeitos semelhantes aos da histamina, com a infusão rápida. Outros sintomas foram equivalentes aos observados em pacientes tratados com fluconazol.

A caspofungina é administrada por via intravenosa, 1 vez/dia, durante 1 hora. Na candidemia e na terapia de recuperação da aspergilose, a dose inicial é de 70 mg, seguida de 50 mg/dia. A dose poderá ser aumentada para 70 mg/dia nos pacientes que recebem rifampicina, bem como naqueles que não conseguem responder a 50 mg. A candidíase esofágica é tratada com 50 mg/dia. Na insuficiência hepática moderada, a dose deverá ser reduzida para 35 mg diárias.

MICAFUNGINA

A micafungina é uma equinocandina semissintética hidrossolúvel. A micafungina apresenta farmacocinética linear em uma faixa ampla de doses (1-3 mg/kg) e idades. Pequenas quantidades do fármaco são metabolizadas no fígado pela arilsulfatase e a catecol O-metiltransferase. Aproximadamente, 71% do fármaco nativo e de seus metabólitos são excretados pelas fezes. A redução da dose na insuficiência hepática moderada não é necessária. A depuração é mais rápida em bebês prematuros e intermediária em crianças de 2 a 8 anos de idade, quando comparado ao observado em crianças mais velhas e em adultos. A micafungina é um fraco inibidor de CYP3A4, aumentando a ASC da nifedipina em 18% e do sirolimo em 21%. A micafungina não apresenta efeito sobre a depuração do tacrolimo.

O fármaco está aprovado para o tratamento da candidíase profundamente invasiva e da candidíase esofageana e para a profilaxia da candidíase profundamente invasiva em receptores de transplantes de células progenitoras hematopoiéticas. A micafungina é administrada por via intravenosa em 100 mg/dia durante 1 hora em adultos, sendo 50 mg recomendadas para profilaxia e 150 mg para a candidíase esofageana.

ANIDULAFUNGINA

A anidulafungina é um composto semissintético hidrossolúvel extraído do fungo *A. nidulans*. O fármaco é depurado do corpo por degradação química lenta. Não ocorre nenhum metabolismo pelo fígado ou excreção renal. Não são conhecidas interações medicamentosas. A anidulafungina não foi inferior ao fluconazol na candidemia de pacientes não neutropênicos e está aprovada para o tratamento da candidíase esofágica. O fármaco dissolvido no diluente fornecido é infundido 1 vez/dia, em soro fisiológico ou em glicose a 5% em água, a uma taxa que não

exceda 1,1 mg/minuto. No caso da candidíase profundamente invasiva, a anidulafungina é administrada diariamente com uma dose de ataque de 200 mg, seguidas por 100 mg diárias. Para a candidíase esofageana, a dose de ataque é de 100 mg, seguidos por 50 mg diários.

GRISEOFULVINA

MECANISMO DE AÇÃO. A griseofulvina é um agente fungistático praticamente insolúvel que inibe a função dos microtúbulos e, conseqüentemente, rompe o arranjo do fuso mitótico. Embora seus efeitos sejam semelhantes aos da *colchicina* e dos alcaloides da vinca, os locais de ação da griseofulvina sobre a proteína microtubular são distintos; a griseofulvina interage com uma proteína associada aos microtúbulos.

ADME. Os níveis sanguíneos observados após a administração oral são muito variáveis. Ocorre uma melhora da absorção quando o fármaco é ingerido com uma refeição gordurosa. Como as taxas de dissolução e de desagregação limitam a biodisponibilidade da griseofulvina, são utilizados atualmente pós em preparações de dimensões microscópicas e ultramicroscópicas. A griseofulvina possui meia-vida plasmática de cerca de um dia, e é possível detectar aproximadamente 50% da dose oral na urina dentro de cinco dias, principalmente na forma de metabólitos; o metabólito primário é a 6-metilgriseofulvina. Os barbitúricos diminuem a absorção da griseofulvina pelo trato GI.

A griseofulvina deposita-se nas células precursoras da ceratina; quando essas células se diferenciam, o fármaco encontra-se firmemente ligado à ceratina, proporcionando uma resistência prolongada à invasão fúngica. Por esse motivo, os cabelos ou as unhas de crescimento recente são os primeiros a ficarem livres da doença. À medida que é eliminada, a ceratina que contém fungos é liberada e substituída por tecido normal. A griseofulvina é detectável no extrato córneo da pele em 4 a 8 horas após sua administração oral. Apenas uma fração muito pequena da dose é encontrada nos líquidos corporais e nos tecidos.

ATIVIDADE ANTIFÚNGICA. A griseofulvina é fungistática *in vitro* para várias espécies dos dermatófitos *Microsporum*, *Epidermophyton* e *Trichophyton*. O fármaco não apresenta efeito sobre bactérias ou sobre outros fungos.

USOS TERAPÊUTICOS. As doenças micóticas da pele, dos cabelos e das unhas respondem à terapia com griseofulvina. Nos casos infantis de tinha da cabeça, a griseofulvina permanece como fármaco de escolha; a eficácia é melhor no caso de tinha da cabeça causada por *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*, *Trichophyton schoenleinii* e *Trichophyton verrucosum*. A griseofulvina também se

mostra eficiente nas dermatofitoses da pele glabra, tinha crural e tinha do corpo causadas por *M. canis*, *Trichophyton rubrum*, *T. verrucosum* e *Epidermophyton floccosum*, e tinha das mãos (*T. rubrum* e *T. mentagrophytes*) e da barba (espécies de *Trichophyton*). As infecções causadas por *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* podem exigir doses mais altas que as convencionais.

POSOLOGIA. A dose diária recomendada de griseofulvina é de 2,3 mg/kg (até 500 mg) para crianças e de 500 mg a 1 g para adultos. Podem-se utilizar doses de 1,5 a 2 g/dia por curtos períodos no tratamento de infecções graves ou extensas. Os melhores resultados são obtidos quando a dose diária é fracionada e administrada a intervalos de 6 horas. O tratamento deve ser mantido até que o tecido infectado seja substituído por cabelos, pele ou unhas normais, o que exige um mês para as dermatofitoses do couro cabeludo e dos cabelos, 6 a 9 meses para as unhas das mãos e pelo menos um ano para as unhas dos pés. O itraconazol ou a terbinafina são mais eficientes para o tratamento da onicomicose.

EFEITOS ADVERSOS. A incidência de reações decorrentes do uso da griseofulvina é muito baixa. A cefaleia é observada em 15% dos pacientes. Outros efeitos colaterais incluem manifestações GI e do sistema nervoso e a exacerbação do efeito do álcool. Foi também observada a ocorrência de hepatotoxicidade. Os efeitos hematológicos incluem leucopenia, neutropenia, basofilia pontilhada e monocitose; com frequência, esses efeitos desaparecem apesar da continuação do tratamento. Devem-se efetuar exames hematológicos pelo menos uma vez por semana durante o primeiro mês de tratamento ou por mais tempo. Os efeitos renais comuns incluem albuminúria e cilindrúria, sem qualquer evidência de insuficiência renal. As reações que acometem a pele consistem em urticária do frio e do calor, fotossensibilidade, líquen plano, eritema, exantema semelhante ao eritema multiforme e erupções vesiculares e morbiliformes. Raramente, verifica-se desenvolvimento de síndromes da doença do soro e angioedema grave durante o tratamento com griseofulvina. Foram observados efeitos semelhantes aos dos estrogênios em crianças. Com o uso crônico do fármaco foi constatada uma elevação moderada, porém inconsistente, das protoporfirinas fecais.

A griseofulvina induz as CYPs, aumentando, assim, a taxa de metabolismo da varfarina; em alguns pacientes, pode ser necessário efetuar um ajuste na dose desta última. O fármaco pode reduzir a eficácia de anticoncepcionais orais com baixo conteúdo de estrogênio, provavelmente por meio de um mecanismo semelhante.

TERBINAFINA

A terbinafina é uma alilamina sintética, estruturalmente semelhante ao agente tópico naftifina (ver adiante). Ela atua inibindo a esqualeno epoxidase fúngica, reduzindo,

dessa forma, a biossíntese do ergosterol (Figura 57-1).

A terbinafina é bem absorvida, porém sua biodisponibilidade é reduzida para cerca de 40% em virtude do metabolismo hepático de primeira passagem. O fármaco acumula-se na pele, nas unhas e na gordura. A meia-vida inicial é aproximadamente 12 horas, mas estende-se para 200 a 400 horas no estado de equilíbrio dinâmico. Não se recomenda o uso da terbinafina em pacientes com azotemia pronunciada ou insuficiência hepática. A rifampicina diminui as concentrações plasmáticas de terbinafina, enquanto a cimetidina as aumenta. A terbinafina é bem tolerada, com baixa incidência de desconforto GI, cefaleia ou exantema. Muito raramente, podem ocorrer hepatotoxicidade, neutropenia grave, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. O fármaco situa-se como Categoria B durante a gravidez e recomenda-se que a terapia sistêmica com terbinafina para a onicomicose seja adiada até o seu final. A terbinafina, administrada na forma de comprimido de 250 mg/dia em adultos, é, de certa forma, mais eficaz do que o itraconazol para tratamento da onicomicose das unhas. A duração do tratamento, que varia de acordo com o local tratado, é tipicamente de 6 a 12 semanas. Pode-se melhorar a eficácia na onicomicose pelo uso simultâneo de um esmalte de unhas contendo 5% de amorolfina. A terbinafina também é eficaz no tratamento da tinea da cabeça e é usada informalmente para tratar dermatofitoses em outras partes do corpo.

AGENTES ANTIFÚNGICOS TÓPICOS

O tratamento tópico mostra-se útil em muitas infecções fúngicas superficiais, isto é, aquelas limitadas ao extrato córneo, à mucosa escamosa ou à córnea. Essas doenças incluem as dermatofitoses, a candidíase, a tinea versicolor, a pedra, a tinea negra e a ceratite fúngica.

A formulação preferida para aplicação cutânea consiste habitualmente em creme ou solução. As pomadas são incômodas e muito oclusivas. O uso de pós limita-se, em grande parte, aos pés e às lesões úmidas das virilhas e de outras áreas intertriginosas. A administração tópica de agentes antifúngicos não tem sucesso para as micoses das unhas (onicomicose) e dos cabelos (tinha do couro cabeludo) e não tem nenhuma aplicação no tratamento das micoses subcutâneas, como a esporotricose e a cromoblastomicose. Independentemente da formulação, a penetração dos agentes tópicos nas lesões hiperkeratóticas é, com frequência, precária. A remoção da ceratina infectada e espessa é algumas vezes útil na terapia.

IMIDAZÓIS E TRIAZÓIS DE USO TÓPICO

Essas classes de fármacos estritamente relacionadas são agentes antifúngicos sintéticos, utilizados de forma tópica ou sistêmica. As indicações para uso tópico incluem as dermatofitoses, a tinha versicolor e a candidíase mucocutânea. A resistência aos imidazóis ou triazóis é muito rara entre os fungos que causam dermatofitoses.

APLICAÇÃO CUTÂNEA. As preparações para uso cutâneo descritas adiante são eficazes no tratamento da tinha do corpo, tinha do pé, tinha crural, tinha versicolor e candidíase cutânea. Devem ser aplicadas 2 vezes/dia durante 3 a 6 semanas. As formulações cutâneas não são apropriadas para uso oral, vaginal ou ocular.

APLICAÇÃO VAGINAL. Os cremes, os supositórios e os comprimidos vaginais para tratamento da candidíase vaginal são utilizados 1 vez/dia durante 1 a 7 dias, de preferência ao deitar. Nenhum destes se mostra útil na tricomoníase. Os cremes vaginais são administrados, em sua maioria, em quantidades de 5 g. Três formulações vaginais — comprimidos de clotrimazol, supositórios de miconazol e creme de terconazol — são fornecidas em preparações com doses altas e baixas. Recomenda-se menor duração do tratamento para as doses mais elevadas. Essas preparações são administradas durante 3 a 7 dias. Aproximadamente, 3 a 10% da dose vaginal é absorvida. Nenhum efeito adverso sobre o feto humano foi atribuído ao uso vaginal de imidazóis ou triazóis.

USO ORAL. O uso de trociscos* orais de clotrimazol é apropriadamente considerado como terapia tópica. A única indicação para essa pastilha de 10 mg consiste na candidíase orofaríngea.

CLOTTRIMAZOL. A absorção do clotrimazol é inferior a 0,5% após aplicação na pele intacta; na vagina, a absorção é de 3 a 10%. As concentrações fungicidas permanecem na vagina por um período de até três dias após sua aplicação. A pequena quantidade absorvida é metabolizada no fígado e excretada na bile. O clotrimazol aplicado à pele pode causar ardência, eritema, edema, formação de vesículas, descamação, prurido e urticária. Quando aplicado à vagina, cerca de 1,6% das pacientes queixam-se de leve sensação de queimação e, raramente, de cólicas abdominais baixas, ligeiro aumento da frequência urinária ou exantema. O parceiro sexual pode apresentar irritação peniana ou uretral. O clotrimazol por via oral pode causar irritação GI. Nos pacientes que utilizam pastilhas, a incidência desse efeito colateral é de aproximadamente 5%.

USOS TERAPÊUTICOS. O clotrimazol está disponível na forma de creme a 1%, loção, pó, solução aerossol e solução, creme vaginal a 1 ou 2% ou comprimidos vaginais de 100, 200 ou 500 mg e pastilhas de 10 mg. Para aplicação vaginal, os esquemas

convencionais consistem em 1 comprimido de 100 mg, 1 vez/dia, ao deitar, durante sete dias, 1 comprimido de 200 mg/dia durante três dias, 1 comprimido de 500 mg inserido apenas 1 vez ou 5 g de creme 1 vez/dia, durante três dias (creme a 2%) ou sete dias (creme a 1%). Para a candidíase orofaríngea, os trociscos devem ser dissolvidos lentamente na boca, 5 vezes/dia durante 14 dias.

O uso tópico do clotrimazol cura as infecções por dermatófitos em 60 a 100% dos casos. Os índices de cura na candidíase cutânea atingem 80 a 100%. Na candidíase vulvovaginal, a taxa de cura é habitualmente superior a 80% quando se utiliza um esquema de sete dias. O esquema de três dias com 200 mg, 1 vez/dia, parece ser igualmente eficaz, assim como o tratamento em dose única (500 mg). As recidivas são comuns após todos os esquemas. O índice de cura com os trociscos no tratamento da candidíase oral e faríngea pode atingir 100% no hospedeiro imunocompetente.

ECONAZOL

O econazol é o derivado descloro do miconazol. O econazol penetra rapidamente no extrato córneo, onde é encontrado em concentrações eficazes até a metade da derme. Menos de 1% de uma dose aplicada parece ser absorvido no sangue. Aproximadamente, 3% dos pacientes apresentam eritema local, queimação, ardência ou prurido. O nitrato de econazol está disponível como creme miscível em água (1%) para ser aplicado duas vezes ao dia.

MICONAZOL

O miconazol penetra rapidamente no extrato córneo da pele e persiste por mais de quatro dias após sua aplicação. Ocorre absorção de menos de 1% no sangue. A absorção não ultrapassa 1,3% quando aplicado à vagina. Os efeitos adversos da aplicação tópica na vagina consistem em queimação, prurido ou irritação em aproximadamente 7% das pacientes e, raramente, cólica pélvica (0,2%), cefaleia, urticária ou exantema cutâneo. A irritação, a queimação e a maceração são raras após aplicação cutânea. O miconazol é considerado seguro durante a gravidez, apesar de alguns autores evitarem seu uso vaginal durante o primeiro trimestre.

USOS TERAPÊUTICOS. O nitrato de miconazol está disponível em forma de creme, pomada, loção, pó, gel, pó em aerossol e solução em aerossol. Para evitar a maceração, apenas a loção deve ser aplicada nas áreas intertriginosas. O miconazol está disponível na forma de creme vaginal a 2 e 4% e como supositórios vaginais de 100, 200 ou 1.200 mg, aplicados na parte alta da vagina ao deitar durante sete, três ou um dias, respectivamente. No tratamento da tinha do pé, tinha crural e tinha versicolor, a taxa de cura pode ser superior a 90%. No tratamento da candidíase vulvovaginal, a taxa de cura micológica ao final de um mês é de aproximadamente

80 a 95%. Algumas vezes, o prurido é aliviado após uma única aplicação. Algumas infecções vaginais causadas por *C. glabrata* também respondem ao tratamento.

TERCONAZOL E BUTOCONAZOL

O terconazol é um triazol com mecanismo de ação semelhante ao dos imidazóis. O supositório vaginal de 80 mg é introduzido ao deitar durante três dias; o creme vaginal a 0,4% é utilizado durante sete dias, e o creme a 0,8%, durante três dias. A eficácia clínica e a aceitação do paciente a ambas as preparações são pelo menos tão boas quanto as do clotrimazol em pacientes com candidíase vaginal.

O butoconazol é um imidazol que, do ponto de vista farmacológico, é muito semelhante ao clotrimazol. O nitrato de butoconazol está disponível como creme vaginal a 2%. Devido à resposta mais lenta durante a gravidez, recomenda-se um período de tratamento de seis dias (durante o segundo e terceiro trimestres).

TIOCONAZOL

O tioconazol é um imidazol comercializado para o tratamento da vulvovaginite causada por *Candida*. Aplica-se uma dose única de 4,6 g de pomada (300 mg) ao deitar.

OXICONAZOL, SULCONAZOL E SERTACONAZOL

Esses derivados imidazólicos são utilizados para tratamento tópico de infecções causadas por dermatófitos patogênicos comuns. O nitrato de oxiconazol está disponível na forma de creme a 1% e loção; o nitrato de sulconazol é fornecido em forma de solução a 1% e/ou creme. O sertaconazol é um creme a 2%, comercializado para o tratamento da tinha do pé.

CETOCONAZOL

Este imidazol está disponível como um creme a 0,5%, espuma, gel e xampu, outros para infecções cutâneas por dermatófitos, tinha versicolor e dermatite seborreica.

AGENTES ANTIFÚNGICOS ESTRUTURALMENTE DIVERSOS

CICLOPIROX OLAMINA

O ciclopirox olamina apresenta atividade antifúngica de amplo espectro. É fungicida para *C. albicans*, *E. floccosum*, *M. canis*, *T. mentagrophytes* e *T. rubrum*. Inibe também o crescimento de *Malassezia furfur*. Após ser aplicado na pele, penetra por meio da epiderme até a derme; entretanto, mesmo sob oclusão, ocorre absorção de menos de 1,5% na circulação sistêmica. Como a meia-vida é de

1,7 horas, não há acúmulo sistêmico do fármaco. O fármaco penetra nos folículos pilosos e nas glândulas sebáceas. Algumas vezes pode causar hipersensibilidade. Está disponível na forma de creme a 0,77%, gel, suspensão e loção para tratamento da candidíase cutânea e para as tinhas do corpo, crural, do pé e versicolor. Uma solução tópica a 8% está disponível para o tratamento da onicomicose. O ciclopírox em gel e xampu a 1% também são usados para o tratamento da dermatite seborreica do couro cabeludo. Foram registradas taxas de cura de 81 a 94% nas dermatomicoses e infecções por *Candida*. Não foi observada nenhuma toxicidade tópica.

HALOPROGINA

A haloprogina é um éter fenólico halogenado. É fungicida para várias espécies de *Epidermophyton*, *Pityrosporum*, *Microsporum*, *Trichophyton* e *Candida*. Verifica-se a ocorrência ocasional de irritação, prurido, sensação de queimação, vesiculação, maceração aumentada e “sensibilização” (ou exacerbação da lesão), particularmente no pé, quando são utilizadas meias ou calçados fechados. A haloprogina é pouco absorvida pela pele; é convertida em triclorofenol no corpo; a toxicidade sistêmica da aplicação tópica parece ser baixa. O creme ou a solução de haloprogina é aplicada 2 vezes/dia durante 2 a 4 semanas. O fármaco é utilizado principalmente contra a tinha crural, do corpo, da mão e versicolor. A haloprogina não está mais disponível nos EUA.

TOLNAFTATO

O tolnaftato é um tiocarbamato. Mostra-se eficaz no tratamento da maioria das micoses cutâneas causadas por *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *E. floccosum*, *M. canis*, *M. audouinii*, *Microsporum gypseum* e *M. furfur*, porém é ineficaz contra *Candida*. Na tinha do pé, a taxa de cura é de aproximadamente 80%, em comparação com cerca de 95% para o miconazol. O tolnaftato está disponível em concentração de 1% na forma de creme, gel, pó, pó em aerossol e solução tópica, ou como líquido em aerossol tópico. Em geral, o prurido é aliviado em 24 a 72 horas. A involução das lesões interdigitais causadas por fungos sensíveis está frequentemente completa em 7 a 21 dias. Não foram registradas reações tóxicas ou alérgicas ao tolnaftato.

NAFTIFINA

A naftifina, uma alilamina sintética inibe a esqualeno-2,3-epoxidase, inibindo, portanto, a biossíntese fúngica de ergosterol. O fármaco possui atividade fungicida de amplo espectro *in vitro*. O cloridrato de naftifina está disponível na forma de creme ou gel a 1%. É eficaz no tratamento tópico das tinhas crural e do corpo; recomenda-se aplicar 2 vezes/dia. O fármaco é bem tolerado, embora tenha-se

observado a ocorrência de irritação local em 3% dos pacientes tratados. A naftifina também pode ser eficaz no tratamento da candidíase cutânea e da tinea versicolor, embora ainda não esteja aprovada para esses usos.

TERBINAFINA

A terbinafina na forma de creme ou aerossol a 1% é aplicada 2 vezes/dia e mostra-se eficaz nas tinas do corpo, crural e do pé. A terbinafina é menos ativa contra espécies de *Candida* e *M. furfur*, porém o creme também pode ser utilizado na candidíase cutânea e na tinea versicolor.

BUTENAFINA

O cloridrato de butenafina é um derivado benzilamínico com um mecanismo de ação e espectro de atividade semelhantes aos da terbinafina, naftifina e outras alilaminas.

AGENTES ANTIFÚNGICOS POLIÊNICOS

NISTATINA

A nistatina, um macrolídeo tetraênico produzido pelo *Streptomyces noursei*, é estruturalmente semelhante à anfotericina B e possui o mesmo mecanismo de ação. O fármaco não é absorvido pelo trato GI, pela pele ou pela vagina. A nistatina é útil apenas para a candidíase e é fornecida em preparações para a administração cutânea, vaginal ou oral para esse propósito. As infecções das unhas e as lesões cutâneas hiperqueratinizadas ou crostosas não respondem ao fármaco. Os pós são preferidos para as lesões úmidas e são aplicados 2 a 3 vezes/dia. Os cremes ou as pomadas são utilizados 2 vezes/dia. Dispõe-se também de combinações de nistatina com antibacterianos ou corticosteroides. Os imidazóis ou triazóis são agentes mais eficazes para o tratamento da candidíase vaginal. A suspensão de nistatina é normalmente eficaz para o tratamento da candidíase oral de hospedeiros imunocompetentes. Além do gosto amargo e das queixas ocasionais de náuseas, os efeitos adversos são incomuns.

AGENTES ANTIFÚNGICOS DIVERSOS

ÁCIDO UNDECILÊNICO

O ácido undecilênico é primariamente fungistático e contra uma variedade de fungos, incluindo os que causam dermatofitoses. O ácido undecilênico está disponível na forma de creme, pó, pó em aerossol, sabão e líquido. O undecilenato de zinco é comercializado em combinação com outros ingredientes. O zinco proporciona uma ação adstringente, que ajuda a suprimir a inflamação. A pomada composta por ácido undecilênico contém tanto o próprio ácido (~ 5%) quanto

undecilenato de zinco (~ 20%). O undecilenato de cálcio está disponível sob a forma de pó. As preparações de ácido undecilênico são utilizadas no tratamento de diversas dermatomicoses, particularmente a tinha do pé. Podem-se aplicar à pele concentrações do ácido de até 10%, bem como as do ácido e sal na pomada composta. As preparações não costumam ser irritantes para os tecidos, e a sensibilização a elas é incomum. Na tinha do pé, a infecção frequentemente persiste, apesar do tratamento intensivo e a taxa de “cura” clínica é de aproximadamente 50%, sendo muito menor que a observada com os imidazóis, haloproquina ou tolnaftato. As preparações de ácido undecilênico também foram aprovadas para uso no tratamento da dermatite das fraldas, tinha crural e outras afecções dermatológicas de menor gravidade.

Ácido benzoico e ácido salicílico. Uma pomada contendo os ácidos benzoico e salicílico é conhecida como pomada de Whitfield. Combina a ação fungistática do benzoato com a ação ceratolítica do salicilato (em uma proporção de 2:1, habitualmente 6-3%) e é utilizada principalmente no tratamento da tinha do pé. Como o ácido benzoico é apenas fungistático, a erradicação da infecção apenas ocorre após a eliminação do extrato córneo infectado. Faz-se necessário o uso contínuo da medicação por várias semanas a meses. O ácido salicílico acelera a descamação. A pomada também é utilizada algumas vezes no tratamento da tinha do couro cabeludo. Pode ocorrer uma leve irritação no local da aplicação.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12^a edição.

* N. de R.T. Trocisco – preparação farmacêutica sólida que tem por veículo o açúcar e que assume formas variáveis. Em seu lugar poderíamos usar a palavra pastilha.

Capítulo 58

Agentes antivirais (não retrovirais)

Os vírus são microrganismos simples que consistem em DNA ou RNA de filamento único ou duplo circundado por um envoltório proteico denominado *capsídeo*. Alguns vírus também possuem um envelope lipídico que, da mesma forma que o capsídeo, pode conter glicoproteínas antigênicas. Os agentes antivirais eficazes inibem eventos específicos da replicação do vírus ou inibem preferencialmente a síntese de ácidos nucleicos ou de proteínas *dirigidas pelo vírus, e não pela célula hospedeira* (Quadro 58-1). As moléculas da célula hospedeira que são essenciais para a replicação viral também podem proporcionar alvos para intervenção. A Figura 58-1 fornece um diagrama esquemático do ciclo de replicação de vírus típicos de DNA e RNA.

QUADRO 58-1

Estágios de replicação viral e possíveis alvos de ação de agentes antivirais

ESTÁGIO DE REPLICAÇÃO	CLASSES DE INIBIDORES SELETIVOS
<i>Entrada na célula</i>	
Fixação Penetração	Chamarizes receptores solúveis, anticorpos antirreceptores, inibidores de proteínas de fusão
<i>Desnudamento</i> Liberação do genoma viral	Bloqueadores de canais iônicos, estabilizadores do capsídeo
<i>Transcrição do genoma viral</i> ^a Transcrição do RNA mensageiro viral Replicação do genoma viral	Inibidores da DNA-polimerase, da RNA-polimerase, da transcriptase reversa, da helicase, da primase ou da integrase
<i>Tradução de proteínas virais</i> Proteínas reguladoras (precoces) Proteínas estruturais (tardias)	Interferons, oligonucleotídeos <i>antisense</i> , ribozimas Inibidores de proteínas reguladoras
<i>Modificações pós-traducionais</i> Clivagem proteolítica Miristoilação, glicosilação	Inibidores da protease

Montagem de componentes do vírion	Interferons, inibidores de proteínas de montagem
Liberação Brotamento, lise celular	Inibidores da neuraminidase, anticorpos antivirais, linfócitos citotóxicos

^aDepende da estratégia específica de replicação do vírus, mas é necessária uma enzima definida pelo vírus para a realização de parte do processo.

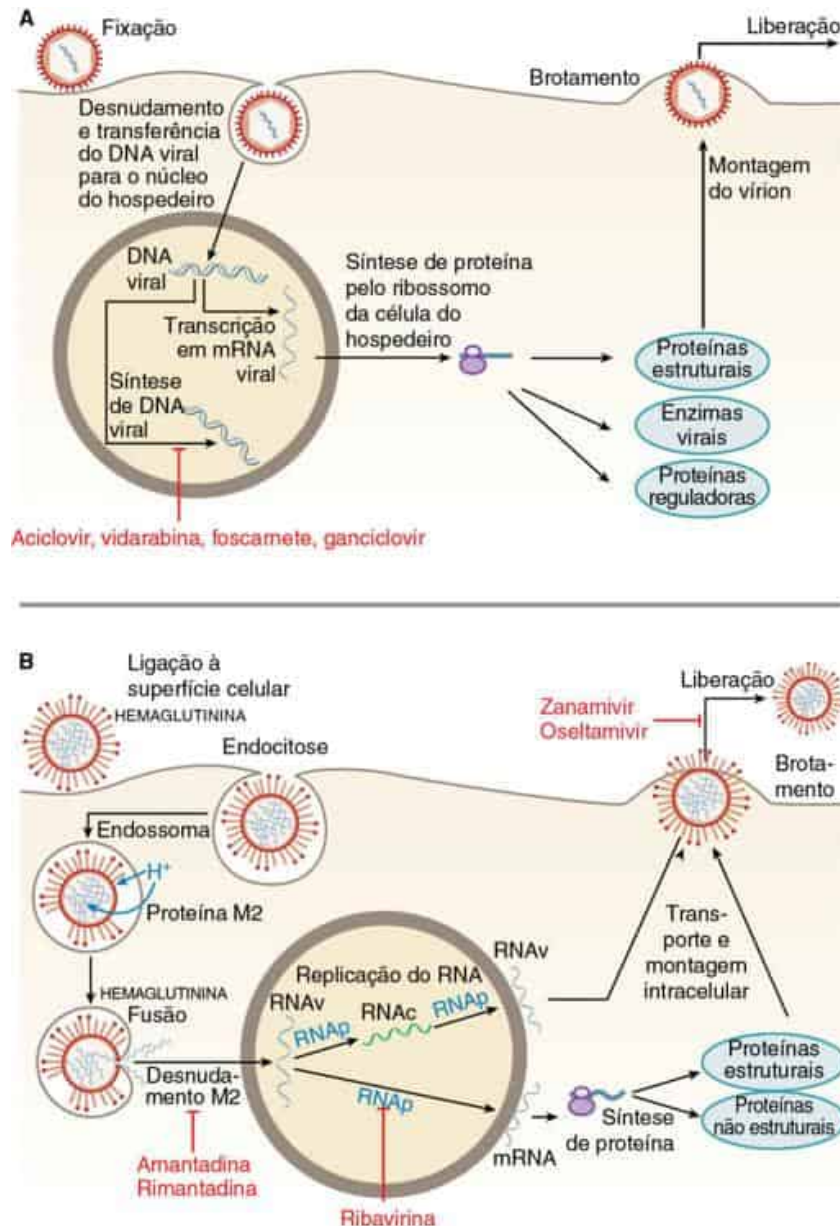



Figura 58-1 Ciclos de replicação dos vírus de DNA (A) e de RNA (B). Os ciclos de replicação do herpes-vírus (A) e do vírus da influenza (B) são exemplos de vírus codificados por DNA e RNA, respectivamente. São também indicados os locais de atuação dos agentes antivirais. DNAc, DNA complementar; RNAc, RNA complementar; DNAP,

DNA-polimerase; mRNA, RNA mensageiro; RNAP, RNA-polimerase; RNAv, RNA viral. O símbolo  indica bloqueio do crescimento do vírus. **A.** Ciclo de replicação do herpes-vírus simples, um vírus de DNA, e os prováveis locais de ação dos agentes antivirais. A replicação dos herpes-vírus é um processo regulado em múltiplas etapas. Após infecção, ocorre transcrição de um pequeno número de genes imediatos precoces; esses genes codificam proteínas que regulam a sua própria síntese e são responsáveis pela síntese dos genes precoces envolvidos na replicação do genoma, como as timidinacinas, DNA-polimerases, etc. Após replicação do DNA, a maior parte dos genes do herpes-vírus (denominados *genes tardios*) é expressa e codifica proteínas que são incorporadas nos vírions da progênie ou que ajudam a sua montagem. **B.** Ciclo de replicação do vírus da *influenza*, um vírus de RNA, e os locais dos efeitos dos agentes antivirais. A célula de mamífero ilustrada é uma célula epitelial das vias respiratórias. A proteína M2 do vírus da *influenza* permite o influxo de íons hidrogênio no interior do vírion que, por sua vez, promove a dissociação dos segmentos da RNP (proteína ribonuclear) e sua liberação no citoplasma (desnudamento). A síntese do mRNA do vírus da *influenza* exige um iniciador (*primer*) clivado do mRNA celular e utilizado pelo complexo RNAP viral. Os inibidores da neuraminidase, zanamivir e oseltamivir, inibem especificamente a liberação do vírus da progênie.

Os vírus de DNA incluem poxvírus (varíola), herpes-vírus (catapora, herpes-zóster, herpes oral e genital), adenovírus (conjuntivite, faringite), hepadnavírus (hepatite B [HBV]) e papilomavírus (verrugas). A maioria dos vírus de DNA penetra no núcleo da célula hospedeira, onde o DNA viral é transcrito em mRNA pela polimerase da célula hospedeira; o mRNA é traduzido de modo habitual pela célula hospedeira em proteínas específicas do vírus. Uma exceção a essa estratégia são os poxvírus; eles conduzem sua própria RNA-polimerase e replicam-se no citoplasma da célula hospedeira.

Quanto aos vírus de RNA, a estratégia de replicação baseia-se em enzimas no virion para sintetizar mRNA ou o RNA viral passa a atuar como o seu próprio mRNA. O mRNA é traduzido em diversas proteínas virais, incluindo a RNA-polimerase, que dirige a síntese de mais mRNA viral e RNA genômico. A maioria dos vírus de RNA completa sua replicação no citoplasma, porém alguns deles, como o vírus da *influenza*, são transcritos no núcleo da célula hospedeira. Os exemplos de vírus de RNA incluem o vírus da rubéola (sarampo germânico), os rabdovírus (raiva), os picornavírus (poliomielite, meningite, resfriados, hepatite A), os arenavírus (meningite, febre de Lassa), os flavivírus (meningoencefalite do Nilo ocidental, febre amarela, hepatite C), os ortomixovírus (*influenza*), os paramixovírus (sarampo, caxumba) e os coronavírus (resfriados, síndrome respiratória aguda grave [SRAS]). Os retrovírus representam um grupo especial de vírus de RNA que inclui o vírus da imunodeficiência humana (HIV); a quimioterapia para retrovírus é descrita no [Capítulo 59](#).

O Quadro 58-2 resume os fármacos atualmente aprovados para infecções não retrovirais. Suas propriedades farmacológicas são apresentadas adiante, de acordo com sua classe, conforme relacionado no quadro.

QUADRO 58-2

Nomenclatura de agentes antivirais

NOME GENÉRICO	OUTROS NOMES	FORMAS POSOLÓGICAS DISPONÍVEIS
Agentes anti-herpes-vírus		
Aciclovir	ACV, acicloguanosina	IV, O, T, oft ^a
Cidofovir	HPMPC, CDV	IV
Fanciclovir	FCV	O
Foscarnete	PFA, fosfonoformato	IV, O ^a
Fomivirseno	ISIS 2922	Intravítrea
Ganciclovir	GCV, DHPG	IV, O, intravítrea
Idoxuridina	IDUR	Oft
Penciclovir	PCV	T, IV ^a
Trifluridina	TFT, trifluorotimidina	Oft
Valaciclovir		O
Valganciclovir		O
Agentes anti-influenza		
Amantadina		O
Oseltamivir	GS4104	O
Rimantadina		O
Zanamivir	GC167	Inalação
Agentes anti-hepatite		
Adefovir dipivoxila	Bis-pom-PMEA	O
Entecavir		O
Interferon alfa-N1		Injetável
Interferon alfa-N3		Injetável
Interferon alfacon-1		Injetável
Interferon alfa-2B		Injetável
Interferon alfa-2A		Injetável
Lamivudina	3TC	O

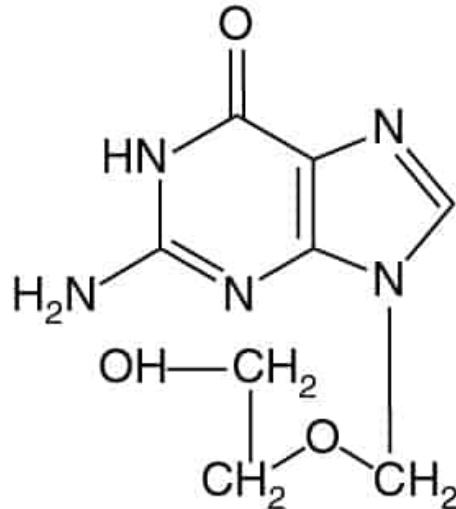
Interferon α -peguilado 2A		SC
Interferon α -peguilado 2B		SC
Outros agentes antivirais		
Ribavirina		O, inalação, IV
Telbivudina		O
Tenofovir disoproxila fumarato	TDF	O
Imiquimode		T

^aAtualmente não aprovado para uso nos EUA. IV, intravenosa; O, oral; T, tópica; oft, oftálmica.

AGENTES ANTI-HERPES-VÍRUS

A infecção pelo herpes-vírus simples tipo 1 (HSV-1) causa tipicamente doenças na boca, na face, no esôfago ou no cérebro. O herpes-vírus simples tipo 2 (HSV-2) geralmente provoca infecções na genitália, no reto, na pele, nas mãos ou nas meninges. Ambos causam infecções graves em recém-nascidos. O aciclovir é o protótipo de um grupo de agentes antivirais que são congêneres de glicosídeos, que sofrem fosforilação intracelular por uma cinase viral e que são subsequentemente transformados, por enzimas da célula hospedeira, em inibidores da síntese do DNA viral. Agentes relacionados incluem o penciclovir e o ganciclovir.

ACICLOVIR E VALACICLOVIR. O aciclovir é um análogo acíclico do nucleosídeo guanina, que carece de uma 3'-hidroxila na cadeia lateral. O valaciclovir é o pró-fármaco éster L-valil do aciclovir.



ACICLOVIR

O uso clínico do aciclovir limita-se aos herpes-vírus. O aciclovir é mais ativo contra o HSV-1 (0,02-0,9 µg/mL), aproximadamente 2 vezes menos ativo contra o HSV-2 (0,03-2,2 µg/mL), 10 vezes menos potente contra o VZV (0,8-4,0 µg/mL) e o vírus Epstein-Barr (EBV) e menos ativo contra o citomegalovírus (CMV) (em geral, > 20 µg/mL) e o herpes-vírus humano 6 (HHV-6). Em geral, o crescimento de células de mamíferos não infectadas não é afetado por altas concentrações de aciclovir (> 50 µg/mL).

USOS TERAPÊUTICOS. Nos indivíduos imunocompetentes, os benefícios clínicos do aciclovir e do valaciclovir são maiores nas infecções iniciais pelo HSV do que nas recidivantes. Esses fármacos mostram-se particularmente úteis em pacientes imunocomprometidos, visto que esses indivíduos são acometidos por infecções mais frequentes e mais graves por HSV e VZV. Como o VZV é menos sensível ao aciclovir que o HSV, é necessário utilizar doses mais altas para o tratamento de infecções pelo HSV. O valaciclovir oral é tão eficaz quanto o aciclovir oral nas infecções pelo HSV e mais ativo no tratamento do herpes-zóster. O aciclovir é terapeuticamente ineficaz nas infecções estabelecidas por citomegalovírus (CMV), porém tem sido utilizado para profilaxia do CMV em pacientes imunocomprometidos. A leucoplaquia pilosa oral relacionada ao EBV pode melhorar com aciclovir. O aciclovir oral em associação com corticosteroides sistêmicos parece ser benéfico no tratamento da paralisia de Bell, porém o valaciclovir é ineficaz na neurite vestibular aguda. Ver os detalhes dos regimes de dosagem para indicações específicas do tratamento de infecções por HSV, VZV e CMV na 12ª edição do texto original

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. O aciclovir inibe a síntese de DNA viral por um mecanismo delineado na Figura 58-2. Sua seletividade de ação depende da sua interação com duas proteínas virais distintas: a *timidinacina* e a *DNA-polimerase* do HSV. A captação celular e a fosforilação inicial são facilitadas pela timidinacina do HSV. A

afinidade do aciclovir pela timidinacina do HSV é cerca de 200 vezes maior do que pela enzima de mamíferos. As enzimas celulares convertem o monofosfato em trifosfato de aciclovir, competindo pelo dGTP endógeno. O agente imunossupressor micofenolato mofetila ([Capítulo 35](#)) potencializa a atividade anti-herpes do aciclovir e de agentes relacionados por depleção das reservas intracelulares de dGTP. O trifosfato de aciclovir inibe competitivamente as DNA-polimerases virais e, em menor grau, as DNA-polimerases celulares. O trifosfato de aciclovir também é incorporado no DNA viral, onde atua como elemento de terminação da cadeia, devido à falta de um grupo 3'-hidroxila. Por meio de um mecanismo denominado *inativação suicida*, o modelo de DNA interrompido que contém aciclovir liga-se à DNA-polimerase viral, resultando em sua inativação irreversível.

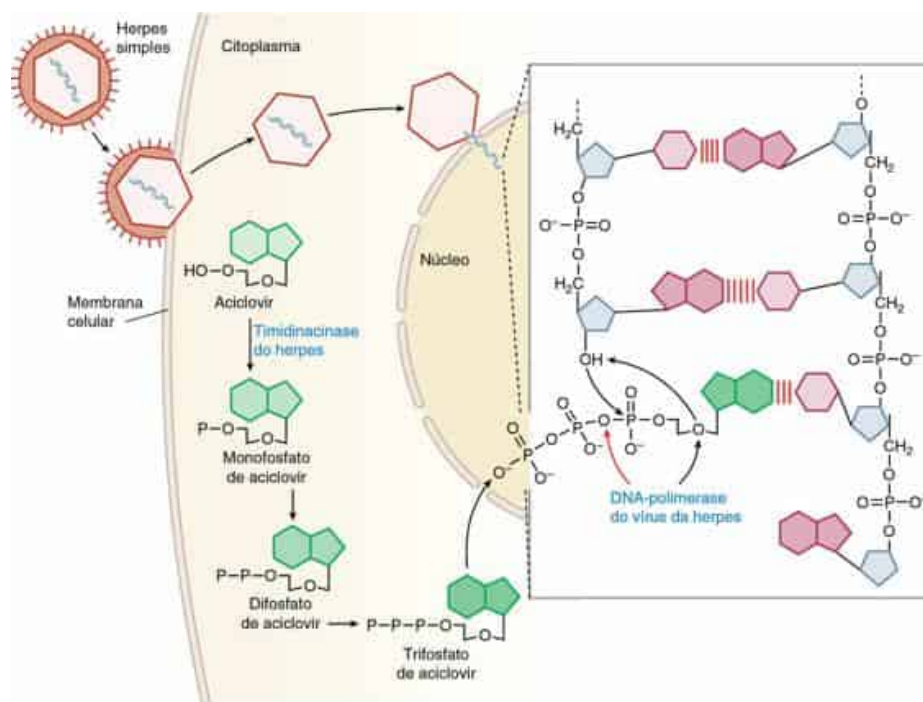


Figura 58-2 Mecanismo de ação do aciclovir em células infectadas pelo herpes-vírus simples. É mostrado um vírion do herpes simples fixando-se a uma célula hospedeira suscetível, fundindo seu envoltório com a membrana da célula e liberando capsídeos descobertos que transferem DNA viral para o núcleo, onde ele inicia a síntese de DNA viral. Moléculas de aciclovir que penetram na célula são convertidas em monofosfato de aciclovir pela timidinacina induzida pelo vírus. Enzimas da célula hospedeira adicionam mais dois fosfatos para formar o trifosfato de aciclovir, que é transportado para o núcleo. Depois que a DNA-polimerase do herpes cliva o pirofosfato a partir de trifosfato de aciclovir (o que é indicado pela seta vermelha no detalhe), a DNA-polimerase viral insere o monofosfato de aciclovir, e não o monofosfato de 2'-desoxiguanosina no DNA viral (o que é indicado pelas setas pretas no detalhe). Um prolongamento adicional da cadeia é impossível porque o monofosfato de aciclovir carece do grupo 3'-hidroxila necessário para a inserção de um nucleotídeo adicional, e a exonuclease associada à DNA-polimerase viral

é incapaz de remover o radical aciclovir. Em contraste, o ganciclovir e o penciclovir possuem um grupo 3'-hidroxila; portanto, é possível uma síntese extra de DNA viral na presença de tais fármacos. O foscarnete atua no local de ligação do pirofosfato da DNA-polimerase viral e impede a clivagem do pirofosfato a partir de pirofosfatos nucleosídicos, bloqueando assim o prolongamento de um molde de *primer* adicional. As linhas vermelhas (III) entre os filamentos do DNA viral no detalhe indicam as pontes de hidrogênio entre os pares de bases. (Adaptada de Balfour HH. Antiviral drugs. *N Engl J Med*, 1999;340:1255–1268.)

A resistência do HSV ao aciclovir poderá advir do comprometimento da produção de timidinacina viral, da alteração da especificidade do substrato da timidinacina (p. ex., fosforilação da timidina, mas não do aciclovir) ou da alteração da DNA-polimerase viral. As alterações nas enzimas virais são causadas por mutações pontuais e por inserções ou supressões de bases nos genes correspondentes. Existem variantes resistentes em populações nativas de vírus e em isolados obtidos de pacientes tratados. O mecanismo mais comum de resistência em isolados clínicos de HSV consiste na ausência ou deficiência de atividade da timidinacina viral; os mutantes de DNA-polimerase viral são raros. Tipicamente, a resistência fenotípica é definida por concentrações inibitórias *in vitro* superiores a 2 a 3 µg/mL, que prenunciam uma falha terapêutica em pacientes imunocomprometidos. A resistência de isolados de VZV ao aciclovir é causada por mutações da timidinacina do vírus e, com menos frequência, por mutações na DNA-polimerase viral.

ADME. A biodisponibilidade oral do aciclovir varia de 10 a 30% e diminui com o aumento da dose. O valaciclovir sofre conversão rápida e praticamente completa em aciclovir após administração oral. Acredita-se que essa conversão resulta do metabolismo intestinal e hepático de primeira passagem por meio de hidrólise enzimática. Ao contrário do aciclovir, o valaciclovir é um substrato de transportadores peptídicos intestinais e renais. A biodisponibilidade oral relativa do aciclovir aumenta cerca de 70% após a administração de valaciclovir. As concentrações plasmáticas máximas de valaciclovir correspondem a apenas 4% dos níveis de aciclovir. Menos de 1% de uma dose administrada de valaciclovir é recuperado na urina; sua maior parte é eliminada sob a forma de aciclovir. O aciclovir distribui-se amplamente pelos líquidos corporais, incluindo fluido vesicular, humor aquoso e líquido cefalorraquidiano (LCS). Em comparação com o plasma, as concentrações salivares são baixas, e as concentrações nas secreções vaginais variam amplamente. O aciclovir concentra-se no leite materno, no líquido amniótico e na placenta. Os níveis plasmáticos em recém-nascidos assemelham-se aos da mãe. A absorção percutânea do aciclovir após administração tópica é baixa. A $t_{1/2}$ plasmática média de eliminação do aciclovir é de aproximadamente 2,5 horas (variação: 1,5-6 h), em adultos com função renal normal. A $t_{1/2}$ de eliminação do aciclovir é de cerca de 4 horas no recém-nascido e aumenta para 20 horas em pacientes anúricos. A excreção renal constitui a principal via de eliminação do fármaco.

EFEITOS ADVERSOS. Em geral, o aciclovir é bem tolerado. O aciclovir tópico em uma base de polietilenoglicol pode causar irritação das mucosas e queimação transitória quando aplicado em lesões genitais. O aciclovir oral raramente é associado a náuseas, diarreia, exantema ou cefaleia e muito raramente a insuficiência renal ou neurotoxicidade. O valaciclovir também pode estar associado à cefaleia, náuseas, diarreia, nefrotoxicidade e sintomas do SNC (confusão, alucinações). Os efeitos colaterais raros incluem síndromes trombocitopênicas graves, algumas vezes fatais, em pacientes imunocomprometidos. O aciclovir tem sido associado à ocorrência de neutropenia em recém-nascidos. A insuficiência renal e os efeitos colaterais no SNC constituem as principais toxicidades que limitam a dose do aciclovir por via intravenosa. Em geral, a nefrotoxicidade desaparece com a interrupção do fármaco e a expansão do volume. A hemodiálise pode ser útil nos casos graves. Podem ocorrer sonolência e letargia intensas com combinações de zidovudina ([Capítulo 59](#)) e aciclovir. A administração concomitante de ciclosporina e provavelmente de outros agentes nefrotóxicos potencializa o risco de nefrotoxicidade. O probenecida diminui a depuração do aciclovir e prolonga a $t_{1/2}$ plasmática de eliminação. O aciclovir pode diminuir a depuração renal de outros fármacos eliminados por secreção renal ativa, como o metotrexato.

CIDOFOVIR. O cidofovir é um análogo nucleotídico da citidina com atividade inibitória contra o herpes-vírus humano, o papilomavírus, o poliomavírus, o poxvírus e os adenovírus.

Como o cidofovir é um fosfonato, fosforilado por enzimas celulares, mas não virais, inibe as cepas de HSV ou VZV com deficiência ou alteração da timidinacina (TK) resistentes ao aciclovir, as cepas de CMV resistentes ao ganciclovir com mutações UL97, mas não aquelas com mutações da DNA-polimerase, e algumas cepas de CMV resistentes ao foscarnete. O cidofovir inibe sinergicamente a replicação do CMV em combinação com o ganciclovir ou o foscarnete.

USOS TERAPÊUTICOS. O cidofovir intravenoso está aprovado para o tratamento da retinite por CMV em pacientes infectados pelo HIV. O cidofovir intravenoso tem sido utilizado no tratamento da infecção mucocutânea por HSV resistente ao aciclovir, da doença por adenovírus em receptores de transplante e de molusco contagioso extenso em pacientes infectados pelo HIV. A administração de doses reduzidas sem probenecida pode ser benéfica na nefropatia por vírus BK em pacientes submetidos a transplante renal. O gel de cidofovir tópico extemporâneo elimina a propagação do vírus e as lesões em alguns pacientes infectados pelo HIV com infecções mucocutâneas por HSV resistente ao aciclovir, e tem sido utilizado no tratamento de verrugas anogenitais e do molusco contagioso em pacientes imunocomprometidos, bem como no tratamento da neoplasia intraepitelial cervical em mulheres. O cidofovir intralesional induz remissões em adultos e em crianças com papilomatose respiratória. Ver a 12ª edição do texto original para detalhes sobre os regimes de dosagem para indicações específicas.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. O cidofovir inibe a síntese de DNA viral ao retardar e, eventualmente, interromper o alongamento da cadeia. O cidofovir é metabolizado a sua

forma difosfato ativa por enzimas celulares; os níveis dos metabólitos fosforilados são semelhantes nas células infectadas e não infectadas. O difosfato atua tanto como inibidor competitivo em relação ao dCTP quanto como substrato alternativo para a DNA-polimerase viral.

A resistência do CMV ao cidofovir deve-se a mutações na DNA-polimerase viral. Verifica-se o desenvolvimento de resistência de baixo nível ao cidofovir em até cerca de 30% dos pacientes com retinite após três meses de terapia. Os isolados de CMV altamente resistentes ao ganciclovir, que possuem mutações de DNA-polimerase e UL97 cinase, são também resistentes ao cidofovir, podendo a terapia prévia com ganciclovir selecionar cepas com resistência ao cidofovir. Alguns isolados de CMV resistentes ao foscarnete exibem resistência cruzada ao cidofovir, e ocorrem variantes com mutações da DNA-polimerase resistentes a três fármacos.

ADME. O cidofovir apresenta biodisponibilidade oral muito baixa. A penetração no LCS é baixa. O gel de cidofovir tópico pode resultar em baixas concentrações plasmáticas ($< 0,5 \mu\text{g/mL}$) em pacientes com grandes lesões mucocutâneas. Os níveis plasmáticos após administração intravenosa do fármaco declinam em um padrão bifásico, com $t_{1/2}$ terminal que atinge, em média, 2,6 horas. Sua forma ativa, o cidofovir bifosfato, apresenta uma $t_{1/2}$ intracelular prolongada e inibe competitivamente as DNA-polimerases de CMV e HSV, em concentrações de 0,0018 a 0,0016% daquelas necessárias para inibir as DNAs-polimerases humanas. Um metabólito da fosfocolina também apresenta uma $t_{1/2}$ intracelular longa ($\sim 87 \text{ h}$) e pode funcionar como reservatório intracelular do fármaco. A $t_{1/2}$ intracelular prolongada permite regimes de dosagem pouco frequentes. O cidofovir é depurado pelo rim por filtração glomerular e secreção tubular. Mais de 90% da dose são recuperados em sua forma inalterada na urina. O probenecida bloqueia o transporte tubular do cidofovir e diminui a depuração renal e a nefrotoxicidade associada. A eliminação exibe uma relação linear com a depuração da creatinina; a meia-vida aumenta para 32,5 horas em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial crônica (DPAC). A hemodiálise remove mais de 50% da dose administrada.

EFEITOS ADVERSOS. A nefrotoxicidade constitui o principal efeito colateral que limita a dose do cidofovir intravenoso. A administração concomitante de probenecida oral e a pré-hidratação com soro fisiológico diminuem o risco de toxicidade renal; entretanto, o probenecida altera a depuração renal de muitos agentes, porém não o do cidofovir. Por exemplo, o probenecida altera a farmacocinética da zidovudina, de modo que a dose desta última deve ser reduzida quando o probenecida está presente, assim como as doses de outros fármacos cuja secreção renal é inibida pelo probenecida (p. ex., antibióticos β -lactâmicos, anti-inflamatórios não esteroides [AINEs], aciclovir, lorazepam, furosemida, metotrexato, teofilina e rifampicina). Com doses de manutenção de 5 mg/kg , até 50% dos pacientes desenvolvem proteinúria, 10 a 15% apresentam concentração sérica elevada de creatinina e 15 a 20% desenvolvem neutropenia. A uveíte anterior que responde aos corticosteroides tópicos e a ciclopegia são observadas com frequência e a baixa pressão intraocular ocorre com pouca frequência com a administração intravenosa de cidofovir. A

administração com o alimento e o pré-tratamento com antieméticos, anti-histamínicos e/ou paracetamol podem melhorar a tolerância. A administração concomitante de agentes nefrotóxicos está contraindicada, e pelo menos sete dias devem transcorrer antes que o início do tratamento com cidofovir seja recomendado, após exposição prévia aos aminoglicosídeos, pentamidina intravenosa, anfotericina B, foscarnete, AINE ou meio de contraste. O cidofovir e o ganciclovir por via oral em combinação são pouco tolerados nas doses integrais.

A aplicação tópica de cidofovir está associada a reações no local de aplicação, relacionadas com a dose (p. ex., queimação, dor e prurido) em até 33% dos pacientes e, em certas ocasiões, a ulceração. O cidofovir é considerado um carcinógeno humano potencial. Pode causar infertilidade e foi classificado como categoria C em caso de gravidez.

FANCICLOVIR E PENCICLOVIR. O fanciclovir é o pró-fármaco éster diacetil do 6-desoxi penciclovir, que carece de atividade antiviral intrínseca. O penciclovir é um análogo acíclico do nucleosídeo guanina. O penciclovir assemelha-se ao aciclovir no seu espectro de atividade e potência contra o HSV e VZV. O fármaco também é inibitório para o HBV.

USOS TERAPÊUTICOS. O fanciclovir oral, o penciclovir tópico e o penciclovir intravenoso são aprovados para o tratamento das infecções causadas por HSV e VZV. Ver a 12ª edição do texto original para detalhes de regimes de dosagem para indicações específicas.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. O penciclovir é um inibidor da síntese de DNA viral. Nas células infectadas pelo HSV ou pelo VZV, o penciclovir é inicialmente fosforilado pela timidinacinaase viral. O trifosfato de penciclovir atua como inibidor competitivo da DNA-polimerase viral (Figura 58-2). Embora o trifosfato de penciclovir seja cerca de 100 vezes menos potente do que o trifosfato de aciclovir na inibição da DNA-polimerase viral, ocorre em concentrações muito mais elevadas e permanece por períodos mais prolongados nas células infectadas do que este último. A $t_{1/2}$ intracelular prolongada do trifosfato de penciclovir, que é de 7 a 20 horas, está associada a efeitos antivirais prolongados. Em razão da presença de um grupo 3'-hidroxila, o penciclovir não é um elemento obrigatório de interrupção da cadeia, porém inibe o alongamento do DNA. A ocorrência de resistência durante seu uso clínico é baixa; os herpes-vírus com deficiência de timidinacinaase e resistentes ao aciclovir exibem resistência cruzada ao penciclovir.

ADME. O penciclovir oral possui baixa biodisponibilidade (< 5%). Em contraste, o fanciclovir é bem absorvido por via oral (biodisponibilidade de ~ 75%) e sofre rápida conversão em penciclovir por desacetilação da cadeia lateral e oxidação do anel de purina durante e após sua absorção. A presença de alimento retarda a absorção, mas não diminui a biodisponibilidade global. A $t_{1/2}$ plasmática de eliminação do penciclovir é de aproximadamente 2 horas, e mais de 90% são excretados de modo inalterado na urina. Após administração oral de fanciclovir, a depuração não renal é responsável por cerca

de 10% de cada dose, primariamente por meio de excreção fecal, enquanto o penciclovir (60% da dose) e seu precursor 6-desoxi (< 10% da dose) são eliminados sobretudo na urina. A $t_{1/2}$ plasmática é, em média, de 9,9 horas na presença de insuficiência renal ($Cl_{cr} < 30$ mL/min); a hemodiálise remove de maneira eficiente o penciclovir.

EFEITOS ADVERSOS. O fanciclovir oral está associado à cefaleia, diarreia e náuseas. Foi relatada a ocorrência de urticária, exantema e alucinações ou estados confusionais (predominantemente no idoso). O penciclovir tópico (~ 1%) está raramente associado a reações no local de aplicação. A tolerância do fanciclovir a curto prazo é comparável à do aciclovir. O penciclovir é mutagênico em altas concentrações. Sua administração a longo prazo (um ano) não afeta a espermatogênese no homem. A segurança do fármaco durante a gravidez ainda não foi estabelecida.

FOMIVIRSENO. O fomivirseno, um fosforotionato oligonucleotídeo de 21 bases, constituiu a primeira terapia com mecanismo *antisense*.

O fármaco é complementar à sequência do RNA mensageiro para a principal região de transcrição imediata precoce do CMV e inibe a replicação desse vírus por mecanismos específicos e não específicos de sequência, incluindo inibição da ligação do vírus às células. O fomivirseno mostra-se ativo contra cepas de CMV resistentes ao ganciclovir, ao foscarnete e ao cidofovir. O fomivirseno é administrado por injeção intravítrea no tratamento da retinite por CMV em pacientes que não toleram ou que não respondem a outras terapias. Após injeção, o fomivirseno é depurado lentamente do vítreo ($t_{1/2} \sim 55$ h) por meio de sua distribuição pela retina e provável digestão por exonuclease. Em pacientes infectados pelo HIV com retinite por CMV refratária e ameaçando a visão, as injeções de fomivirseno (330 µg/semana durante três semanas, e, a seguir, a cada duas semanas ou nos dias 1 e 15, seguidos de administração mensal) retardam significativamente a progressão da retinite. Os efeitos colaterais oculares incluem irite em até 25% dos pacientes, que pode ser tratada com corticosteroides tópicos, vitreíte, cataratas e aumento da pressão intraocular em 15 a 20% dos pacientes. O uso recente do cidofovir pode aumentar o risco de reações inflamatórias. O fármaco não está mais disponível nos EUA.

FOSCARNETE. O foscarnete (fosfonoformato trissódico) é um análogo do pirofosfato inorgânico que inibe todos os herpes-vírus e o HIV.

USOS TERAPÊUTICOS. O foscarnete intravenoso mostra-se eficaz no tratamento da retinite por CMV, incluindo infecções resistentes ao ganciclovir, de outros tipos de infecção por CMV e das infecções por HSV e VZV resistentes ao aciclovir. Ele é pouco solúvel em soluções aquosas e exige grandes volumes para a sua administração. Ver a 12ª edição do texto original para detalhes de regimes de dosagem para indicações específicas.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. O foscarnete inibe a síntese de ácidos nucleicos ao interagir diretamente com a DNA-polimerase dos herpes-vírus ou a transcriptase reversa

do HIV (Figuras 58-1^a e 58-2). O foscarnete exerce efeito inibitório cerca de 100 vezes maior contra as DNA-polimerases dos herpes-vírus do que contra a DNA-polimerase- α celular. Os herpes-vírus resistentes ao foscarnete apresentam mutações pontuais na DNA-polimerase viral.

ADME. A biodisponibilidade oral do foscarnete é baixa. Os níveis no vítreo aproximam-se daqueles observados no plasma; os níveis no LCS correspondem, em média, a 66% daqueles encontrados no plasma no estado de equilíbrio dinâmico. Mais de 80% do foscarnete são excretados de modo inalterado na urina. Indica-se um ajuste da dose na presença de pequena redução da função renal. A eliminação plasmática apresenta meia-vida bimodal inicial de 4 a 8 horas e uma $t_{1/2}$ terminal prolongada de eliminação que atinge, em média, 3 a 4 dias. O sequestro do fármaco no osso, com liberação gradual, responde pelo destino de 10 a 20% de uma dose administrada. O foscarnete é removido de modo eficiente por hemodiálise (~ 50% de uma dose).

EFEITOS ADVERSOS. A nefrotoxicidade e a hipocalcemia sintomática constituem as principais toxicidades que limitam a dose de foscarnete. Ocorrem elevações da creatinina sérica em até metade dos pacientes, todavia esse aumento geralmente é reversível após interrupção do fármaco. Os fatores de risco incluem administração de altas doses, infusão rápida, desidratação, insuficiência renal prévia e uso concomitante de fármacos nefrotóxicos. O foscarnete é altamente ionizado em pH fisiológico, e é muito comum a ocorrência de anormalidades metabólicas. Essas anormalidades incluem aumentos ou reduções do Ca^{2+} e do fósforo, hipomagnesemia e hipopotassemia. A administração intravenosa concomitante de pentamidina aumenta o risco de hipocalcemia sintomática. Os efeitos colaterais no SNC incluem cefaleia em aproximadamente 25% dos pacientes, tremor, irritabilidade, convulsões e alucinação. Outros efeitos colaterais relatados consistem em exantema generalizado, febre, náuseas ou vômitos, anemia, leucopenia, anormalidades das provas de função hepática, alterações eletrocardiográficas, tromboflebite relacionada à infusão e ulcerações genitais dolorosas. O foscarnete tópico pode causar irritação e ulceração locais, e o uso do foscarnete oral pode provocar distúrbios GI. Estudos pré-clínicos indicam que o foscarnete em altas concentrações é mutagênico. A segurança do fármaco durante a gravidez ou na infância permanece incerta.

GANCICLOVIR E VALGANCICLOVIR. O ganciclovir é um análogo nucleosídico acíclico da guanina cuja estrutura se assemelha à do aciclovir. O valganciclovir é o pró-fármaco éster L-valil do ganciclovir. O ganciclovir possui atividade inibitória contra todos os herpes-vírus, porém é particularmente ativo contra o CMV.

USOS TERAPÊUTICOS. O ganciclovir mostra-se eficaz no tratamento e na supressão crônica da retinite por CMV em pacientes imunocomprometidos, bem como na prevenção da doença por CMV em pacientes submetidos a transplante. A formulação do gel oftálmico de ganciclovir é eficaz no tratamento de ceratite causada por HSV. Ver a 12^a edição do texto original para detalhes de regimes de dosagem para indicações específicas.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. O ganciclovir inibe a síntese de DNA viral. Sofre monofosforilação intracelular pela timidinacinaase viral durante a infecção por HSV e por uma fosfotransferase viral codificada pelo gene UL97 durante a infecção pelo CMV. O difosfato e o trifosfato de ganciclovir são formados por enzimas celulares. Verifica-se a presença de concentrações de trifosfato de ganciclovir pelo menos 10 vezes maiores em células infectadas por CMV do que em células não infectadas. O trifosfato é um inibidor competitivo da incorporação do trifosfato de desoxiguanosina no DNA e inibe preferencialmente a DNA-polimerase viral ao invés das DNA-polimerases das células hospedeiras. A incorporação no DNA viral provoca eventual interrupção do alongamento da cadeia de DNA (Figuras 58-1A e 58-32).

O CMV pode tornar-se resistente ao ganciclovir por meio de um de dois mecanismos: redução da fosforilação intracelular do ganciclovir, devido a mutações na fosfotransferase viral codificada pelo gene UL97 e mutações na DNA-polimerase viral. As variantes altamente resistentes com duplas mutações do UL97 e da polimerase exibem resistência cruzada ao cidofovir e resistência cruzada variável ao foscarnete. O ganciclovir também é muito menos ativo contra cepas de HSV com deficiência de timidinacinaase e resistentes ao aciclovir.

ADME. A biodisponibilidade oral do ganciclovir é de 6 a 9% após ser administrado com alimento. O valganciclovir oral é bem absorvido e hidrolisado rapidamente a ganciclovir; a biodisponibilidade do ganciclovir atinge, em média, 61% após a administração de valganciclovir. A presença de alimento aumenta a biodisponibilidade do valganciclovir em aproximadamente 25%. Após a administração intravenosa de ganciclovir, os níveis no humor vítreo assemelham-se ou são superiores às concentrações plasmáticas e diminuem de acordo com uma $t_{1/2}$ de 23 a 26 horas. Implantes de ganciclovir intraoculares de liberação prolongada proporcionam níveis no humor vítreo de aproximadamente 4,1 µg/mL. A $t_{1/2}$ plasmática de eliminação é de aproximadamente 2 a 4 horas. As concentrações intracelulares de trifosfato de ganciclovir são 10 vezes maiores do que as observadas com trifosfato de aciclovir e são reduzidas muito mais lentamente, com uma $t_{1/2}$ de eliminação intracelular maior que 24 horas. Mais de 90% do ganciclovir são eliminados de forma inalterada por excreção renal. A $t_{1/2}$ plasmática aumenta em pacientes com insuficiência renal grave.

EFEITOS ADVERSOS. A mielossupressão constitui a principal toxicidade do ganciclovir que limita a sua dose. A neutropenia ocorre em 15 a 40% dos pacientes e é mais comumente observada durante a segunda semana de tratamento e, em geral, mostra-se reversível em uma semana após a interrupção do fármaco. Foi relatada a ocorrência de neutropenia persistente fatal. O fator estimulador de colônias de granulócitos recombinante (G-CSF; filgrastim, lenograstim), pode ser útil no tratamento da neutropenia induzida pelo ganciclovir ([Capítulo 37](#)). A trombocitopenia ocorre em 5 a 20% dos pacientes. A zidovudina e provavelmente outros agentes citotóxicos aumentam o risco de mielossupressão, assim como os agentes nefrotóxicos que comprometem a excreção do ganciclovir. O probenecida e possivelmente o aciclovir reduzem a depuração renal do

ganciclovir. O ganciclovir oral aumenta a absorção e as concentrações plasmáticas máximas de didanosina em aproximadamente 2 vezes e as da zidovudina em cerca de 20%. Os efeitos colaterais no SNC (5-15%) variam quanto à sua gravidade desde a ocorrência de cefaleia até alterações do comportamento, convulsões e coma. Em aproximadamente 33% dos pacientes, foi necessário interromper ou suspender prematuramente a terapia com ganciclovir intravenoso em consequência de toxicidade da medula óssea ou do SNC. Foi também descrita a ocorrência de flebite relacionada à infusão, azotemia, anemia, febre, anormalidades das provas de função hepática, náuseas ou vômitos e eosinofilia. O ganciclovir é classificado como categoria C em caso de gravidez.

DOCONASOL

O docosanol é um álcool saturado de cadeia longa aprovado como um creme a 10%, de venda livre, para o tratamento do herpes orolabial recidivante. O docosanol inibe a replicação *in vitro* de muitos vírus com envoltório de lipídeo, incluindo o HSV. Não inativa o HSV diretamente, mas parece bloquear a fusão entre as membranas celular e do envoltório viral e inibe a entrada do vírus na célula. O tratamento tópico iniciado 12 horas após os sintomas prodrômicos ou o surgimento de lesões reduz o tempo de cicatrização em aproximadamente um dia e é bem tolerado. O início do tratamento em estágio papuloso ou tardio não proporciona nenhum benefício.

IDOXURIDINA

A idoxuridina é um análogo iodinado da timidina que inibe a replicação *in vitro* de diversos vírus de DNA, incluindo herpes-vírus e poxvírus. A idoxuridina carece de seletividade, visto que a sua presença em baixas concentrações inibe o crescimento das células não infectadas. O trifosfato inibe a síntese de DNA viral e é incorporado no DNA tanto viral quanto celular. Nos EUA, a idoxuridina apenas está aprovada para o tratamento tópico (oftálmico) da ceratite pelo HSV. A idoxuridina formulada em dimetilsulfóxido está disponível fora dos EUA para tratamento tópico do herpes labial, genital e zóster. As reações adversas consistem em dor, prurido, inflamação e edema acometendo o olho ou as pálpebras; raramente ocorrem reações alérgicas.

TRIFLURIDINA

A trifluridina é um nucleosídeo fluorado de pirimidina que possui atividade inibitória *in vitro* contra o HSV dos tipos 1 e 2, o CMV, a vacínia e, em menor grau, certos adenovírus. A trifluridina inibe a replicação do herpes-vírus, incluindo cepas resistentes ao aciclovir e também inibe a síntese do DNA celular em concentrações relativamente baixas. O monofosfato de trifluridina inibe de modo irreversível a timidilato sintase, e o trifosfato de trifluridina é um inibidor competitivo da incorporação do trifosfato de timidina no DNA; a trifluridina é incorporada no DNA viral e celular. Têm sido descritas cepas de HSV resistentes à trifluridina.

Na atualidade, a trifluridina é usada para o tratamento da ceratoconjuntivite primária e ceratite epitelial recorrente por HSV dos tipos 1 e 2. A trifluridina tópica é mais ativa do

que a idoxuridina e é comparável à vidarabina nas infecções oculares causadas por HSV. As reações adversas consistem em desconforto durante a instilação e o edema palpebral. É incomum a ocorrência de reações de hipersensibilidade e irritação. A trifluridina tópica também parece ser eficaz em alguns pacientes com infecções cutâneas por HSV resistentes ao aciclovir.

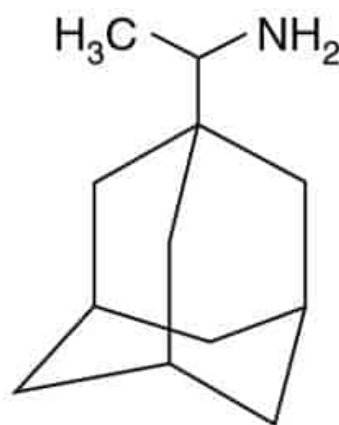
AGENTES ANTI-INFLUENZA

Recentemente, houve uma crescente preocupação acerca da possibilidade de novas pandemias de *influenza*, que surgiu por ocasião de pequenos, porém graves, surtos de *influenza* aviária causada pelo H5N1 e da recente *influenza* A H1N1 em 2009, considerada de origem suína. Quatro fármacos estão atualmente aprovados para tratamento e prevenção de infecção pelo vírus da *influenza*: os antivirais derivados da adamantina, amantadina e rimantadina; oseltamivir e zanamivir; e o peramivir, um inibidor da neuraminidase em processo de investigação, que foi disponibilizado para uso intravenoso mediante concessão para uso de emergência (EUA). O desenvolvimento de resistência a tais fármacos, e a disseminação de vírus resistentes, constitui um desafio primordial na quimioterapia e na quimioprofilaxia da *influenza* e provavelmente resultará em futuras recomendações para o uso desses fármacos em populações globais.

AMANTADINA E RIMANTADINA. A amantadina e seu derivado rimantadina são aminas tricíclicas de configuração singular.



AMANTADINA



RIMANTADINA

USOS TERAPÊUTICOS. Embora ambos os fármacos sejam úteis para a prevenção e para o tratamento de infecções causadas pelo vírus da *influenza* A, a vacinação contra *influenza* constitui uma medida de maior relação custo-benefício para redução de surtos da doença. A utilidade das amantadinas foi limitada pelo desenvolvimento de resistência. A amantadina e a rimantadina são ativas apenas contra o vírus da *influenza* A sensíveis (e não da *influenza* B); a rimantadina é 4 a 10 vezes mais ativa do que a amantadina.

Praticamente todas as cepas H3N2 de *influenza* que circulam pelo mundo são resistentes a tais fármacos.

A profilaxia sazonal tanto com amantadina quanto com rimantadina (um total de 200 mg/dia, em uma ou duas doses fracionadas para adultos jovens) proporciona uma proteção de aproximadamente 70 a 90% contra a doença causada pelo vírus da *influenza* A. Tais agentes são eficazes na prevenção de *influenza* hospitalar e no combate a surtos hospitalares durante a epidemia de *influenza*. Doses de 100 mg/dia são mais bem toleradas e ainda parecem proteger o indivíduo contra a *influenza*. A profilaxia sazonal constitui uma alternativa em pacientes de alto risco, quando a vacina contra a *influenza* não pode ser administrada ou pode ser ineficaz (i.e., em pacientes imunocomprometidos). A profilaxia deve ser iniciada tão logo seja identificada a *influenza* na comunidade ou na região, devendo ser mantida durante todo o período de risco (habitualmente 4-8 semanas), devido à perda de qualquer efeito protetor alguns dias após a interrupção da terapia. Alternativamente, esses dois fármacos podem ser iniciados em associação com a imunização e mantidos por duas semanas até o desenvolvimento de uma resposta imune protetora.

As amantadinas são eficazes contra *influenza* A H1N1, se o tratamento for iniciado em dois dias após o aparecimento dos sintomas. Na doença por *influenza* A não complicada do adulto, o tratamento precoce com amantadina ou com rimantadina (200 mg/dia durante cinco dias) diminui a duração da febre e das queixas sistêmicas em 1 a 2 dias, acelera a recuperação funcional e, algumas vezes, elimina mais rapidamente o vírus. O esquema usual em crianças (≥ 1 ano de idade) é de 5 mg/kg/dia, até 150 mg, administrados 1 ou 2 vezes/dia. Foram isoladas variantes resistentes em cerca de 30% das crianças ou adultos ambulatoriais tratados em cinco dias de terapia

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. A amantadina e a rimantadina inibem uma etapa inicial da replicação viral, provavelmente o desnudamento do vírus; para algumas cepas, ambos os fármacos também exercem efeito sobre uma etapa final da montagem do vírus, provavelmente mediada por uma alteração do processamento da hemaglutinina. O principal local de ação é a proteína M2 do vírus da *influenza* A, uma proteína de membrana integral, que atua como canal iônico. Por interferir nessa função da proteína M2, os fármacos inibem a dissociação mediada por ácido do complexo ribonucleoproteína, no início da replicação e potencializam alterações induzidas por pH ácido na configuração da hemaglutinina durante seu transporte intracelular, em uma fase posterior da replicação. A resistência a estes fármacos advém de uma mutação na sequência de RNA que codifica o domínio transmembrânico da proteína M2; isolados resistentes surgem tipicamente no paciente tratado, 2 a 3 dias após o início da terapia.

ADME. O Quadro 58-3 resume importantes propriedades farmacocinéticas destes agentes antivirais. As duas adamantanas diferem em diversos aspectos. A amantadina é excretada, em grande parte, na forma não metabolizada na urina ($t_{1/2}$ de eliminação de 12-18 h em adultos jovens, aumentando em até duas vezes no indivíduo idoso e ainda mais naqueles com comprometimento renal). Em contrapartida, a eliminação da rimantadina depende da

função hepática; o fármaco está sujeito às reações de fase 1 e fase 2 antes da excreção renal de metabólitos ($t_{1/2}$ de eliminação de ~ 24-36 h; 60-90% são excretados na urina sob a forma de metabólitos). Os mais idosos necessitam apenas da metade da dose de amantidina ajustada pelo peso do que a utilizada em adultos. A amantidina é excretada no leite materno. As concentrações de rimantadina no muco nasal são, em média, 50% superiores às observadas no plasma.

QUADRO 58-3

Características farmacológicas dos antivirais contra *influenza*

	AMANTADINA	RIMANTADINA	ZANAMIVIR	OSELTAMIVIR
Espectro (tipos de <i>influenza</i>)	A	A	A, B	A, B
Via/formulações	Oral (comprimido/cápsula/xarope)	Oral (comprimido/xarope)	Inalação (pó) Intravenosa ^a	Oral (cápsula/xarope) Intravenosa ^a
Biodisponibilidade oral	> 90%	> 90%	< 5% ^b	80% ^c
Efeito de refeições sobre a ASC	Desprezível	Desprezível	Não aplicável	Desprezível
$t_{1/2}$ de eliminação plasmática, horas	12-18	24-36	2,5-5	6-10 ^c
Ligação à proteína, %	67%	40%	< 10%	3% ^c
Metabolismo, %	< 10%	~ 75%	Desprezível	Desprezível
Excreção renal, % (fármaco original)	> 90%	~ 25%	100%	95% ^c
Ajustes da dose	$Cl_{cr} \leq 50$ Idade ≥ 65 anos	$Cl_{cr} \leq 10$ Idade ≥ 65 anos	Nenhum ^d	$Cl_{cr} \leq 30$

Cl_{cr} , depuração da creatinina.

Um quinto agente, permavir, encontra-se em pesquisa nos EUA e foi aprovado no Japão em uma dose de 600 mg IV, 1 vez/dia, em adultos. É eliminado principalmente pelos rins, sendo necessário ajuste da dose em caso de insuficiência renal.

^aEm fase de pesquisa no momento atual.

^bAbsorção sistêmica de 4 a 17% após inalação.

^cPara o carboxilato de oseltamivir com atividade antiviral.

^dFormulação apenas para inalação.

EFEITOS ADVERSOS. Os efeitos colaterais mais comuns provocados pela amantadina e pela rimantadina consistem em queixas GI e do SNC de pouca importância e relacionadas à

dose: nervosismo, tontura, dificuldade de concentração, insônia, perda do apetite e náuseas. Ocorrem efeitos colaterais do SNC (5-33%) dos pacientes tratados com amantadina, em doses de 200 mg/dia, porém são significativamente menos frequentes com a rimantadina. Os efeitos neurotóxicos da amantadina parecem aumentar com a ingestão concomitante de anti-histamínicos e agentes psicotrópicos ou anticolinérgicos, particularmente no indivíduo idoso. Em doses comparáveis de 100 mg/dia, a rimantadina é significativamente mais bem tolerada do que a amantadina em residentes de clínicas geriátricas. As concentrações plasmáticas elevadas de amantadina (1,0-5,0 µg/mL) têm sido associadas às reações neurotóxicas graves, incluindo *delirium*, alucinação, convulsões e coma, e arritmias cardíacas. Podem ocorrer exacerbações de distúrbios convulsivos preexistentes e sintomas psiquiátricos com o uso da amantadina e, possivelmente, da rimantadina. Ambos os fármacos são considerados como categoria C em caso de gravidez.

OSELTAMIVIR

O carboxilato de oseltamivir é um análogo de estado de transição do ácido siálico que atua como potente inibidor seletivo das neuraminidases dos vírus da *influenza* A e B. O fosfato de oseltamivir é um pró-fármaco éster etil que carece de atividade antiviral. O carboxilato de oseltamivir possui espectro e potência antivirais semelhantes aos do zanamivir; ele inibe os vírus da *influenza* A resistentes à amantadina e à rimantadina, bem como algumas variantes resistentes ao zanamivir.

USOS TERAPÊUTICOS. O oseltamivir oral mostra-se eficaz no tratamento e na prevenção de infecções causadas pelos vírus da *influenza* A e B. O tratamento de adultos previamente saudáveis (75 mg 2 vezes/dia durante 5 dias) ou de crianças de 1 a 12 anos de idade (dose ajustada para o peso corporal) com *influenza* aguda diminui a duração da doença em cerca de 1 a 2 dias, acelera a recuperação funcional e diminui o risco de complicações que levam ao uso de antibióticos em 40 a 50%. O tratamento está associado a uma redução de aproximadamente 50% na hospitalização subsequente de adultos. Quando utilizado para profilaxia durante a estação típica de *influenza*, o oseltamivir (75 mg 1 vez/dia) mostra-se eficaz (~ 70-90%) na redução da probabilidade de *influenza* em adultos ativos não imunizados e em residentes de clínicas geriátricas imunizados; seu uso a curto prazo protege os contatos domiciliares contra *influenza*.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. A neuraminidase do vírus da *influenza* cliva resíduos de ácido siálico terminais e destrói os receptores reconhecidos pela hemaglutinina viral, que estão presentes na superfície celular, em virions da progênie e nas secreções respiratórias. Essa ação enzimática é essencial para a liberação do vírus das células infectadas. A interação do carboxilato de oseltamivir com a neuraminidase provoca uma alteração de configuração no local ativo da enzima, inibindo a sua atividade. A inibição da atividade da neuraminidase resulta em agregação viral na superfície celular e na redução da disseminação do vírus no trato respiratório. As variantes do vírus da *influenza* selecionadas *in vitro* para a resistência ao carboxilato de oseltamivir contêm mutações na hemaglutinina e/ou na neuraminidase. A *influenza* A (H1N1) sazonal tornou-

se praticamente 100% resistente ao oseltamivir em todo o mundo. Um aspecto importante é que a recente H1N1 (nH1N1 ou *influenza* suína) permanece sensível ao oseltamivir.

ADME. O Quadro 58-3 resume importantes propriedades farmacocinéticas do carboxilato de oseltamivir. O fosfato de oseltamivir oral é rapidamente absorvido e clivado por esterases no trato GI e hepáticas, transformando-se no carboxilato ativo. A presença de alimento não diminui a disponibilidade do fármaco, mas reduz o risco de intolerância GI. Em animais, os níveis do fármaco no lavado broncoalveolar e, nos seres humanos, as concentrações alcançadas no líquido da orelha média e seios são comparáveis aos níveis plasmáticos. O probenecida aumenta duas vezes a $t_{1/2}$ plasmática do carboxilato, indicando secreção tubular pela via aniônica. As crianças com menos de 2 anos de idade exibem alterações relacionadas à idade na depuração do carboxilato de oseltamivir e na exposição ao fármaco total.

EFEITOS ADVERSOS. O oseltamivir oral está associado a náuseas, a desconforto abdominal e, com menos frequência, a vômitos. Em geral, as queixas GI desaparecem tipicamente em 1 a 2 dias apesar de administração contínua do fármaco, e podem ser evitadas mediante administração com o alimento. Foi relatada uma frequência aumentada de cefaleia em um estudo de profilaxia em indivíduos idosos. O fosfato e o carboxilato de oseltamivir não interagem com CYP *in vitro*. Sua ligação a proteínas é baixa. Até o momento, não foram relatadas interações medicamentosas de importância clínica. O oseltamivir não parece comprometer a fertilidade, porém sua segurança durante a gravidez permanece incerta (categoria C).

ZANAMIVIR. O zanamivir é um análogo do ácido siálico, que atua como inibidor potente e específico das neuraminidases dos vírus da *influenza* A e B. O zanamivir inibe a replicação dos vírus da *influenza* A e B *in vitro*, incluindo cepas resistentes à amantadina e à rimantadina e diversas variantes resistentes ao oseltamivir.

USOS TERAPÊUTICOS. O zanamivir inalado mostra-se eficaz na prevenção e no tratamento das infecções pelos vírus da *influenza* A e B. O tratamento precoce da *influenza* febril com zanamivir (10 mg [duas inalações] 2 vezes/dia durante cinco dias) em adultos ambulatoriais e crianças de 5 anos de idade ou mais diminui o tempo de resolução da doença em 1 a 3 dias e, em adultos, reduz em 40% o risco de complicações das vias respiratórias inferiores que levam ao uso de antibióticos. O zanamivir inalado 1 vez/dia é extremamente protetor contra a *influenza* adquirida na comunidade e, quando administrado durante 10 dias, protege contra transmissão domiciliar. O zanamivir intravenoso ($t_{1/2}$ ~7 h) está disponível nos EUA como um novo fármaco para emergência em fase de investigação e na Europa em forma de ajuda no caso de *influenza* resistente potencialmente fatal.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. O zanamivir inibe a neuraminidase viral e, portanto, provoca agregação viral na superfície celular e redução na disseminação do vírus no trato respiratório. A seleção de vírus resistentes ao zanamivir *in vitro* está associada a mutações

na hemaglutinina e/ou neuraminidase virais. As variantes de hemaglutinina exibem resistência cruzada com outros inibidores da neuraminidase. As variantes de neuraminidase contêm mutações no local ativo da enzima, que diminuem a ligação do zanamivir, todavia as enzimas alteradas exibem uma redução de atividade ou estabilidade. Em geral, variantes resistentes ao zanamivir têm redução da infectividade em animais.

ADME. O Quadro 58-3 resume importantes propriedades farmacocinéticas do zanamivir. Sua biodisponibilidade oral é baixa (< 5%) e sua forma comercial é administrada por inalação oral de pó seco em carreador de lactose. O inalador comercial funciona com a respiração e exige a cooperação do paciente. Após inalação do pó seco, ocorre deposição de aproximadamente 15% nas vias respiratórias inferiores e de cerca de 80% na orofaringe. A biodisponibilidade global é de 4 a 17%.

EFEITOS ADVERSOS. Em geral, o zanamivir inalado por via oral é bem tolerado em adultos e crianças ambulatoriais com *influenza*. Foi relatada a ocorrência de sibilos e broncospasmo em alguns pacientes infectados pelo vírus da *influenza* sem doença conhecida das vias respiratórias, e ocorreram deteriorações agudas da função pulmonar, incluindo casos de desfecho fatal, em pacientes com asma ou doença obstrutiva crônica das vias respiratórias subjacentes. Em geral, não se recomenda o zanamivir para tratamento de pacientes com doença subjacente das vias respiratórias em razão do risco de eventos adversos graves. Os estudos pré-clínicos do zanamivir não revelaram nenhuma evidência de efeitos mutagênicos, teratogênicos ou oncogênicos (categoria C na gravidez). Até o momento, não foi identificada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa. O zanamivir não diminui a resposta imune à injeção de vacina contra a *influenza*.

AGENTES CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE

Dispõe-se de vários agentes para o tratamento de infecções causadas pelo HBV e pelo HCV. Diversos agentes (p. ex., interferons, ribavirina e os análogos nucleosídicos/nucleotídicos lamivudina, telbivudina e tenofovir) têm seu uso estendido também a outras situações ([Capítulo 59](#)). As estratégias terapêuticas para as hepatites B e C são muito diferentes e serão descritas separadamente.

FÁRMACOS USADOS PRINCIPALMENTE PARA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

A infecção por HCV está associada à morbidade e mortalidade significativas. Sem tratamento, esse vírus pode causar lesão hepatocelular progressiva com fibrose e eventual cirrose. A infecção crônica pelo HCV é também um fator de risco importante para carcinoma hepatocelular. Embora o vírus seja muito prolífero, produzindo vários bilhões de novas partículas em um período de poucos dias em um indivíduo infectado, esse vírus de RNA não se integra ao DNA cromossômico e não estabelece latência por si só. Portanto, a infecção é, em teoria, curável em todos os indivíduos acometidos. O padrão atual de

cuidado para tratamento consiste em uma combinação de interferon α -peguilado e ribavirina, que produz uma elevada taxa de cura apenas em genótipos virais selecionados

INTERFERONS. Os interferons (IFNs) são citocinas potentes que possuem atividades antivirais, imunomoduladoras e antiproliferativas ([Capítulo 35](#)). São reconhecidas três classes principais de interferons humanos com atividade antiviral significativa: α , β e γ . Os IFNs- α recombinantes clinicamente utilizados (Quadro 58-2) são proteínas não glicosiladas de aproximadamente 19.500 Da, predominando as formas peguiladas no mercado dos EUA.

O IFN- α e o IFN- β podem ser produzidos por quase todas as células em resposta à infecção viral e a uma variedade de outros estímulos, incluindo RNA de filamento duplo e determinadas citocinas (p. ex., interleucina 1, interleucina 2 e fator de necrose tumoral). A produção de IFN- γ limita-se aos linfócitos T e às células destruidoras naturais (*natural killer*) que respondem a estímulos antigênicos, mitógenos e citocinas específicas. O IFN- α e o IFN- β exibem ações antivirais e antiproliferativas; estimulam a atividade citotóxica dos linfócitos, das células destruidoras naturais e dos macrófagos; e exercem suprarregulação dos antígenos de histocompatibilidade principal (MHC) da classe I e outros marcadores de superfície. O IFN- γ exibe menos atividade antiviral, porém possui efeitos imunorreguladores mais potentes, em particular a ativação dos macrófagos, a expressão de antígenos MHC da classe II e a mediação de respostas inflamatórias locais. Os vírus de animais são inibidos, em sua maioria, pelos IFNs, embora muitos vírus de DNA sejam relativamente insensíveis a estes. Em geral, a atividade biológica do IFN é medida em termos de efeitos antivirais em cultura de células e geralmente é expressa em unidades internacionais (UI) em relação a padrões de referência.

MECANISMOS DE AÇÃO. Após ligação a receptores celulares específicos, os IFNs ativam a via de transdução de sinais JAK/STAT e levam à translocação nuclear de um complexo proteico celular, que liga-se a genes contendo um elemento de resposta específico do IFN. Esse processo, por sua vez, leva à síntese de mais de 24 proteínas, que contribuem para a resistência viral mediada em diferentes estágios de penetração do vírus (Figura 58-3).

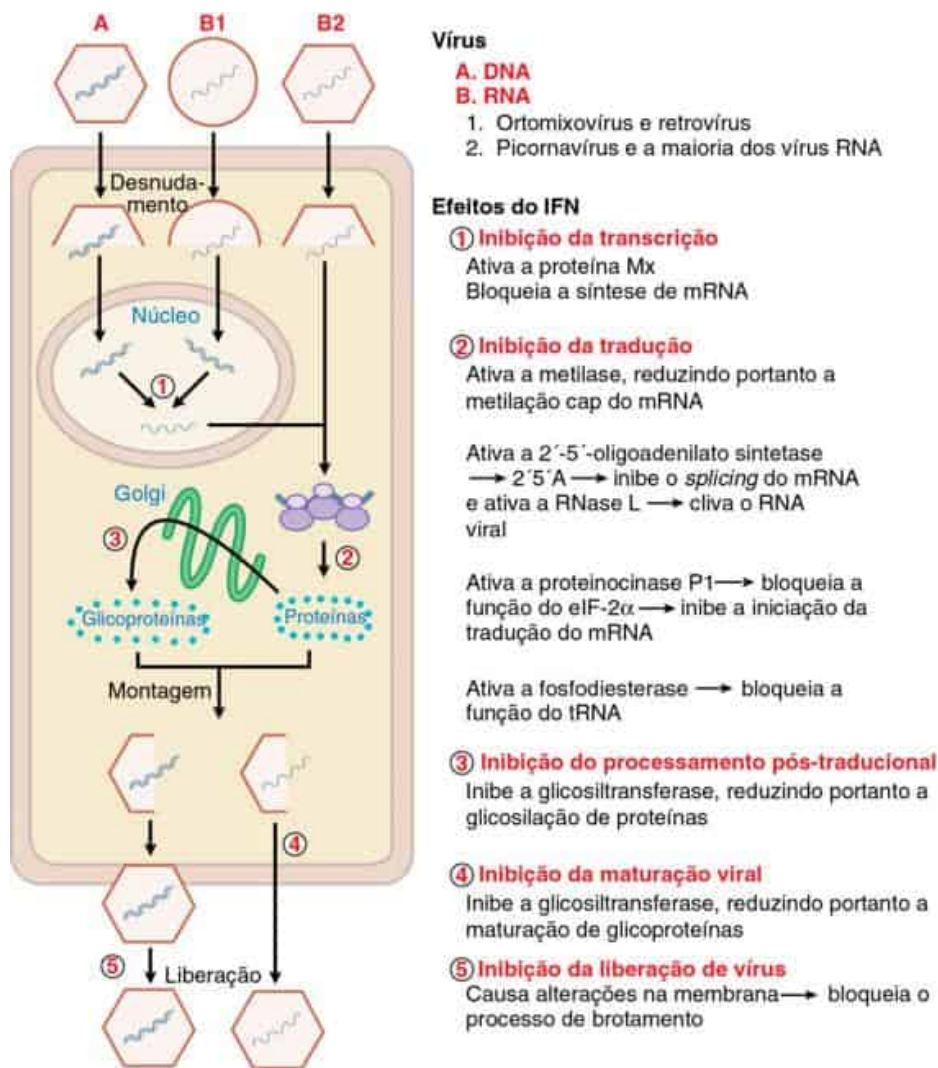


Figura 58-3 A atividade antiviral mediada por interferon ocorre por meio de mecanismos múltiplos. A ligação da IFN a moléculas receptoras específicas da superfície celular fornece informação à célula para produzir uma série de proteínas antivirais. São mostrados os estágios de replicação viral que são inibidos por várias proteínas antivirais induzidas pela IFN. Em sua maioria, eles atuam inibindo a transdução de proteínas virais (mecanismo 2), porém, outras etapas na replicação viral também são afetadas (mecanismos 1, 3 e 4). Os papéis desses mecanismos nas outras ações dos IFNs estão em estudo. 2'5'A, 2'-5'-oligoadenilatos; eIF-2α, fator de iniciação da síntese de proteínas; IFN, interferon; mRNA, RNA mensageiro; Mx, proteína celular induzida por IFN com atividade antiviral; RNase L, endorribonuclease celular latente; tRNA, RNA de transferência. (Modificada de Baron S, Copenhaver DH, Dianzani F e cols. *Introduction to the interferon sysyem*. Em: Baron S, Dianzani F, Stanton GJ e col., editores. *Interferons: Principles and Medical Applications*, Glaveston, TX: Universidade do Texas, Medical Branch Department of Micorbiology; 1992:1-15. Com permissão.)

Um determinado vírus pode ser inibido em várias etapas, e o principal efeito inibitório difere entre as famílias de vírus. Determinados vírus são capazes de neutralizar os efeitos do IFN ao bloquear a produção ou a atividade de proteínas selecionadas induzíveis por IFN. Por exemplo, a resistência do vírus da hepatite C IFN é atribuível à inibição da proteinocinase induzida por IFN, entre outros mecanismos. Existem interações complexas entre os IFNs e outros componentes do sistema imune, de modo que os IFNs podem melhorar as infecções virais ao exercer efeitos antivirais diretos e/ou ao modificar a resposta imune à infecção. Por exemplo, a expressão de antígenos MHC induzida por IFN pode contribuir para suas propriedades antivirais ao aumentar os efeitos líticos dos linfócitos T citotóxicos. Por outro lado, os IFNs podem mediar alguns dos sintomas sistêmicos associados às infecções virais e contribuir para a lesão tecidual imunologicamente mediada em certas doenças virais.

ADME. Após injeção intramuscular ou subcutânea de IFN- α , a absorção ultrapassa 80%. Os níveis plasmáticos, que estão relacionados à dose, atingem um pico em 4 a 8 horas e retornam a seu valor basal em 18 a 36 horas. Os níveis da 2'-5'-oligoadenilato sintase[2-5(A) sintase] nas células mononucleares do sangue periférico começam a aumentar em 6 horas e persistem por quatro dias após uma injeção única. O estado antiviral alcançado nas células mononucleares do sangue periférico atinge um pico em 24 horas e declina lentamente para valores basais em seis dias após a injeção. Após administração sistêmica, são detectados baixos níveis de IFN nas secreções respiratórias, no LCS, no olho e no cérebro. Como os IFNs induzem efeitos celulares de longa duração, suas atividades não são facilmente previsíveis a partir de medidas habituais de farmacocinética. Após administração intravenosa, a depuração do IFN do plasma ocorre de modo complexo. Com administração de doses subcutâneas ou intramusculares, a $t_{1/2}$ plasmática do IFN- α varia de aproximadamente 3 a 8 horas devido à sua distribuição nos tecidos, captação celular e catabolismo, principalmente no rim e no fígado. Ocorre excreção de quantidades insignificantes na urina. A depuração do IFN- α 2B encontra-se reduzida em aproximadamente 80% nos pacientes submetidos à diálise.

A ligação dos interferons às grandes moléculas de polietilenoglicol inertes (PEG) (peguilação) diminui sua absorção e depuração e acarreta concentrações séricas mais elevadas e mais prolongadas, permitindo a administração do fármaco 1 vez/semana. Dispõe-se no comércio de dois IFNs peguilados: o interferon α -peguilado 2A e o interferon α -peguilado 2B. O pegIFN α -2B possui um tipo de PEG de cadeia retilínea de 12 kDa que aumenta a $t_{1/2}$ plasmática para aproximadamente 30 a 54 horas. O pegIFN α -2A possui uma cadeia ramificada do PEG de 40 kDa ligada ao IFN α -2A, com $t_{1/2}$ plasmática média de aproximadamente 80 a 90 horas. O aumento do tamanho da PEG está associado a uma $t_{1/2}$ mais longa e a uma menor depuração renal. Cerca de 30% do pegIFN α -2B são depurados pelos rins; o pegIFN α -2A também é depurado principalmente pelo fígado. Indica-se uma redução nas doses de ambos os IFNs peguilados na presença de doença renal terminal.

EFEITOS ADVERSOS. A injeção de doses de IFN recombinante de 1 a 2 milhões ou mais de unidades (MU) está habitualmente associada a uma síndrome aguda semelhante à *influenza* que começa várias horas após a injeção. Os sintomas consistem em febre, calafrios, cefaleia, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos e diarreia. A febre desaparece habitualmente em 12 horas. Na maioria dos pacientes, verifica-se o desenvolvimento gradual de tolerância. As respostas febris podem ser moderadas por meio de tratamento prévio com antipiréticos. Até metade dos pacientes que recebem terapia intralesional para verrugas genitais apresenta inicialmente a doença por *influenza*, bem como desconforto no local da injeção e leucopenia.

As principais toxicidades do IFN sistêmica que limitam a dose administrada consistem em mielossupressão, neurotoxicidade (sonolência, confusão e depressão), distúrbios autoimunes incluindo tireoidite e hipotireoidismo e, raramente, efeitos cardiovasculares com hipotensão. Podem ocorrer elevações das enzimas hepáticas e triglicerídeos, alopecia, proteinúria e azotemia, nefrite intersticial, formação de autoanticorpos, pneumonia e hepatotoxicidade. A alopecia e as alterações de personalidade são comuns em crianças tratadas com IFN. O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes séricos contra os IFNs exógenos raramente pode estar associado a uma perda da resposta clínica. O uso de IFN pode comprometer a fertilidade; sua segurança durante a gravidez não está estabelecida. Os IFNs podem aumentar a toxicidade hematológica de determinados fármacos como zidovudina e ribavirina e também podem aumentar a neurotoxicidade e os efeitos cardiotóxicos de outros fármacos. A função tireóidea e as enzimas hepáticas devem ser monitoradas durante terapia com IFN. Os IFNs peguilados são mais bem tolerados do que os IFNs-padrão, com taxas de interrupção de 2 a 11%, embora a frequência de febre, náuseas, inflamação no local de injeção e neutropenia pareça ser ligeiramente maior. A neutropenia grave e a necessidade de mudança das doses são maiores nos indivíduos coinfectados pelo HIV.

USOS TERAPÊUTICOS. Os IFNs recombinantes, naturais e peguilados estão atualmente aprovados nos EUA para o tratamento do condiloma acuminado, da infecção crônica pelo HCV, da infecção crônica pelo HBV, do sarcoma de Kaposi em pacientes infectados pelo HIV, de outras neoplasias malignas e da esclerose múltipla. Além disso, os interferons têm sido aceitos como fármacos órfãos para uma variedade de estados patológicos raros incluindo fibrose pulmonar idiopática, papilomatose laríngea, artrite reumatoide juvenil e infecções associadas à doença granulomatosa crônica.

Vírus da hepatite B. Em pacientes com infecção crônica pelo HBV, a administração parenteral de vários IFNs está associada à melhora sorológica, bioquímica e histológica em cerca de 25 a 50% dos pacientes. As respostas duradouras exigem doses moderadamente altas de IFN e administração prolongada (tipicamente, 5 MU/dia ou 10 MU em adultos e 6 MU/m² em crianças 3 vezes/semana de IFN α -2B durante 4-6 meses). Os níveis séricos baixos de DNA do HBV antes da terapia e os níveis elevados de aminotransferases são indicadores da resposta. O pegIFN α -2A (180 μ g uma vez por semana durante 24-48 semanas) parece ser superior ao IFN α -2A convencional em

pacientes HBeAg-positivos. O uso de IFN em altas doses pode causar mielossupressão e deterioração clínica em pacientes com hepatopatia descompensada.

Ocorrem efeitos antivirais e melhora em cerca da metade das infecções crônicas pelo vírus da hepatite D (HDV), entretanto, é comum a ocorrência de recidiva, a não ser que o HbsAg desapareça. O IFN não parece ser benéfico nas infecções agudas por HBV ou HDV.

Vírus da hepatite C. Na infecção crônica por HCV, a monoterapia com IFN alfa-2B (3 MU, 3 vezes/semana) está associada a uma taxa de cerca de 50 a 70% de normalização das aminotransferases e perda do RNA viral plasmático, entretanto, a remissão virológica duradoura é observada em apenas aproximadamente 10 a 25% dos pacientes. As respostas virais prolongadas estão associadas a uma melhora histológica a longo prazo e, provavelmente, a uma redução do risco de carcinoma hepatocelular e insuficiência hepática. O genótipo viral e o nível de RNA antes do tratamento influenciam a resposta à terapia, todavia, a eliminação precoce do vírus constitui o melhor indicador de resposta duradoura. Os pacientes que não respondem geralmente não se beneficiam de nova monoterapia com IFN, entretanto esses pacientes e aqueles que sofrem recidiva após monoterapia frequentemente respondem ao tratamento de combinação com IFN peguilado e ribavirina. O tratamento com IFN pode ser benéfico para a crioglobulinemia e glomerulonefrite associadas ao HCV. A administração de IFN durante a infecção aguda por HCV parece reduzir o risco de cronicidade.

O uso de IFNs peguilados é superior à monoterapia convencional com IFN na indução de remissões duradouras em pacientes virgens de tratamento. A monoterapia com pegIFN α -2A (180 μ g por via subcutânea, 1 vez/semana durante 48 semanas) ou com pegIFN α -2B (1,5 μ g/kg/semana durante 1 ano) está associada às respostas duradouras em 30 a 39% dos casos, incluindo pacientes cirróticos estáveis, constituindo uma opção de tratamento para pacientes incapazes de tomar ribavirina. A eficácia dos IFNs convencionais e peguilados é aumentada pela adição de ribavirina ao esquema de tratamento, particularmente no caso de infecções pelo genótipo 1. A terapia combinada de pegIFN α -2A (180 μ g, 1 vez/semana durante 48 semanas) e ribavirina (1.000-1.200 mg/dia, em doses fracionadas) produz uma taxa de resposta viral duradoura mais alta do que as combinações de IFN-ribavirina. A dose e a duração da terapia dependerão do genótipo das infecções por HCV. Aproximadamente, 15 a 20% dos pacientes que não respondem à terapia combinada com IFN-ribavirina apresentam respostas duradouras ao uso combinado de pegIFN-ribavirina.

Papilomavírus. No condiloma acuminado (verrugas genitais) refratário, a injeção intralesional de vários IFNs naturais e recombinantes está associada a uma eliminação completa das verrugas tratadas em 36 a 62% dos pacientes, entretanto outros tratamentos são preferidos. Ocorre recidiva em 20 a 30% dos pacientes. A verruga comum pode responder à administração intralesional de IFN- α . A administração intramuscular ou subcutânea está associada a alguma regressão no tamanho das verrugas, porém observa-se uma maior toxicidade. A administração sistêmica de IFN pode proporcionar benefício

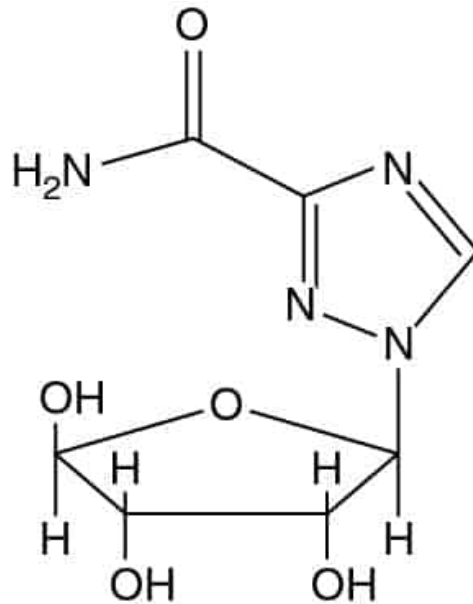
complementar na papilomatose laríngea juvenil recorrente, bem como no tratamento da doença laríngea em pacientes de mais idade.

Outros vírus. Foi constatado que os IFNs exercem efeitos virológicos e clínicos em diversas infecções por herpes-vírus, incluindo infecções genitais por HSV, infecção localizada pelo herpes-zóster em pacientes com câncer ou adultos de mais idade, e infecções por CMV em pacientes submetidos a transplante renal. Entretanto, a IFN geralmente está associada a mais efeitos colaterais e a benefícios clínicos inferiores quando comparado às terapias antivirais convencionais. As combinações de IFN e trifluridina de aplicação tópica parecem ser ativas nas infecções mucocutâneas por HSV resistentes ao aciclovir.

Nos indivíduos infectados pelo HIV, os IFNs têm sido associadas aos efeitos antirretrovirais. Entretanto, na infecção avançada, a combinação de zidovudina e IFN está associada a um benefício apenas transitório e a uma toxicidade hematológica excessiva. O IFN- α (3 MU, 3 vezes/semana) mostra-se eficaz no tratamento da trombocitopenia relacionada ao HIV resistente à terapia com zidovudina.

À exceção dos adenovírus, o IFN possui atividade antiviral de amplo espectro contra vírus respiratórios. Entretanto, a profilaxia com IFN- α nasal só é protetora contra os resfriados por rinovírus, e o uso crônico do fármaco é restrito pela ocorrência de efeitos colaterais nasais. O IFN intranasal é terapeuticamente ineficaz nos resfriados por rinovírus já estabelecidos.

RIBAVIRINA. A ribavirina, um análogo do nucleosídeo purina com uma base modificada e um açúcar D-ribose, inibe a replicação de uma ampla variedade de vírus de RNA e de DNA, que incluem ortomixo-, paramixo-, arena-, fúmia- e flavivírus. As concentrações terapêuticas podem inibir reversivelmente a síntese de macromoléculas e a proliferação de células não infectadas, suprimir as respostas dos linfócitos e alterar o perfil das citocinas *in vitro*.



RIBAVIRINA

USOS TERAPÊUTICOS. A ribavirina oral em combinação com injeção de pegIFN α -2A ou -2B tornou-se o tratamento padrão para infecção crônica pelo HCV. A ribavirina em aerossol foi aprovada nos EUA para o tratamento da bronquiolite e da pneumonia por VSR em crianças hospitalizadas. A ribavirina na forma de aerossol (dose habitual de 20 mg/mL como solução inicial no reservatório de fármaco da unidade geradora de aerossóis de pequenas partículas durante uma exposição de 18 h por dia durante 3-7 dias) pode reduzir alguns parâmetros da doença, entretanto o seu uso geralmente não é recomendado. A ribavirina em aerossol combinada com imunoglobulina intravenosa parece reduzir a taxa de mortalidade da infecção por VSR em pacientes submetidos a transplante de medula óssea e em outros pacientes altamente imunocomprometidos.

A ribavirina intravenosa e/ou em aerossol tem sido algumas vezes utilizada no tratamento de infecção grave pelo vírus da *influenza*, bem como no tratamento de pacientes imunossuprimidos com infecções por adenovírus, vacínia, vírus da *parainfluenza* ou vírus do sarampo. A ribavirina na forma de aerossol está associada à duração reduzida da febre, entretanto não foram observados outros efeitos clínicos ou antivirais nas infecções pelo vírus da *influenza* em crianças hospitalizadas. A ribavirina intravenosa diminui a taxa de mortalidade na febre de Lassa e tem sido utilizada no tratamento de outras febres hemorrágicas relacionadas com arenavírus. Na febre hemorrágica com síndrome renal decorrente de infecção por hantavírus, a ribavirina intravenosa é benéfica, porém parece ser ineficaz na síndrome cardiopulmonar associada à hantavírus ou na SRAG. A ribavirina intravenosa está em fase de investigação nos EUA.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. A ribavirina altera os reservatórios de nucleotídeos celulares e inibe a síntese de RNA mensageiro viral. A fosforilação intracelular nos derivados mono, di e trifosfato é mediada por enzimas da célula hospedeira. Tanto nas células não infectadas quanto naquelas infectadas pelo VSR, o derivado predominante (> 80%) é o trifosfato, que tem $t_{1/2}$ intracelular menor que 2 horas. O monofosfato de ribavirina inibe competitivamente a inosina-5'-fosfato desidrogenase celular e interfere na síntese de GTP e, portanto, na síntese de ácidos nucleicos em geral. O trifosfato de ribavirina também inibe competitivamente o capeamento dependente de GTP da posição 5' do RNA mensageiro viral e especificamente a atividade da transcriptase do vírus da *influenza*. A ribavirina possui múltiplos locais de ação, e alguns deles (p. ex., inibição da síntese de GTP) podem potencializar outros (p. ex., inibição das enzimas dependentes de GTP). A ribavirina também pode aumentar a mutagênese viral a ponto de alguns vírus poderem sofrer inibição de replicação eficaz, constituindo a denominada mutagênese letal. O aparecimento de resistência viral à ribavirina tem sido relatada em vírus Sindbis e no HCV.

ADME. A ribavirina é ativamente captada por transportadores de nucleosídeos no intestino delgado proximal; a sua biodisponibilidade oral atinge, em média, cerca de 50%. A presença de alimento aumenta consideravelmente os níveis plasmáticos. Com a administração do fármaco na forma de aerossol, os níveis nas secreções respiratórias são muito mais elevados, porém variáveis. A eliminação da ribavirina é complexa. A $t_{1/2}$ plasmática aumenta para cerca de 200 a 300 horas no estado de equilíbrio dinâmico. Os eritrócitos concentram o trifosfato de ribavirina; o fármaco abandona gradualmente os eritrócitos, com $t_{1/2}$ de aproximadamente 40 dias. O metabolismo hepático e a excreção renal da ribavirina e de seus metabólitos constituem as principais vias de eliminação. O metabolismo hepático envolve desribosilação e hidrólise, produzindo triazol carboxamida. A ribavirina deve ser utilizada com cautela em pacientes com depuração de creatinina inferior a 50 mL/min.

EFEITOS ADVERSOS. A ribavirina na forma de aerossol pode causar irritação conjuntival, exantema, sibilos transitórios e deterioração reversível ocasional da função pulmonar. Quando utilizada em associação com ventilação mecânica, são necessárias modificações do equipamento, bem como monitoração frequente para evitar o fechamento (por precipitação da ribavirina) das valvas do ventilador e da tubulação. Recomenda-se o uso de técnicas para reduzir a exposição ambiental dos profissionais de saúde. Mulheres grávidas não devem cuidar diretamente de pacientes que usam ribavirina na forma de aerossol (categoria X para gravidez, pelo FDA).

A ribavirina sistêmica provoca anemia reversível relacionada à dose, devido à hemólise extravascular e à supressão da medula óssea. São observados aumentos associados nas contagens de reticulócitos e nas concentrações séricas de bilirrubina, ferro e ácido úrico. A infusão intravenosa de bolus poderá causar calafrios. Aproximadamente, 20% dos pacientes com infecção crônica por HCV, que recebem terapia de combinação com IFN-ribavirina, interrompem precocemente o tratamento, devido ao aparecimento de efeitos

colaterais. Além da toxicidade do IFN, a ribavirina oral aumenta o risco de fadiga, tosse, exantema, prurido, náuseas, insônia, dispneia, depressão e particularmente, anemia. Estudos pré-clínicos indicam que a ribavirina é teratogênica, embriotóxica, oncogênica e, possivelmente gonadotóxica. Para evitar possíveis efeitos teratogênicos, são necessários até seis meses para a eliminação do fármaco após interrupção de tratamento a longo prazo. A ribavirina inibe a fosforilação e a atividade antiviral dos inibidores nucleosídeos de pirimidina da transcriptase reversa do HIV, como a zidovudina e a estavudina, porém aumenta a atividade dos inibidores da transcriptase reversa dos nucleosídeos de purina (p. ex., didanosina) *in vitro*. Ela parece aumentar o risco de toxicidade mitocondrial causada pela didanosina ([Capítulo 59](#)).

BOCEPREVIR. O boceprevir inibe a serina-protease não estrutural proteína 3 (NS3) do vírus da hepatite C.

O boceprevir é indicado para o tratamento da infecção por hepatite crônica causada pelo genótipo 1 em adultos maiores de 18 anos de idade que apresentam insuficiência hepática compensada, incluindo cirrose, que sejam virgens de tratamento ou que não tenham respondido ao tratamento prévio com interferon e ribavirina. O boceprevir é administrado em combinação com o interferon α -peguilado e a ribavirina. Sua dose recomendada é de 800 mg (quatro cápsulas de 200 mg), três vezes ao dia (a cada 7-9 horas), durante as refeições. A $t_{1/2}$ é de aproximadamente 3 a 4 horas. O fármaco é metabolizado principalmente pela aldocetorredutase e, parcialmente, pela CYP3A4/5, que é fortemente inibida pelo próprio fármaco. Os efeitos colaterais do tratamento combinado incluem fadiga, anemia, náuseas, dor de cabeça e disgeusia. O boceprevir é contraindicado em caso de gravidez.

FÁRMACOS USADOS PARA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B

Ao contrário do HCV, o HBV é transcrito no DNA que pode ser integrado no DNA cromossômico do hospedeiro e é capaz de estabelecer infecção crônica vitalícia em aproximadamente 10% dos pacientes. Aqueles com infecção crônica pelo HBV podem desenvolver hepatite ativa com possibilidade de evoluir para fibrose e cirrose, mas todos esses indivíduos apresentam incidência substancialmente aumentada de carcinoma hepatocelular.

O interferon, ou uma combinação de interferon e ribavirina, pode curar pacientes com infecção crônica, mas está associada à elevada taxa de efeitos colaterais, quase sempre resultando em interrupção prematura do tratamento. Vários inibidores da polimerase análogos nucleosídicos ou nucleotídicos antirretrovirais, incluindo lamivudina, telbivudina e tenofovir, exercem potente atividade anti-HBV e têm proporcionado uma terapia alternativa popular: único agente oral supressor crônico ou tratamento de combinação. Tais esquemas são muito mais bem tolerados do que esquemas contendo IFN, mas em geral não são curativos.

ADEFOVIR. O adefovir dipivoxila é um pró-fármaco do adefovir, um análogo nucleotídico fosfonato acíclico de monofosfato de adenosina.

USOS TERAPÊUTICOS. O adefovir dipivoxila está aprovado para tratamento de infecções crônicas pelo HBV. Em pacientes com hepatite B crônica positiva para o antígeno- e do HBV (HbeAg), o adefovir dipivoxila (10 mg/dia) reduz os níveis séricos de DNA do HBV em 99% e, em aproximadamente metade dos pacientes, melhora a histologia hepática e a normalização dos níveis de aminotransferase em 48 semanas. Em pacientes com infecção crônica pelo HBV negativa para o HbeAg, o adefovir está relacionado a benefícios bioquímicos e histológicos semelhantes. Pode ocorrer regressão de cirrose em alguns pacientes. Em pacientes com infecções pelo HBV resistentes à lamivudina, a monoterapia com adefovir dipivoxila resulta em reduções persistentes nos níveis séricos de DNA do HBV. Em pacientes com infecções simultâneas pelo HBV resistentes à lamivudina e pelo HIV, o adefovir dipivoxila (10 mg/dia) proporciona reduções significativas nos níveis de DNA do HBV.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. O adefovir dipivoxila penetra nas células e é desesterificado em adefovir, que é convertido por enzimas celulares em difosfato, um inibidor competitivo de DNA-polimerases e transcriptases reversas virais e também age interrompendo a cadeia da síntese de DNA viral. Sua seletividade está relacionada com uma elevada afinidade pela DNA-polimerase do HBV em comparação com polimerases celulares. A resistência ao adefovir foi detectada em cerca de 4% de pacientes cronicamente infectados pelo HBV, durante três anos de tratamento. Tais variantes apresentam mutações pontuais singulares na polimerase do HBV, porém conservam sensibilidade à lamivudina.

ADME. O pró-fármaco dipivoxila é absorvido rapidamente e hidrolisado a adefovir por esterases no intestino e no sangue com liberação de ácido piválico, proporcionando uma biodisponibilidade de aproximadamente 30 a 60%. A presença de alimento não interfere na biodisponibilidade. O adefovir é eliminado inalterado por excreção renal. Após administração oral de adefovir dipivoxila, um percentual de aproximadamente 30 a 45% são recuperados em 24 horas; a séria de eliminação é de 5-7,5 h. Reduções na dose são recomendadas para valores de $Cl_{cr} < 50$ mL/min. O adefovir é removido por hemodiálise.

EFEITOS ADVERSOS. O adefovir dipivoxila causa nefrotoxicidade e disfunção tubular relacionadas com a dose, que manifestam-se por azotemia e hipofosfatemia, acidose, glicosúria e proteinúria, que frequentemente são reversíveis meses após a interrupção. A dose (10 mg/dia) usada em pacientes com infecção crônica pelo HBV tem sido associada a poucos eventos adversos (p. ex., cefaleia, desconforto abdominal diarreia e astenia) e à toxicidade renal não significativa, em comparação com doses mais elevadas. Exacerbações agudas e, por vezes, graves de hepatite podem ocorrer em pacientes que interrompem o tratamento com adefovir ou com outros agentes anti-HBV.

O adefovir é genotóxico e doses elevadas causam hepatotoxicidade, toxicidade linfóide e nefropatia tubular renal em animais. O adefovir dipivoxila não está associado à

toxicidade na esfera reprodutiva, embora doses intravenosas elevadas de adefovir causem toxicidade materna e embrionária, com o aparecimento de malformações em ratos (categoria C na gravidez) preexistente. Os fármacos que reduzem a função renal podem reduzir a depuração do adefovir. O ibuprofeno aumenta modestamente a exposição ao adefovir. Pode haver risco aumentado de acidose láctica e esteatose quando o adefovir for usado em combinação com análogos nucleosídicos ou outros agentes antirretrovirais. O adefovir é transportado de maneira eficiente para o epitélio tubular por um transportador de ânion orgânico sensível ao probenecida (hOAT1).

ENTECAVIR. O entecavir é um análogo nucleosídico da guanosina com atividade seletiva contra a polimerase do HBV.

USOS TERAPÊUTICOS. O entecavir é indicado para o tratamento de infecção crônica pelo HBV em adultos com replicação viral ativa e evidência de elevações persistentes nas aminotransferases séricas ou doença histologicamente ativa. A dose recomendada de nucleosídeos para adultos virgens de tratamento é de 0,5 mg, 1 vez/dia. Em pacientes com resistência à lamivudina e à telbivudina, a dose é de 1 mg, 1 vez/dia. O entecavir é superior à lamivudina em relação ao grau de supressão e está associado a uma queda mais frequente no DNA do HBV até níveis indetectáveis. O entecavir é passível de resistência não significativa ($\leq 1\%$) por até quatro anos e é ativo contra o HBV resistente ao adefovir.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. O entecavir requer fosforilação intracelular. O trifosfato de entecavir compete com o trifosfato de desoxiguanosina e inibe todas as três atividades da polimerase do HBV (transcriptase reversa): iniciação da sequência de bases, transcrição reversa da banda negativa a partir do RNA mensageiro pré-genômico e síntese da banda positiva do DNA do HBV. O trifosfato de entecavir é um inibidor fraco das DNA-polimerases celulares α , β e δ e da DNA-polimerase γ mitocondrial. As variantes da transcriptase reversa do HIV contendo a substituição M184V exibem perda de sensibilidade ao entecavir. A resistência à lamivudina e à telbivudina confere sensibilidade diminuída ao entecavir.

ADME. O estado de equilíbrio estável é alcançado após 6 a 10 dias após o início de administração diária. A administração com alimentos reduz a $C_{m\acute{a}x}$ em 44 a 46% e a ASC em 18 a 20%; portanto, o entecavir deve ser administrado com o estômago vazio. É eliminado inalterado principalmente pelos rins. A depuração renal independe da dose, sugerindo que o entecavir é submetido à filtração glomerular e secreção tubular final. O entecavir exhibe eliminação bifásica, com $t_{1/2}$ terminal de 128 a 149 horas; o trifosfato ativo apresenta $t_{1/2}$ de eliminação de 15 horas. As reduções na dose se fazem necessárias em pacientes com Cl_{cr} menos de 50 mL/min, em geral por prolongamento do intervalo entre doses.

EFEITOS ADVERSOS. Exacerbações agudas graves de hepatite B têm sido relatadas em pacientes que interromperam a terapia anti-HBV, incluindo entecavir. A função hepática

deve ser monitorada rigorosamente com acompanhamento clínico e laboratorial por no mínimo vários meses em pacientes que descontinuaram a terapia anti-HBV. Há um potencial para o desenvolvimento de resistência a inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa em coinfeção HBV/HIV, especialmente se a infecção pelo HIV não está sendo tratada. Outras reações adversas comuns incluem cefaleia, fadiga, tontura e náuseas.

LAMIVUDINA. A lamivudina é um análogo nucleosídico que inibe a transcriptase reversa do HIV e a DNA-polimerase do HBV. Ela inibe a replicação do HBV com citotoxicidade celular não significativa. Seu emprego como agente antirretroviral será discutido no [Capítulo 59](#).

USOS TERAPÊUTICOS. A lamivudina está aprovada para o tratamento de hepatite crônica pelo HBV em adultos e em crianças. Em adultos, doses de 100 mg/dia durante um ano causam supressão dos níveis de DNA do HBV, normalização das taxas de aminotransferase em 41% ou mais dos pacientes e reduções na inflamação hepática em 40 a 50% dos pacientes. A soroconversão com anticorpo contra o HBeAg ocorre em menos de 20% dos receptores em um ano. A terapia prolongada está associada à supressão persistente do DNA do HBV e à melhora histológica contínua. A terapia prolongada reduz à metade o risco de progressão clínica e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular naqueles com fibrose avançada ou cirrose. A frequência de variantes resistentes à lamivudina aumenta de forma progressiva à medida que a administração do fármaco é continuada, atingindo 67% após quatro anos de tratamento. O risco do desenvolvimento de resistência é mais elevado após transplante e em pacientes coinfectados por HIV/HBV.

O uso combinado de IFN ou pegIFN α -2A com lamivudina não melhorou consistentemente as respostas em pacientes HBeAg-positivos. Em infecções concomitantes por HIV e HBV, doses mais elevadas de lamivudina estão associadas a efeitos antivirais e, raramente, à soroconversão anti-HBe. A administração de lamivudina antes e após o transplante de fígado pode suprimir a infecção por HBV recidivante.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. Enzimas celulares convertem a lamivudina ao seu composto trifosfato. O trifosfato de lamivudina é um potente inibidor da DNA-polimerase/transcriptase reversa do HBV e leva à terminação da cadeia. A lamivudina exibe atividade antiviral aumentada em combinação com adefovir ou penciclovir contra hepadnavírus. Mutações pontuais na porção *YMDD* da DNA-polimerase do HBV resultam em uma redução marcante da suscetibilidade. A resistência à lamivudina confere resistência cruzada aos agentes relacionados, como a entricitabina e costuma estar associada a uma mutação adicional não *YMDD* que confere resistência cruzada ao fanciclovir. O HBV resistente à lamivudina conserva sensibilidade ao adefovir, ao tenofovir e, parcialmente, ao entecavir. Os vírus que mantêm mutações *YMDD* têm menos capacidade de replicação do que o HBV do tipo selvagem. Entretanto, resistência à lamivudina está associada a níveis elevados de DNA do HBV, probabilidade diminuída de

perda do HbeAg ou soroconversão, exacerbações da hepatite e fibrose progressiva e perda de tecido em receptores de transplante.

ADME. As propriedades farmacocinéticas da lamivudina serão descritas em detalhes no [Capítulo 59](#). A $t_{1/2}$ intracelular do trifosfato oscila, em média, entre 17 a 19 horas nas células infectadas por HBV, de modo que é possível a administração de uma dose diária. As reduções das doses são indicadas em casos de insuficiência renal moderada. A trimetoprima reduz a depuração renal da lamivudina.

EFEITOS ADVERSOS. Nas doses usadas para infecção crônica pelo HBV, a lamivudina em geral foi bem tolerada. As elevações dos níveis de aminotransferases pós-terapia ocorrem em cerca de 15% dos pacientes subsequentemente à sua interrupção.

TELIVUDINA. A telbivudina é um análogo nucleosídico sintético da timidina com atividade contra a DNA-polimerase do HBV.

USOS TERAPÊUTICOS. A telbivudina é indicada para o tratamento de infecção crônica pelo HBV em pacientes adultos com evidência de replicação viral e evidência de elevações persistentes nas aminotransferases séricas (ALT ou AST) ou doença histologicamente ativa. A dose recomendada é de 600 mg VO, 1 vez/dia, independentemente de alimento. Uma solução oral também está disponível. A resistência à telbivudina é de 25% após dois anos de tratamento e mais elevada do que a resistência a outros agentes anti-HBV orais. A resistência cruzada e a resistência que surge com o tratamento têm limitado o uso de telbivudina em pacientes com infecção crônica pelo HBV, em comparação com agentes alternativos.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. A telbivudina é fosforilada por cinases celulares na forma trifosfato ativa, que apresenta uma $t_{1/2}$ de 14 horas. O 5'-trifosfato de telbivudina inibe a DNA-polimerase/transcriptase reversa do HBV por competição com o substrato natural, TTP. A incorporação do 5'-trifosfato de telbivudina no DNA viral causa término da cadeia.

Cepas de HBV resistentes à lamivudina que expressam a substituição M204I ou a dupla substituição L180M/M204V tiveram a sensibilidade reduzida em 1.000 vezes ou mais. O HBV que codifica a mutação A181V para adefovir mostrou uma redução de 3 a 5 vezes em sua suscetibilidade. A substituição A181T está associada à resposta clínica diminuída em pacientes com HBV tratados com adefovir e entecavir.

ADME. Na dose de 600 mg, 1 vez/dia, o estado de equilíbrio estável é alcançado após aproximadamente 5 a 7 dias com acumulação de cerca de 1,5 vezes. As concentrações de telbivudina declinam em taxa biexponencial com uma $t_{1/2}$ de eliminação de 40 a 49 horas. O fármaco é eliminado inalterado na urina. Os pacientes com disfunção renal moderada a grave necessitam de ajustes na dose.

EFEITOS ADVERSOS. A telbivudina é geralmente bem tolerada e segura. Os eventos adversos mais comuns que resultam na descontinuação da telbivudina incluíram aumento da creatinocinase, náuseas, diarreia, fadiga, mialgia e miopatia.

TENOFOVIR. O tenofovir é um análogo nucleotídico com atividade tanto contra ambos os vírus, HIV-1 e HBV. É administrado oralmente como o pró-fármaco disoproxila. Para mais detalhes, Ver [Capítulo 59](#).

USOS TERAPÊUTICOS. O tenofovir está aprovado para tratamento de infecção pelo HBV em adultos na dose de 300 mg, 1 vez/dia, sem necessidade de alimento. Em pacientes HBeAg-negativos, o tenofovir reduziu o DNA do HBV para menos de 400 cópias/mL em 93% dos indivíduos em um período de 48 semanas, em comparação com 63% no caso do adefovir. A resistência ao tenofovir não se mostra evidente em 48 semanas de tratamento. Em razão da segurança, da eficácia e do perfil de resistência do tenofovir, ele provavelmente substituirá o uso do adefovir no tratamento de infecção crônica pelo HBV. Acima de tudo, o tenofovir apresenta um perfil de resistência favorável e tem sido eficiente no tratamento de HBV resistente à lamivudina. A dose de tenofovir deve ser ajustada em casos de comprometimento da função renal e durante a hemodiálise.

CLEVUDINA

A clevudina é um análogo nucleosídico com potente atividade contra o HBV. O fármaco oral está aprovado para uso na Coreia do Sul e nas Filipinas. Entretanto, o fármaco causou miopatia em estudos clínicos amplos de Fase 3, lançando dúvida sobre sua futura aprovação nos EUA.

OUTROS AGENTES

IMIQUIMODE. O *imiquimode* é um novo agente imunomodulador eficaz no tratamento tópico do condiloma acuminado, do molusco contagioso e de algumas outras afecções dermatológicas associadas às infecções por vírus de DNA. O fármaco carece de efeitos antivirais ou antiproliferativos diretos *in vitro*, porém induz as citocinas e as quimiocinas com efeitos antivirais e imunomoduladores.

Quando aplicado topicamente, sob a forma de creme a 5% em verrugas genitais de seres humanos, o fármaco induz respostas locais dos IFN- α , - β e - γ e do TNF α e produz reduções da carga viral e do tamanho das verrugas. Quando aplicado topicamente (3 vezes/semana durante um período de até 16 semanas), o creme de imiquimode leva a uma regressão completa das verrugas genitais e perianais em cerca de 50% dos pacientes em 8 a 10 semanas, sendo observadas taxas de resposta mais elevadas em mulheres do que em homens. A aplicação está associada ao eritema local, à escoriação/depuração, ao prurido e, com menos frequência, às erosões ou às ulcerações.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12ª edição.

Capítulo 59

Agentes antirretrovirais e tratamento da infecção pelo HIV

A farmacoterapia da infecção pelo HIV constitui uma área em rápida expansão. Como o padrão mínimo para o tratamento dessa infecção consiste em combinações de três fármacos, os agentes atualmente disponíveis permitem a elaboração de milhares de esquemas possíveis. Para se desenvolver uma abordagem racional quanto à terapia, é fundamental conhecer as características essenciais da fisiopatologia dessa doença e os mecanismos pelos quais os agentes quimioterápicos são capazes de afetar o vírus e o hospedeiro. *As características exclusivas desta classe de fármacos incluem a necessidade de administração ininterrupta para controlar a replicação do vírus, bem como a possibilidade do rápido aparecimento de resistência permanente a esses fármacos, se não forem utilizados de modo apropriado.*

PATOGÊNESE DA DOENÇA RELACIONADA AO HIV

Os vírus da imunodeficiência humana (HIVs) são lentivírus — uma família de retrovírus que evoluiu para estabelecer infecções persistentes crônicas, com aparecimento gradual dos sintomas clínicos. A replicação do vírus é constante após a infecção e, embora algumas células infectadas possam abrigar vírus que não estejam em fase de replicação durante anos, em geral não existe, na ausência de tratamento, um verdadeiro período de latência viral após a infecção. Seres humanos e primatas não humanos constituem os únicos hospedeiros naturais desses vírus.

Existem duas grandes famílias de HIV. A maioria das epidemias envolve o HIV-1. O HIV-2 é um vírus mais estreitamente relacionado ao vírus da imunodeficiência de símios (SIV), cuja distribuição concentra-se na África Ocidental. O HIV-1 é geneticamente distinto, com pelo menos cinco subfamílias ou ramos distintos. O HIV-1 e o HIV-2 apresentam sensibilidades semelhantes à maioria dos agentes antirretrovirais, embora os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTRs) sejam específicos para o HIV-1 e careçam de atividade contra o HIV-2.

ESTRUTURA DO VÍRUS. O HIV é um retrovírus típico com pequeno genoma de RNA de 9.300 pares de bases. O vírus contém duas cópias do genoma dentro de um nucleocapsídeo, circundado por uma dupla camada lipídica ou envelope, que deriva da membrana plasmática da célula hospedeira (Figura 59-1). O genoma viral codifica três fases de leitura aberta principais: o *gag* codifica uma poliproteína processada para liberar as principais proteínas estruturais do vírus; o *pol* superpõe-se ao *gag* e codifica três atividades enzimáticas importantes — uma DNA-polimerase RNA-dependente ou transcriptase reversa com atividade de RNAase, uma protease e a integrase viral; e o *env* codifica a grande proteína transmembrana do envelope, responsável pela fixação à célula e pela entrada do vírus. Vários genes pequenos codificam proteínas reguladoras que aumentam a produção de vírions ou combatem as defesas do hospedeiro. Estes incluem *tat*, *rev*, *nef* e *vpr*.

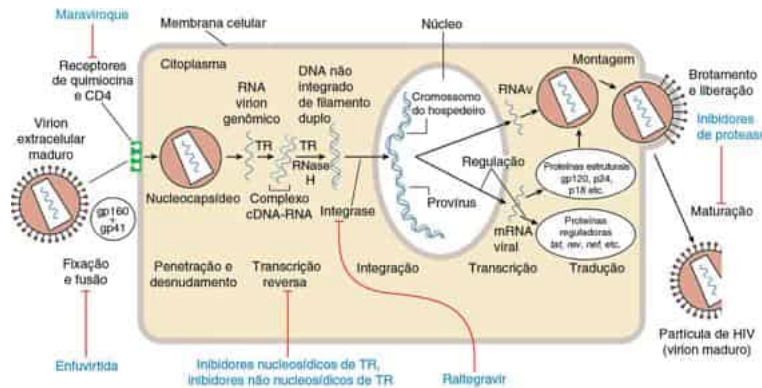


Figura 59-1 Ciclo de replicação do HIV-1, mostrando os sítios de ação dos agentes antirretrovirais disponíveis. Os agentes antirretrovirais disponíveis estão indicados em azul. cDNA, DNA complementar; gp120 + gp41, domínios extracelular e intracelular, respectivamente, da glicoproteína do envelope; mRNA, RNA mensageiro; RNase H, ribonuclease H; TR, transcriptase reversa. (Adaptada de Hirsch MS, D'Aquila RT. *Therapy for human immunodeficiency virus infection*. *N Engl J Med*, 1993; 328:1686-1695.)

CICLO DE VIDA DO VÍRUS (Figura 59-1). O tropismo do HIV é controlado pela proteína do envelope gp160 (env). O principal alvo de ligação da env é o receptor de CD4 presente nos linfócitos e nos macrófagos, embora a entrada do HIV na célula também exija a sua ligação a um correceptor, geralmente o receptor de quimiocina CCR5 ou CXCR4. O CCR5 é encontrado em células da linhagem dos macrófagos. A maioria dos indivíduos infectados abriga predominantemente o vírus com tropismo CCR5; o HIV com esse tropismo é responsável por quase todas as infecções adquiridas naturalmente. Uma mudança na utilização do CCR5 para o CXCR4 está associada ao progresso da doença e a afinidade aumentada do HIV-1 pelo CXCR4 permite a infecção da linhagem dos linfócitos T. A mudança fenotípica do CCR5 para o CXCR4 anuncia a perda acelerada das células T *helper* CD4⁺ e o risco aumentado de imunossupressão. Ainda não se sabe se a mudança de correceptor representa uma causa ou uma consequência de progresso da doença, mas é possível desenvolver a doença clínica sem que ocorra essa mudança.

O domínio gp41 de env controla a fusão da dupla camada lipídica do vírus com a da célula hospedeira. Após a fusão, o RNA viral completo penetra no citoplasma, onde sofre replicação, produzindo um duplex RNA-DNA de vida curta; o RNA original é degradado pela RNase H para permitir a produção de uma cópia de DNA do vírus de filamento duplo e comprimento total. Como a transcriptase reversa do HIV está sujeita a erro e carece de uma função de revisão, as mutações são muito frequentes, e estima-se que ocorrem em cerca de três bases em cada replicação completa (9.300 pares de bases). O DNA viral é transportado até o núcleo, onde é integrado em um cromossomo do hospedeiro pela integrase viral, em uma localização randômica ou quase randômica.

Após a sua integração, o vírus pode permanecer em um estado quiescente, sem produção de RNA ou proteína, porém sofrendo replicação com a divisão da célula. Quando uma célula infectada pelo vírus é ativada, ocorre produção de RNA e proteínas virais. As proteínas estruturais organizam-se em torno do RNA genômico completo, formando um nucleocapsídeo. As proteínas do envelope e outras proteínas estruturais organizam-se na superfície da célula, concentradas em balsas lipídicas ricas em colesterol. Os cernes de nucleocapsídeo deslocam-se até esses locais e sofrem brotamento por meio da membrana celular, criando novas partículas de HIV com envelope, que contém dois genomas de RNA de filamento simples. A transcriptase reversa é incorporada nessas partículas virais, de modo que a replicação pode começar imediatamente após a entrada do vírus em uma nova célula.

COMO O VÍRUS PROVOCA A DOENÇA. Acredita-se que a aquisição sexual do HIV seja mediada por uma ou, no máximo, por algumas partículas virais infecciosas. Pouco depois da infecção, ocorre um rápido surto de replicação, que atinge o seu nível máximo em 2 a 4 semanas, com infecção de 10⁹ células ou mais. Esse pico está associado a um declínio transitório no número de linfócitos T (auxiliares) CD4⁺ periféricos. Em consequência das novas respostas imunes do hospedeiro e da depleção de células-alvo, o número de vírions infecciosos, indicado pela concentração plasmática de RNA do HIV (também conhecida como *carga viral*), declina até um

estado de quase equilíbrio dinâmico. Esse nível de atividade viral tem sido denominado *ponto de ajuste* e reflete a interação entre a imunidade do hospedeiro e a patogenicidade do vírus infectante. No indivíduo com infecção média, são produzidos vários bilhões de partículas virais infecciosas em intervalos de poucos dias.

Por fim, a contagem de linfócitos T CD4⁺ do hospedeiro começa a sofrer um declínio constante, acompanhado de elevação nas concentrações plasmáticas de RNA do HIV. Quando a contagem periférica de células CD4 cai abaixo de 200 células/mm³, existe um risco cada vez maior de doenças oportunistas e, finalmente, de morte. A aquisição sexual do HIV-1 com tropismo CCR5 está associada a um período mediano da doença clínica de 8 a 10 anos. Alguns pacientes, designados como *indivíduos sem evolução de longo prazo*, podem abrigar o HIV por mais de duas décadas, sem sofrer nenhum declínio significativo na contagem periférica de células CD4 ou imunossupressão clínica; essa característica pode refletir uma combinação da imunogenética e de respostas imunes favoráveis do hospedeiro.

Uma importante questão relativa ao tratamento é estabelecer se a doença causada pelo HIV representa apenas uma consequência da depleção dos linfócitos CD4⁺ isoladamente. A maioria dos dados obtidos da história natural da doença sugere que isso é verdadeiro. De qualquer modo, a terapia bem-sucedida baseia-se na inibição da replicação do HIV; as intervenções direcionadas especificamente para reforçar a resposta imune do hospedeiro sem exercer um efeito antiviral direto não tiveram nenhum benefício clínico seguro.

PRINCÍPIOS DE QUIMIOTERAPIA ANTI-HIV

O tratamento atual parte do princípio de que todos os aspectos da doença derivam dos efeitos tóxicos diretos do HIV sobre as células do hospedeiro, principalmente os linfócitos T CD4⁺. A terapia tem por objetivo suprimir a replicação do vírus ao máximo e pelo maior tempo possível. O atual padrão de tratamento utiliza pelo menos três drogas simultaneamente durante todo o período.

As diretrizes atuais nos EUA recomendam iniciar a terapia em todos aqueles que apresentam uma contagem de CD4 de 350 células/mm³ ou menos. O tratamento é também recomendado para gestantes infectadas pelo HIV, aquelas com nefropatia causada pelo HIV e aquelas com infecção pelo vírus da hepatite B que requerem tratamento independentemente da contagem de CD4. Uma evidência crescente sustenta o valor da terapia antirretroviral na prevenção da transmissão do vírus de indivíduo para indivíduo. No futuro previsível, o tratamento pode ser recomendado para todos os adultos e crianças infectados.

A resistência aos fármacos representa um problema fundamental. Existe uma alta probabilidade de que todos os indivíduos infectados e não tratados venham a abrigar vírus com mutações de um único aminoácido, conferindo algum grau de resistência a qualquer agente antirretroviral conhecido, devido à elevada taxa de mutação do HIV e ao enorme número de vírions infecciosos. Consequentemente, é necessário utilizar uma combinação de fármacos ativos para evitar o desenvolvimento de resistência a fármacos, de modo análogo à estratégia empregada no tratamento da tuberculose ([Capítulo 56](#)). A interrupção temporária e deliberada dos fármacos, também conhecida como *interrupção estruturada do tratamento*, permite mais uma vez a replicação do vírus e aumenta o risco de resistência aos fármacos e de progressão da doença, não sendo portanto recomendada.

O resultado esperado da terapia inicial em um paciente anteriormente não tratado é uma carga viral indetectável (nível plasmático de RNA do HIV < 50 cópias/mL) em 24 semanas após a instituição do tratamento. Os modelos matemáticos de replicação do HIV sugerem que o número mínimo de agentes necessários é de três, para assegurar uma supressão efetiva de longo prazo da replicação do HIV sem desenvolvimento de resistência. Em pacientes virgens de tratamento, um esquema constituído por um inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa mais dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa foi tão eficaz quanto um esquema contendo um inibidor nucleosídico adicional, indicando a equivalência dos esquemas de três e de quatro fármacos. Quatro ou mais fármacos podem ser usados simultaneamente em pacientes pré-tratados que abrigam vírus resistentes a fármacos, entretanto o número de agentes que um paciente pode tomar é limitado pela sua toxicidade e inconveniência.

A falha de um esquema antirretroviral é definida como um aumento persistente das concentrações plasmáticas de RNA do HIV em um paciente com vírus previamente indetectável, a despeito de tratamento

contínuo com esse esquema. Essa situação indica uma resistência a um ou mais fármacos do esquema e exige uma mudança de tratamento. A seleção de novos agentes é indicada pela história de tratamento do paciente, bem como pelo teste de resistência viral. Em geral, a falha do tratamento exige a implantação de uma combinação totalmente diferente de fármacos. A adição de um único agente ativo a um esquema inadequado consistirá em monoterapia funcional, caso o paciente seja resistente a todos os fármacos do regime de tratamento. O risco de insucesso em um esquema depende da porcentagem das doses prescritas usadas durante qualquer dado período de tratamento.

Conforme a terapia antirretroviral se torna mais eficaz e mais fácil de ser administrada, a toxicidade desses fármacos a longo prazo torna-se mais preocupante. Uma importante consequência da terapia de longo prazo é o desenvolvimento de uma síndrome metabólica (*síndrome lipodistrófica do HIV*) caracterizada pela resistência à insulina, redistribuição de gordura e hiperlipidemia, ocorrendo em 10 a 40% dos pacientes tratados. As características clínicas incluem perda de gordura periférica (lipoatrofia), acúmulo de gordura central incluindo aumento das mamas e giba de búfalo, resistência à insulina, hiperglicemia e elevação dos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos. A lipodistrofia tem sido associada a um risco aumentado de infarto do miocárdio em pacientes com controle virológico. Uma preocupação potencial que se aplica a todos os inibidores da protease e à INNTR consiste em interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas. Todos os agentes dessas duas classes de fármacos podem agir como inibidores e/ou indutores de CYP hepáticas e outras enzimas metabolizadoras de fármacos e também como proteínas transportadoras de fármacos.

Uma complicação cada vez mais admitida, associada ao início de terapia antirretroviral, é a reação inflamatória acelerada às infecções oportunistas evidentes ou subclínicas, ou a neoplasias. Isso parece refletir uma inversão da imunodeficiência, resultando em defesas do hospedeiro a novos antimicrobianos. Essa *síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI)* é mais comumente observada quando se inicia a terapia em indivíduos com contagens baixas de CD4 e/ou doença pelo HIV avançada. As infecções mais comumente associadas à SIRI incluem tuberculose e outras doenças micobacterianas, criptococose, infecções pelo vírus da hepatite e pneumonia por *Pneumocystis*.

Fármacos utilizados no tratamento da infecção pelo HIV

INIBIDORES NUCLEOSÍDICOS E NUCLEOTÍDICOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA

A DNA-polimerase RNA-dependente codificada pelo HIV, também denominada *transcriptase reversa*, converte o RNA viral em DNA pró-viral, que é então incorporado em um cromossomo da célula hospedeira. Os inibidores disponíveis dessa enzima são análogos nucleosídicos/nucleotídicos ou inibidores não nucleosídicos (Quadro 59-1). Os inibidores nucleosídicos e nucleotídicos da transcriptase reversa (INNTRs) impedem a infecção de células suscetíveis, porém não erradicam o vírus de células que já abrigam o DNA pró-viral integrado. Quase todos os pacientes que iniciam um tratamento antirretroviral o fazem com o uso de pelo menos 1 agente dessa classe. A Figura 59-2 mostra o mecanismo de ação dos INNTRs, que envolve a sua fosforilação à forma ativa inibidora pelas células do hospedeiro.

QUADRO 59-1

Agentes antirretrovirais aprovados para uso nos EUA

NOME GENÉRICO	ABREVIATURA; NOMES QUÍMICOS
Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa	
Zidovudina ^a	ZDV; azidotimidina (AZT)
Didanosina	ddI; didesoxinosina
Estavudina	d4T; didesidrodesoxitimidina
Zalcitabina ^c	DDC; didesoxicitidina

Lamivudina ^a	3TC; didesoxitacitidina
Abacavir ^a	ABC; ciclopropilaminopurinilciclopenteno
Tenofovir desopoxila ^a	TDF; fosfinilmetoxipropiladenina (PMPA)
Entricitabina ^a	FTC; fluoro-oxatolanil citosina
Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa	
Nevirapina	NVP
Efavirenz ^a	EFV
Delavirdina	DLV
Etravirina	ETV
Inibidores de protease	
Saquinavir	SQV
Indinavir	IDV
Ritonavir	RTV
Nelfinavir	NFV
Amprenavir ^c	APV
Lopinavir ^b	LPV/r
Atazanavir	ATV
Fosamprenavir	FPV
Tipranavir	TPV
Darunavir	DRV
Inibidores da penetração	
Enfuvirtida	T-20
Maraviroque	MVC
Inibidor da integrase	
Raltegravir	RAL

^aDiversas coformulações em dose fixa estão disponíveis: zidovudina + lamivudina; zidovudina + lamivudina + abacavir; abacavir + lamivudina; tenofovir + entricitabina; tenofovir + efavirenz + entricitabina.

^bO lopinavir está disponível apenas como parte de uma coformulação em dose fixa com ritonavir (KALETRA/ALUVIA).

^cNão mais comercializado mundialmente.

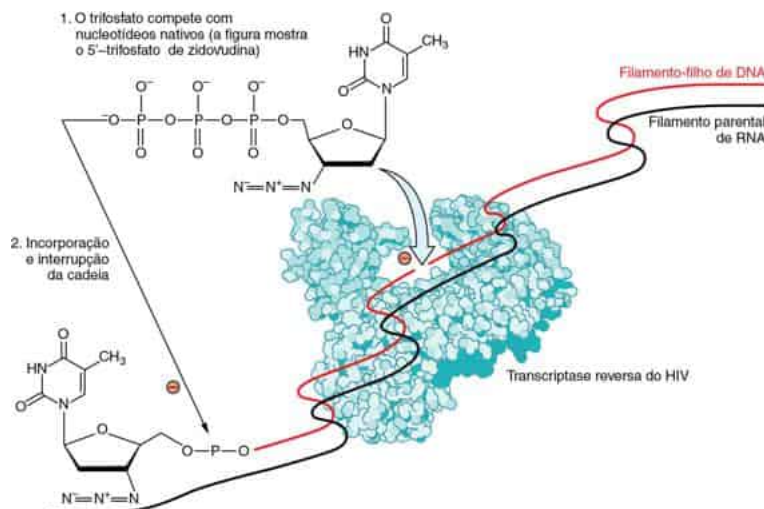


Figura 59-2 Estruturas e mecanismo dos inibidores nucleosídicos e nucleotídicos da transcriptase reversa (INNTRs). A zidovudina está sendo mostrada; o Quadro 59-1 relaciona outros agentes da classe dos INTRs. Os análogos dos nucleosídeos e nucleotídeos devem penetrar nas células e serem fosforilados para gerar substratos sintéticos para a transcriptase reversa. Os análogos completamente fosforilados bloqueiam a replicação do genoma viral, tanto por inibir competitivamente a incorporação de nucleotídeos nativos quanto por interromper o alongamento do DNA pró-viral nascente, por não possuírem o grupamento 3'-hidroxila.

Todos os fármacos dessa classe, com exceção de um, são nucleosídeos que devem ser trifosforilados no grupo 5'-hidroxila para exercer a sua atividade. O tenofovir, a única exceção, é um análogo de monofosfato de nucleotídeo que necessita de dois fosfatos adicionais para adquirir toda a sua atividade. Esses compostos inibem tanto o HIV-1 quanto o HIV-2, e vários deles possuem atividade de amplo espectro contra outros retrovírus humanos e de animais; a entricitabina, a lamivudina e o tenofovir mostram-se ativos contra o vírus da hepatite B (HBV), e o tenofovir também possui atividade contra herpesvírus (Capítulo 58).

A toxicidade seletiva desses fármacos depende de sua capacidade de inibir a transcriptase reversa do HIV sem inibir as DNA-polimerases da célula hospedeira. Embora os trifosfatos intracelulares de todos esses fármacos tenham baixa afinidade pela DNA-polimerase α e β humanas, alguns são capazes de inibir a DNA-polimerase- γ humana, que é a enzima mitocondrial. Em consequência, os efeitos tóxicos importantes comuns a essa classe de fármacos resultam, em parte, da inibição da síntese de DNA mitocondrial. Esses efeitos tóxicos incluem anemia, granulocitopenia, miopatia, neuropatia periférica e pancreatite. A acidose láctica, com ou sem hepatomegalia e esteatose hepática, constitui uma complicação rara, porém potencialmente fatal, observada com o uso de estavudina, zidovudina e didanosina. A entricitabina, a lamivudina e o tenofovir fosforilados têm baixa afinidade pela DNA-polimerase- γ e são, em grande parte, desprovidos de toxicidade mitocondrial.

O Quadro 59-2 resume as propriedades farmacocinéticas dos INNTRs aprovadas para o tratamento da infecção pelo HIV. Uma notável característica farmacológica desses agentes é a eliminação dos di- ou trifosfatos de nucleosídeos, que representam sua forma ativa. Em geral, os anabólitos fosforilados são eliminados das células de modo muito mais gradual do que o fármaco original eliminado do plasma. Por esse motivo, os INNTRs são dosados 1 ou 2 vezes/dia.

QUADRO 59-2

Propriedades farmacocinéticas de inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa^a

PARÂMETRO	ZIDOVUDINA	LAMIVUDINA	ESTAVUDINA ^b	DIDANOSINA ^c	ABACAVIR	TENOFOVIR	ENTRICITABINA
Biodisponibilidade oral, %	64	86-87	86	42	83	25	93
Efeito de refeições sobre a ASC	↓24% (teor elevado de gordura)	↔	↔	↓55% (acidez)	↔	↑40% (teor elevado de gordura)	↔

$t_{1/2}$ plasmática, elim, h	1,0	5-7	1,1-1,4	1,5	0,8-1,5	14-17	10
$t_{1/2}$ intracelular, elim de trifosfato, h	3-4	12-18	3,5	25-40	21	10-50	39
Ligação a proteínas plasmáticas, %	20-38	< 35	< 5	< 5	50	< 8	< 4
Metabolismo, %	60-80 (glicuronidação)	< 36	ND	50 (metabolismo de purinas)	> 80 (desidrogenação e glicuronidação)	ND	13
Excreção renal do fármaco original, %	14	71	39	18-36	< 5	70-80	86

ASC, área sob a curva de concentração plasmática-tempo; $t_{1/2}$, elim, meia-vida de eliminação; †, aumento; ‡, diminuição; ↔, nenhum efeito; ND, não determinado.

^aValores médios relatados em adultos com funções renal e hepática normais.

^bParâmetros relatados para a formulação em cápsulas da estavudina.

^cParâmetros relatados para a formulação em comprimidos mastigáveis de didanosina.

Esses fármacos não são substratos importantes de CYPs hepáticas. Presume-se que as interações medicamentosas farmacocinéticas que envolvem o tenofovir e os inibidores da protease sejam explicadas por inibição de transportadores de fármacos do tipo OATP ([Capítulo 5](#)). Uma resistência de nível elevado aos INNTRs, especialmente análogos da timidina, ocorre lentamente em comparação com INNTRs e inibidores da protease de primeira geração. A resistência de nível elevado pode ocorrer rapidamente com a lamivudina e a entricitabina. A resistência cruzada é comum, porém limita-se frequentemente a fármacos com estruturas químicas semelhantes. Vários análogos nucleosídicos possuem perfis de segurança e tolerabilidade favoráveis e mostram-se úteis para suprimir o desenvolvimento de isolados de HIV resistentes aos fármacos mais potentes nos esquemas de combinação.

ZIDOVUDINA. A zidovudina (AZT) é um análogo sintético da timidina (ver estrutura na Figura 59-2) com potente atividade contra um amplo espectro de retrovírus, incluindo o HIV-1, o HIV-2 e os vírus linfotróficos de células T humanas (HTLV) I e II. A zidovudina mostra-se ativa em linhagens de células linfoblásticas e monocíticas, porém não apresenta impacto sobre células já infectadas pelo HIV. A zidovudina parece ser mais ativa nos linfócitos ativados do que naqueles em repouso, visto que a enzima de fosforilação, a timidinacina, é específica da fase S. A zidovudina foi aprovada pelo FDA para o tratamento de adultos e crianças com infecção pelo HIV e para prevenção de transmissão da infecção pelo HIV da mãe para o filho; ela ainda é recomendada para profilaxia após exposição de profissionais de saúde ao HIV. A zidovudina é comercializada em comprimidos, cápsulas e soluções e também como uma solução para injeção intravenosa. A zidovudina está disponível em comprimidos coformulada com lamivudina ou com lamivudina e abacavir.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. A zidovudina intracelular é fosforilada pela timidinacina a 5'-trifosfato de zidovudina. A zidovudina 5'-trifosfatase interrompe o alongamento do DNA pró-viral, pois ela é incorporada pela transcriptase reversa ao DNA nascente, mas não tem um grupo 3'-hidroxila. O monofosfato inibe competitivamente a timidilatoquinase celular, o que pode reduzir a quantidade de timidina trifosfato intracelular. A zidovudina 5'-trifosfato inibe apenas fracamente a DNA-polimerase- α celular, mas é um inibidor potente da polimerase mitocondrial. Como a conversão do 5'-monofosfato de zidovudina em difosfato é muito ineficiente, verifica-se o acúmulo de altas concentrações do monofosfato no interior das células, que pode servir como depósito precursor para a formação de trifosfato. Em consequência, existe pouca correlação entre as concentrações extracelulares do fármaco original e as concentrações intracelulares de trifosfato e concentrações plasmáticas mais elevadas de zidovudina não aumentam proporcionalmente às concentrações intracelulares de trifosfato.

A resistência à zidovudina está associada a mutações nos códons 41, 44, 67, 70, 210, 215 e 219 da transcriptase reversa. Essas mutações são denominadas *mutações de análogos de timidina* (TAMs), devido à sua capacidade de conferir resistência cruzada a outros análogos da timidina, como a estavudina. A substituição M184V no gene da transcriptase reversa associada ao uso de lamivudina ou entricitabina restaura substancialmente a sensibilidade à zidovudina. A combinação de zidovudina e lamivudina produz maior supressão a longo prazo do RNA do HIV plasmático do que a zidovudina isoladamente.

ADME. A zidovudina é rapidamente absorvida e atinge concentrações plasmáticas máximas em 1 hora. O Quadro 59-2 resume o perfil farmacocinético do fármaco, que não sofre alteração significativa durante a gravidez; as concentrações do fármaco no recém-nascido aproximam-se daquelas da mãe. O fármaco original atravessa a barreira hematoencefálica relativamente bem e também pode ser detectado no leite materno, no sêmen e nos tecidos fetais.

EFEITOS ADVERSOS. Os pacientes que iniciam o tratamento com zidovudina frequentemente se queixam de fadiga, mal-estar, mialgia, náuseas, anorexia, cefaleia e insônia; em geral, esses sintomas desaparecem nas primeiras semanas de tratamento. A macrocitose eritrocítica é observada em cerca de 90% dos pacientes, porém em geral não está associada à anemia. A administração crônica de zidovudina tem sido associada à hiperpigmentação das unhas. Pode ocorrer miopatia musculoesquelética, associada à depleção do DNA mitocondrial, mais provavelmente em consequência da inibição da DNA-polimerase- γ . A hepatotoxicidade grave, com ou sem esteatose e acidose láctica, é rara, mas pode ser fatal.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. A zidovudina não é um substrato nem um inibidor das CYPs. Entretanto, o probenecida, o fluconazol, a atovaquona e o ácido valproico podem aumentar as concentrações plasmáticas de zidovudina, provavelmente pela inibição da glicuronosil transferase. A zidovudina pode causar mielossupressão, devendo ser administrada com cautela a pacientes com anemia ou granulocitopenia preexistentes e àqueles que fazem uso de outros agentes mielossupressores. A estavudina e a zidovudina competem pela fosforilação intracelular e, portanto, não devem ser administradas concomitantemente.

ESTAVUDINA. A estavudina (d4T) é um análogo sintético da timidina, ativo *in vitro* contra o HIV-1 e o HIV-2. A estavudina (ZERIT) tem seu uso aprovado em adultos e crianças infectados pelo HIV, incluindo neonatos.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. A estavudina intracelular é sequencialmente fosforilada a 5'-trifosfato de estavudina. A exemplo da zidovudina, a estavudina é mais potente nas células ativadas, provavelmente pelo fato da timidinaquinase, que produz o monofosfato, ser uma enzima específica da fase S. Uma resistência à estavudina é observada mais frequentemente com mutações nos códons 41, 44, 67, 70, 210, 215 e 219 da transcriptase reversa, que são mutações associadas à resistência à zidovudina. As mutações de resistência à estavudina parecem acumular-se lentamente. Foi relatada a ocorrência de resistência cruzada a múltiplos análogos de nucleosídeos após terapia prolongada.

ADME. O Quadro 59-2 resume os dados farmacocinéticos do agente. A estavudina é bem absorvida e atinge concentrações plasmáticas máximas em uma hora; sua biodisponibilidade não é afetada pela presença de alimento. O fármaco penetra bem no LCS, atingindo concentrações que correspondem a aproximadamente 40% dos níveis plasmáticos. As concentrações placentárias de estavudina são cerca da metade daquelas da zidovudina. O fármaco sofre secreção tubular ativa, e a eliminação renal responde por cerca de 40% do fármaco original; portanto, a dose deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal.

EFEITOS ADVERSOS. O efeito tóxico grave mais comum da estavudina consiste na neuropatia periférica. Embora se acredite que isso reflita uma toxicidade mitocondrial, a estavudina é um inibidor menos potente da DNA-polimerase- γ do que a didanosina ou a zalcitabina, sugerindo a atuação de outros mecanismos. A estavudina também está associada a uma neuropatia motora progressiva caracterizada por fraqueza e, em alguns casos, insuficiência respiratória, semelhante à síndrome de Guillain-Barré.

O uso de estavudina tem sido associado ao desenvolvimento de acidose láctica e esteatose hepática e pode ser mais comum com a combinação de estavudina e didanosina. A pancreatite aguda não está altamente associada ao uso de estavudina, porém é mais comum quando o fármaco é combinado com didanosina do que

quando esta é administrada isoladamente. Entre todos os análogos nucleosídicos, a estavudina está mais fortemente associada a uma perda de gordura (*lipoatrofia*). O uso da estavudina foi desaprovado, principalmente por causa de sua toxicidade.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. A estavudina é depurada principalmente pelos rins e não está sujeita a interações medicamentosas metabólicas. A incidência e a gravidade de neuropatia periférica podem aumentar quando a estavudina é combinada com outras medicações neuropáticas; portanto, o uso de certos fármacos como etambutol, isoniazida, fenitoína e vincristina devem ser evitados. A combinação de estavudina com didanosina resulta em um aumento no risco e na gravidade de neuropatia periférica e pancreatite potencialmente fatal; por isso, *esses dois fármacos não devem ser utilizados concomitantemente*. A estavudina e a zidovudina competem pela fosforilação intracelular e não devem ser administradas concomitantemente.

LAMIVUDINA. A lamivudina é um inibidor da transcriptase reversa análogo da citidina que possui atividade contra o HIV-1, o HIV-2 e o HBV. A lamivudina é aprovada para infecção pelo HIV em adultos e crianças com 3 meses de idade ou mais. A lamivudina tem sido efetiva em associação com outros agentes antirretrovirais em pacientes que não receberam tratamento anterior, bem como naqueles já tratados, sendo um componente comum da terapia, em razão de sua segurança, conveniência e eficácia. A lamivudina também é aprovada para tratamento de hepatite B crônica.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. A lamivudina penetra nas células por difusão passiva e é sequencialmente fosforilada a 5'-trifosfato de lamivudina, que é o anábolo ativo. A lamivudina possui baixa afinidade pelas DNA-polimerases humanas, explicando sua baixa toxicidade para o hospedeiro. Verifica-se o aparecimento de resistência de alto nível à lamivudina com mutações de um único aminoácido, M184V ou M184I. Essas mutações podem reduzir a sensibilidade *in vitro* à lamivudina em até 1.000 vezes. A mutação M184V restaura a sensibilidade à zidovudina no HIV resistente a esse fármaco e também restabelece parcialmente a sensibilidade ao tenofovir no HIV resistente a esse fármaco que possui a mutação K65R. Tais efeitos podem contribuir para os benefícios virológicos duradouros da terapia de combinação com zidovudina e lamivudina.

ADME. O Quadro 59-2 resume os parâmetros farmacocinéticos desse fármaco. A lamivudina é excretada primariamente na sua forma inalterada na urina; recomenda-se um ajuste da dose para pacientes cuja depuração de creatinina é inferior a 50 mL/min. A lamivudina atravessa livremente a placenta penetrando na circulação fetal.

EFEITOS ADVERSOS. A lamivudina é um dos agentes antirretrovirais de menor toxicidade. Foi relatada a ocorrência de neutropenia, cefaleia e náuseas com a administração de doses mais altas do que as recomendadas. Foi constatada a ocorrência de pancreatite em pacientes pediátricos.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. Como a lamivudina também possui atividade contra o HBV, é preciso ter cautela no uso desse fármaco em pacientes coinfectados com HBV ou em áreas endêmicas do HBV: a interrupção da lamivudina pode estar associada a um rebote da replicação do HBV e à exacerbação da hepatite.

ABACAVIR. O abacavir, um análogo sintético da purina, está aprovado para o tratamento da infecção por HIV-1, em combinação com outros agentes antirretrovirais. O abacavir está disponível em fórmula conjunta com a zidovudina e a lamivudina para administração duas vezes/dia e em formulação combinada com a lamivudina para o uso uma vez/dia. O abacavir está aprovado para o uso em adultos e crianças com 3 meses de idade ou mais, com a dosagem neste último sendo estabelecida com base no peso corporal.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. O abacavir é o único agente antirretroviral aprovado ativo como um análogo da guanosina. É sequencialmente fosforilado na célula hospedeira a 5'-trifosfato de carbovir, que interrompe o alongamento do DNA pró-viral, devido à sua incorporação pela transcriptase reversa no DNA nascente; todavia, não possui um grupo 3'-hidroxila. A resistência clínica ao abacavir está associada a quatro substituições específicas de códons: K65R, L74V, Y115F e M184V. Em combinação, estas substituições podem reduzir a sensibilidade em até 10 vezes. A mutação K65R confere resistência cruzada a todos os nucleosídeos,

exceto à zidovudina. Uma via alternativa para a resistência ao abacavir envolve mutações nos códons 41, 210 e 215.

ADME. O Quadro 59-2 resume os parâmetros farmacocinéticos desse agente. A biodisponibilidade oral do abacavir não é afetada pela ingestão de alimentos. O abacavir não é substrato nem inibidor das CYPs. Sua ASC da relação LCS-plasma é de cerca de 0,3.

EFEITOS ADVERSOS. O efeito adverso mais importante do abacavir consiste em uma síndrome de hipersensibilidade peculiar e potencialmente fatal caracterizada por febre, dor abdominal e outras queixas GI, exantema maculopapular brando, mal-estar ou fadiga. As queixas respiratórias (tosse, faringite, dispneia), as queixas musculoesqueléticas, a ocorrência de cefaleia e parestesias são relatadas com menos frequência. A presença de febre, dor abdominal e exantema em seis semanas após o início da terapia com abacavir é diagnóstica e exige a interrupção imediata do fármaco. *O abacavir nunca deve ser reiniciado uma vez interrompido pela ocorrência de hipersensibilidade.* A síndrome de hipersensibilidade (em 2-9% dos pacientes) resulta de uma resposta imune geneticamente mediada, ligada ao locus *HLA-B*5701* e ao alelo M493T no locus do choque térmico *Hsp70-Hom*. Esse último gene está implicado na apresentação de antígeno e esse haplótipo está associado à liberação aberrante do fator de necrose tumoral- α após exposição de linfócitos humanos ao abacavir *ex vivo*.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. O abacavir não está associado a nenhuma interação medicamentosa farmacocinética clinicamente significativa. Entretanto, uma dose elevada de etanol (0,7 g/kg) aumentou em 41% a ASC plasmática do abacavir e prolongou em 26% sua $t_{1/2}$ de eliminação devido, possivelmente, à competição pela álcool-desidrogenase, que produz o metabólito di-hidro do fármaco (Quadro 59-2).

TENOFOVIR. O tenofovir disoproxila é um derivado do 5'-monofosfato de adenosina, que não possui um anel de ribose completo; trata-se do único análogo nucleotídico atualmente comercializado para o tratamento da infecção pelo HIV. O tenofovir está disponível sob a forma do pró-fármaco disoproxila, que melhora significativamente a absorção oral. Ele mostra-se ativo contra o HIV-1, o HIV-2 e o HBV. O tenofovir está aprovado pelo FDA para o tratamento da infecção pelo HIV em adultos, em combinação com outros agentes antirretrovirais e para o tratamento de hepatite B crônica em adultos.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. O tenofovir disoproxila é rapidamente hidrolisado a tenofovir e, a seguir, sofre fosforilação por cinases celulares a seu metabólito ativo, o difosfato de tenofovir (que é, na verdade, um trifosfato: o fármaco original é um monofosfato). O difosfato de tenofovir é um inibidor competitivo de transcriptases reversas virais e é incorporado ao DNA do HIV, resultando em interrupção da cadeia, devido a um anel de ribose incompleto. Embora o difosfato de tenofovir exiba uma atividade de amplo espectro contra as DNA-polimerases virais, possui baixa afinidade pelas DNA-polimerases - α , - β e - γ humanas, constituindo a base de sua toxicidade seletiva.

Observa-se uma resistência específica com uma substituição K65R, que tem sido associada a uma falha terapêutica dos esquemas contendo tenofovir. A sensibilidade ao tenofovir e sua eficácia virológica também estão reduzidas em pacientes que abrigam isolados de HIV com resistência de alto nível à zidovudina ou estavudina. A mutação M184V associada à resistência à lamivudina ou à entricitabina restabelece parcialmente a sensibilidade dos isolados de HIV resistentes ao tenofovir que abrigam a mutação K65R.

ADME. O Quadro 59-2 resume os dados farmacocinéticos do tenofovir. Após uma dose intravenosa, 70 a 80% do fármaco são recuperados em sua forma inalterada na urina; portanto, deve-se reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal. O tenofovir não é conhecido por inibir ou induzir as CYPs.

EFEITOS ADVERSOS. Em geral, o tenofovir é bem tolerado, e são observados poucos efeitos adversos significativos, com exceção de flatulência. Foram relatados raros episódios de insuficiência renal aguda e de síndrome de Fanconi com o uso do tenofovir, de modo que esse fármaco deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal preexistente. O uso de tenofovir está associado a pequenos declínios na depuração de creatinina estimado após meses de tratamento em alguns pacientes; como a dose precisa ser reduzida em caso de insuficiência renal, a função renal (creatinina e fósforo) deve ser monitorada regularmente. Como o

tenofovir também possui atividade contra o HBV, é preciso ter cautela quando se administra o fármaco a pacientes coinfectados pelo HBV: a interrupção do tenofovir pode estar associada a um rebote da replicação do HBV e exacerbação de hepatite. O tenofovir pode aumentar a ASC da didanosina e esses dois fármacos provavelmente não devem ser utilizados ao mesmo tempo.

ENTRICITABINA. A entricitabina é um análogo da citidina quimicamente relacionado com a lamivudina e compartilha muitas das propriedades farmacodinâmicas desse fármaco. A entricitabina mostra-se ativa contra o HIV-1, o HIV-2 e o HBV. O fármaco está aprovado pelo FDA para o tratamento da infecção pelo HIV em adultos associada a outros agentes antirretrovirais e está disponível em combinação com tenofovir ± efavirenz.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. A entricitabina penetra nas células por difusão passiva e sofre fosforilação sequencial ao seu metabólito ativo, o 5'-trifosfato de entricitabina. Ocorre resistência de alto nível à entricitabina com as mesmas mutações que afetam a lamivudina (principalmente M184V), embora pareça ocorrer menos frequentemente com a entricitabina. A mutação M184V restabelece a sensibilidade à zidovudina e, no HIV resistente a esse fármaco, restaura parcialmente a sensibilidade ao tenofovir, no HIV resistente a este último que abriga a mutação K65R. A mesma mutação K65R confere resistência à entricitabina e ao outro análogo da citidina, a lamivudina, bem como à didanosina, à estavudina e ao abacavir.

ADME. O Quadro 59-2 resume os dados farmacocinéticos da entricitabina. O fármaco é absorvido bem e rapidamente e pode ser tomado independentemente do horário das refeições. A entricitabina é excretada primariamente em sua forma inalterada na urina e, portanto, a dose deve ser reduzida em pacientes com depuração de creatinina menor que 50 mL/minuto.

EFEITOS ADVERSOS. A entricitabina é um dos agentes antirretrovirais menos tóxicos e exerce poucos efeitos adversos significativos. A exposição prolongada ao fármaco tem sido associada à hiperpigmentação da pele, sobretudo nas áreas expostas ao sol. Como a entricitabina possui atividade *in vitro* contra o HBV, é preciso ter cautela no uso desse fármaco em pacientes coinfectados pelo HBV e em regiões com elevada soroprevalência de HBV.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. A entricitabina não é metabolizada em grau significativo pelas CYPs e não apresenta tendência a nenhuma interação medicamentosa metabólica conhecida.

DIDANOSINA. A didanosina (2',3'-didesoxi-inosina; ddI) é um análogo nucleosídico da purina ativo contra o HIV-1, o HIV-2 e outros retrovírus que incluem o HTLV-1. O fármaco está aprovado pelo FDA para adultos e crianças com infecção pelo HIV em combinação com outros agentes antirretrovirais. Esse fármaco não mais é prescrito amplamente hoje em dia em razão da disponibilidade de outros agentes menos tóxicos.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. A didanosina é conduzida para as células por um transportador de nucleosídeo e sofre fosforilação sequencial ao trifosfato, o metabólito ativo que age como um análogo antiviral da adenosina. A resistência à didanosina está associada a mutações nos códons 65 e 74 da transcriptase reversa. A substituição L74V, que reduz a sensibilidade em 5 a 26 vezes *in vitro*, é observada mais comumente em pacientes que não respondem à didenosina. Outras mutações de análogos nucleosídicos, incluindo TAMs, podem contribuir para resistência à didenosina mesmo que o fármaco não pareça selecionar essas novas mutações. As mutações de inserção na transcriptase reversa no códon 69 produzem resistência cruzada a todos os análogos nucleosídicos atuais, incluindo a didanosina.

ADME. O Quadro 59-2 resume os principais parâmetros farmacocinéticos da didanosina. O fármaco é instável na sua forma ácida e, portanto, é administrado com um tampão antiácido. A presença de alimento reduz a biodisponibilidade da didanosina. Todas as suas formulações devem ser administradas pelo menos 30 minutos antes ou 2 horas após as refeições. Esse fato complica a administração de didanosina em combinação com fármacos antirretrovirais que devem ser fornecidos com alimento, como é o caso da maioria dos inibidores de protease do HIV. A didanosina é excretada tanto por filtração glomerular quanto por secreção tubular; portanto, suas doses devem ser ajustadas em pacientes com insuficiência renal.

EFEITOS ADVERSOS. As toxicidades sérias associadas à didanosina, em sua maioria, incluem neuropatia periférica e pancreatite, ambas as quais parecem ser consequência de toxicidade mitocondrial. A didanosina deve ser evitada em pacientes com uma história de pancreatite ou neuropatia. Os pacientes queixam-se de dor, dormência e formigamento nos membros afetados. Se o fármaco for interrompido imediatamente após o aparecimento dos sintomas, a neuropatia estabilizará e deverá melhorar ou resolver-se. Entretanto, poderá ocorrer neuropatia irreversível se o uso for continuado. Alterações na retina e neurite óptica também têm sido relatadas. A combinação de outros fármacos que causam pancreatite ou neuropatia (i. e, estavudina) também aumentará o risco e a gravidade desses sintomas. Etambutol, isoniazida, vincristina, cisplatina e pentamina também devem ser evitados. A toxicidade hepática grave sobrevém muito raramente, mas pode ser fatal. Outros efeitos adversos relatados incluem transaminases hepáticas elevadas, cefaleia e hiperuricemia e hipertensão portal assintomáticas.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. Os agentes de tamponamento incluídos nas formulações de didanosina podem interferir na biodisponibilidade de alguns fármacos administrados concomitantemente em consequência de alteração do pH ou quelação com cátions presentes no tampão. Por exemplo, a ASC do ciprofloxacino e indinavir; concentrações de cetoconazol e itraconazol, cuja absorção depende do pH, também são diminuídas. Tais interações, em geral, podem ser evitadas permitindo-se um intervalo entre a administração de didanosina e a de outros agentes de pelo menos 2 horas após ou 6 horas antes do fármaco associado. A formulação com revestimento entérico não altera a absorção de ciprofloxacino ou de indinavir. A didanosina é excretada pelos rins, e os mecanismos de excreção renal compartilhados fornecem uma base para interações medicamentosas com ganciclovir oral, alopurinol e tenofovir. A metadona diminui a ASC da didanosina em cerca de 60%.

INIBIDORES NÃO NUCLEOSÍDICOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA

Os INNTRs incluem uma variedade de substratos químicos que se ligam a uma bolsa hidrofóbica na subunidade p66 da transcriptase reversa do HIV-1, em um sítio distante do sítio ativo (Figura 59-3). Esses compostos induzem uma alteração conformacional na estrutura tridimensional da enzima, que reduz acentuadamente a sua atividade, atuando, dessa maneira, como inibidores não competitivos. Como o sítio de ligação dos INNTRs é específico da cepa viral, os agentes aprovados mostram-se ativos contra o HIV-1, mas não contra o HIV-2 ou outros retrovírus, e, portanto, não devem ser utilizados no tratamento da infecção pelo HIV-2. Esses compostos também carecem de atividade contra as DNA-polimerases da célula hospedeira. Os quatro INNTRs aprovados são a nevirapina, o efavirenz, a etravirina e a delavirdina. Suas propriedades farmacocinéticas estão resumidas no Quadro 59-3.

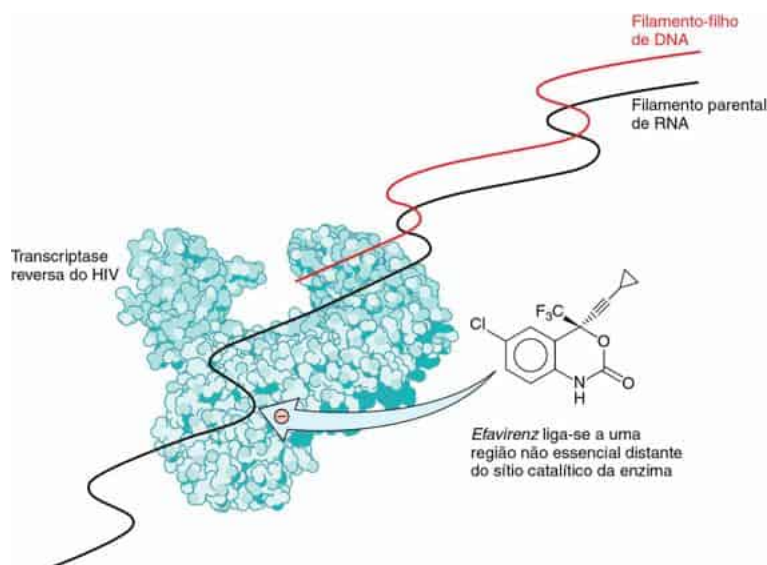


Figura 59-3 Mecanismo dos inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTRs).

QUADRO 59-3

Propriedades farmacocinéticas dos inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa^a

PARÂMETRO	NEVIRAPINA ^b	Efavirenz ^b	ETRAVIRINA
Biodisponibilidade oral, %	90-93	50	NR
Efeito de refeições sobre a ASC	↔	↑17-28%	↑33-102%
$t_{1/2}$ plasmática, elim, h	25-30	40-55	41
Ligação a proteínas plasmáticas, %	60	99	99,9
Metabolismo	3A4 > 2B6	2B6 > 3A4	3A4, 2C9, 2C19, UGT
Excreção renal do fármaco original, %	< 3	< 3	1%
Autoindução de metabolismo	Sim	Sim	NR
Inibição de CYP3A	Não	Sim	Não

ASC, área sob a curva de concentração plasmática-tempo; $t_{1/2}$, elim, meia-vida de eliminação; ↑, aumento; ↓, diminuição; ↔, sem efeito. NR, não relatado; CYP, citocromo P450; UGT, UDP-glicuronosiltransferase.

^aValores médios publicados para adultos com funções renal e hepática normais.

^bValores em estado de equilíbrio dinâmico após múltiplas doses orais.

Os agentes pertencentes a essa classe compartilham uma série de propriedades. Todos os INNTRs aprovados são eliminados do corpo por metabolismo hepático. O efavirenz, a etravirina e a nevirapina são indutores moderadamente potentes das enzimas envolvidas no metabolismo hepático dos fármacos, incluindo a CYP3A4; a delavirdina é principalmente um inibidor da CYP3A4. Por isso, as interações medicamentosas farmacocinéticas constituem um aspecto importante nessa classe de compostos. Todos os INNTRs, com exceção da etravirina, são mais suscetíveis à resistência de alto nível causada por alterações de um único aminoácido no sítio de ligação dos INNTRs (habitualmente nos códons 103 ou 181). Até mesmo a exposição a uma única dose de nevirapina na ausência de outros agentes antirretrovirais está associada a mutações de resistência em até 33% dos pacientes. *Esses agentes são potentes e altamente efetivos, porém devem ser combinados com pelo menos dois outros fármacos ativos para evitar o desenvolvimento de resistência.*

O uso do efavirenz ou da nevirapina em combinação com outros agentes antirretrovirais está associado a uma supressão favorável da viremia a longo prazo e a uma elevação das contagens de linfócitos CD4⁺. O efavirenz é um componente comum dos primeiros esquemas para pacientes virgens de tratamento, em razão de sua conveniência, tolerabilidade e potência. É frequente a ocorrência de exantema com todos os INNTRs, habitualmente nas primeiras quatro semanas de terapia. Foram relatados raros casos de síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal com o uso de nevirapina, efavirenz e etravirina. Pode-se observar um acúmulo de gordura após uso a longo prazo de INNTRs e o uso de nevirapina tem sido associado à hepatite fatal.

NEVIRAPINA. A nevirapina é um INNTR dipiridodiazepinona com potente atividade contra o HIV. O fármaco está aprovado pelo FDA para o tratamento da infecção pelo HIV-1 em adultos e crianças, em combinação com outros antirretrovirais. *A nevirapina nunca deve ser usada como um agente isolado ou como o único fármaco destinado a um esquema de tratamento mal sucedido.* A nevirapina está aprovada para uso em lactentes e crianças com 15 dias ou mais de vida, com um esquema de doses com base na área de superfície corporal. A nevirapina em dose única tem sido comumente utilizada em gestantes infectadas pelo HIV para evitar sua transmissão vertical.

ADME. O Quadro 59-3 resume os dados farmacocinéticos desse agente. A nevirapina é bem absorvida, e a sua biodisponibilidade não é alterada pela presença de alimentos ou antiácidos. O fármaco atravessa facilmente a placenta e tem sido encontrado no leite materno. A nevirapina é um indutor moderado das CYPs e induz o seu próprio metabolismo. Para compensar essa redução, recomenda-se que o fármaco seja iniciado com uma dose de 200 mg, 1 vez/dia, durante 14 dias, sendo a dose então aumentada para 200 mg, 2 vezes/dia se não tiverem ocorrido quaisquer reações adversas.

EFEITOS ADVERSOS. O evento adverso mais frequente associado à nevirapina consiste em exantema (em ~16% dos pacientes) e prurido. Na maioria dos pacientes, o exantema regride com a administração contínua do fármaco; a administração de glicocorticoides pode causar um exantema mais grave. A síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal é rara, porém ocorre em até 0,3% dos pacientes. Em até 1% dos pacientes, ocorre hepatite clínica. A hepatite grave e fatal tem sido associada ao uso de nevirapina, e a sua ocorrência pode ser mais comum em mulheres com contagens de CD4 superiores a 250 células/mm³, particularmente durante a gravidez. Outros efeitos colaterais relatados incluem febre, fadiga, cefaleia, sonolência e náuseas.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. Como a nevirapina induz a CYP3A4, esse fármaco pode reduzir as concentrações plasmáticas dos substratos da CYP3A4 coadministrados. Foi relatada a ocorrência de abstinência de metadona em pacientes em uso de nevirapina, presumivelmente em consequência da depuração aumentada da metadona. As concentrações plasmáticas de etinilestradiol e noretindrona diminuem em 20% com o uso da nevirapina, e aconselham-se métodos alternativos de contracepção.

EFAVIRENZ. O efavirenz é um INNTR (ver estrutura na Figura 59-3) com potente atividade contra o HIV-1. O fármaco só deve ser utilizado em combinação com outros agentes efetivos, não devendo ser adicionado como único agente a um esquema que não teve sucesso. O efavirenz é amplamente utilizado nos países desenvolvidos, em razão de sua conveniência, eficiência e tolerabilidade a longo prazo. Particularmente popular é a coformulação de efavirenz, tenofovir e entricitabina em uma única pílula, 1 vez/dia. O esquema do efavirenz combinado a dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa permanece como o preferido para pacientes virgens de tratamento. O efavirenz pode ser seguramente combinado com rifampicina e é útil para pacientes que também estão em tratamento de tuberculose. O efavirenz é aprovado para adultos e pacientes pediátricos com 3 anos ou mais de idade e com, no mínimo, 10 kg.

ADME. O Quadro 59-3 resume os dados farmacocinéticos para este agente. O efavirenz é bem absorvido pelo trato GI, porém a absorção do fármaco diminui com doses crescentes. A biodisponibilidade (ASC) aumenta em 22% com uma refeição rica em gordura. A ligação do efavirenz a proteínas plasmáticas é superior a 99% e, como consequência, apresenta uma relação LCS-plasma de 0,01. O significado clínico dessa baixa penetração no SNC é desconhecido, especialmente porque as principais toxicidades do efavirenz envolvem o SNC. O fármaco deve ser tomado inicialmente com o estômago vazio, à hora de dormir, para reduzir os efeitos colaterais. O efavirenz é depurado principalmente pela CYP2B6 e, em menor grau, pela CYP3A4. O fármaco original não é excretado em grau significativo pelos rins. Sua longa $t_{1/2}$ permite a administração de uma única dose ao dia.

EFEITOS ADVERSOS. Os efeitos adversos mais importantes do efavirenz são observados no SNC. Até 53% dos pacientes apresentam alguns efeitos colaterais do SNC ou psiquiátricos, porém menos de 5% interrompem o uso do fármaco por esse motivo. Os pacientes queixam-se comumente de tontura, comprometimento da concentração, disforia, sonhos vívidos ou anormais e insônia. Os efeitos colaterais do SNC tornam-se, em geral, mais toleráveis e regredem no decorrer das primeiras quatro semanas de terapia. Os exantemas ocorrem frequentemente com o uso de efavirenz (27%), em geral nas primeiras semanas de tratamento, mas regredem de forma espontânea e raramente exigem interrupção do fármaco. Erupções cutâneas potencialmente fatais, como a síndrome de Stevens-Johnson são raras. Outros efeitos colaterais relatados com o efavirenz incluem cefaleia, aumento das transaminases hepáticas e níveis séricos elevados de colesterol. O efavirenz é o único agente antirretroviral que é inequivocamente teratogênico em primatas. *Por isso, as mulheres com possibilidade de engravidar devem utilizar dois métodos de contracepção para evitar a gravidez durante o tratamento com efavirenz.*

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. O efavirenz é um indutor moderado das enzimas hepáticas, particularmente da CYP3A4, mas também um inibidor fraco a moderado de CYP. O efavirenz diminui as concentrações de fenobarbital, fenitoína e carbamazepina; a ASC da metadona é reduzida em 33 a 66% no estado de equilíbrio dinâmico. O efavirenz diminui a ASC da rifabutina em 38% em média. O efavirenz possui um efeito variável sobre os inibidores da protease do HIV: as concentrações de indinavir, saquinavir e amprenavir são reduzidas; ritonavir e nelfinavir têm suas concentrações aumentadas. Pode-se esperar que os fármacos que induzem a

CYPs 2B6 ou 3A4 (p. ex., fenobarbital, fenitoína e carbamazepina) aumentem a depuração do efavirenz, de modo que o seu uso deve ser evitado.

ETRAVIRINA. A etravirina é um INNTR diarilpirimidínico que é ativo contra o HIV-1. A etravirina é singular em sua capacidade de inibir a transcriptase reversa que é resistente a outros INNTRs. A etravirina parece ter flexibilidade de conformação e posição nos sítios de ligação dos INNTRs, fato que a permite inibir a função da transcriptase reversa do HIV na presença de mutações de resistência aos INNTRs. A etravirina é aprovada para uso somente em adultos infectados pelo HIV submetidos a tratamento. Os pacientes submetidos a tratamento com INNTR não devem receber etravirina mais INTR isoladamente. A etravirina ainda não foi aprovada para uso pediátrico.

ADME. O Quadro 59-3 resume os dados farmacocinéticos para esse agente. A presença de alimento aumenta a ASC da etravirina em 50% e, portanto, recomenda-se que o fármaco seja administrado com alimento. Os metabólitos metil e dimetil-hidroxilados são produzidos no fígado principalmente por CYP 3A4, 2C9 e 2C19, contribuindo para a maior parte da eliminação desse fármaco. Nenhum resíduo do fármaco inalterado foi detectado na urina.

EFEITOS ADVERSOS. O único efeito colateral significativo observado com a etravirina é o exantema (17% *versus* 9% no grupo placebo), quase sempre surgindo poucas semanas após a instituição da terapia e regredindo em 1 a 3 semanas. Diversos tipos de exantemas, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, foram relatados.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. A etravirina é um indutor de CYP3A4 e glicuronosil transferases e um inibidor de CYPs 2C9 e 2C19, podendo, portanto, estar envolvida em diversas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas. A etravirina pode ser combinada com darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir e saquinavir/ritonavir sem a necessidade de ajustes na dose. A dose de maraviroque deve ser duplicada quando esses dois fármacos são combinados. A etravirina não deve ser administrada com tipranavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir na ausência de dados mais adequados para orientar o estabelecimento da dose. A etravirina não deve ser combinada com efavirenz, nevirapina ou delavirdina. Ao contrário de outros INNTRs, a etravirina não parece alterar a depuração da metadona.

DELAVIRDINA

A delavirdina é um INNTR bis-heteroarilpiperazínico que inibe seletivamente o HIV-1. Esse agente compartilha mutações de resistência com efavirenz e nevirapina. A delavirdina é bem absorvida, especialmente em pH inferior a 2. Antiácidos, antagonistas dos H₂ da histamina, inibidores da bomba de prótons e acloridria podem reduzir sua absorção. O fármaco pode ser administrado independentemente de alimento. A depuração da delavirdina ocorre principalmente mediante metabolismo oxidativo pela CYP3A4, com menos de 5% de uma dose recuperada em estado inalterado na urina. Na dose recomendada de 400 mg, 3 vezes/dia, a $t_{1/2}$ média de eliminação é de 5,8 horas.

O efeito colateral mais comum da delavirdina é o exantema (18-36%), em geral observado nas primeiras semanas de tratamento e regredindo apesar da continuação da terapia. A ocorrência de dermatite intensa, incluindo eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson, é rara. Transaminases hepáticas elevadas e insuficiência hepática foram igualmente relatadas, assim como a ocorrência de neutropenia (rara). A delavirdina age tanto como um substrato e um inibidor para CYP3A4 e pode alterar o metabolismo de outros substratos para CYP3A4. A delavirdina aumenta as concentrações plasmáticas da maioria dos inibidores da protease do HIV.

INIBIDORES DA PROTEASE DO HIV

Os inibidores da protease do HIV (IPs) são substâncias químicas semelhantes a peptídeos, que inibem competitivamente a ação da aspartil protease viral (Figura 59-4). Essa protease é um homodímero composto por dois monômeros de 99 aminoácidos; cada monômero contribui com um resíduo de ácido aspártico, que é essencial para o processo catalítico. O sítio de clivagem preferido dessa enzima é a porção N-terminal dos

resíduos de prolina, particularmente entre a fenilalanina e a prolina. As aspartil proteases humanas (i.e., renina, pepsina, gastricsina e catepsinas D e E) contêm apenas uma cadeia polipeptídica e não são significativamente inibidas pelos IPs do HIV.

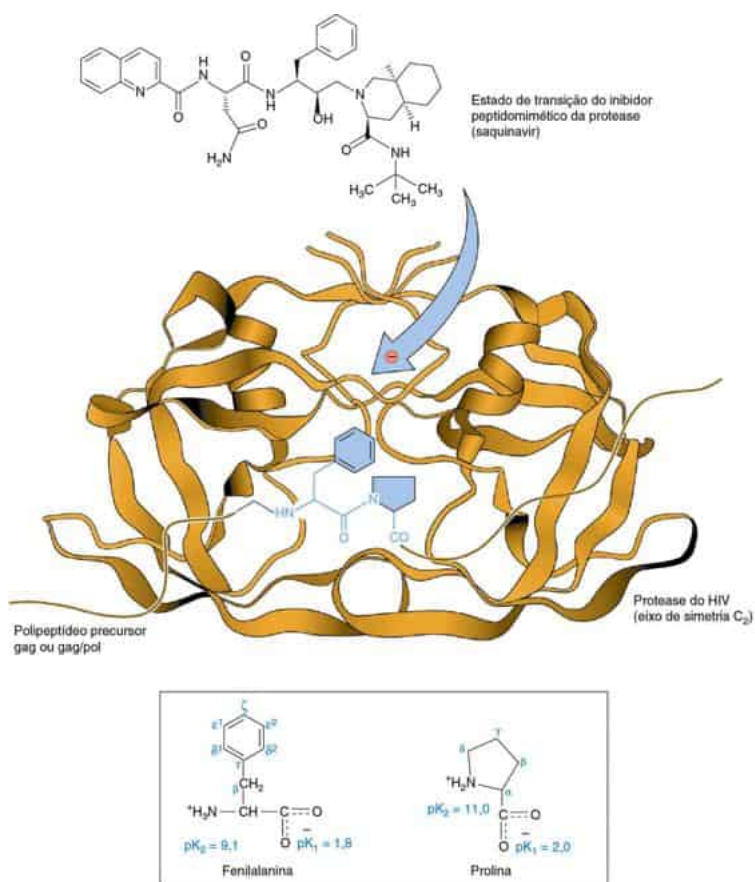


Figura 59-4 Mecanismo de ação do inibidor da protease do HIV saquinavir. Aqui é mostrada uma sequência peptídica-alvo de fenilalanina-prolina (em azul) para a enzima protease (em castanho-dourado) com estruturas químicas do aminoácido nativo (no box inferior) para enfatizar a homologia de suas estruturas em relação à do saquinavir (em cima).

O Quadro 59-4 resume as propriedades farmacocinéticas desses agentes. A depuração ocorre principalmente por meio de metabolismo oxidativo hepático. Todos, exceto o nelfinavir, são metabolizados predominantemente pela CYP3A4 (e o principal metabólito do nelfinavir é depurado pela CYP3A4). Todos os IPs do HIV aprovados apresentam potencial para interações medicamentosas metabólicas. A maioria desses fármacos inibe a CYP3A4 nas concentrações clinicamente alcançadas, embora haja uma acentuada variação na magnitude da inibição, sendo o ritonavir, sem dúvida alguma, o mais potente nesse aspecto. É atualmente prática comum combinar os IPs do HIV com uma baixa dose de ritonavir, em razão da notável capacidade desse fármaco de inibir o metabolismo da CYP3A4. A administração de doses de 100 ou 200 mg, 1 ou 2 vezes/dia, é suficiente para inibir a CYP3A4 e aumentar (“potencializar”) as concentrações da maioria dos substratos da CYP3A4 administrados concomitantemente. O perfil farmacocinético aumentado dos IPs do HIV administrados com ritonavir reflete a inibição do metabolismo de primeira passagem e da depuração sistêmica, resultando em melhor biodisponibilidade oral e $t_{1/2}$ de eliminação mais longa do fármaco coadministrado. Esse fato permite uma redução na dose e na frequência de doses do fármaco, enquanto ocorre um aumento das concentrações sistêmicas. As combinações de darunavir, lopinavir, fosamprenavir e atazanavir com ritonavir foram aprovadas para administração 1 vez/dia.

QUADRO 59-4

Propriedades farmacocinéticas dos inibidores da protease do HIV-1^a

PARÂMETRO	SAQUINAVIR ^b	INDINAVIR	RITONAVIR	NELFINAVIR	FOSAMPRENAVIR	LOPINAVIR ^c	ATAZANA
Biodisponibilidade oral, %	13	60-65	> 60	20-80 (dependente da formulação e da presença de alimento)	ND	ND	ND
Efeito de refeições sobre a ASC	↑570% (alto teor de gordura)	↓77% (alto teor de gordura)	↑13% (cápsula)	↑100-200%	↔	↑27% (teor de gordura moderado)	↑70% (refeição leve)
$t_{1/2}$ plasmática, h	1-2	1,8	3-5	3,5-5	7,7	5-6	6,5-7,9
Ligação a proteínas plasmáticas, %	98	60	98-99	> 98	90	98-99	86
Metabolismo por CYPs	3A4	3A4	3A4 > 2D6	2C19 > 3A4	3A4	3A4	3A4
Autoindução de metabolismo	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Excreção renal do fármaco original, %	< 3	9-12	3,5	1-2	1	< 3	7
Inibição de CYP3A4	+	++	+++	++	++	+++	++

ASC, área sob a curva de concentração plasmática-tempo; $t_{1/2}$, $t_{1/2}$ de eliminação; ↑, aumento; ↓, redução; ↔, sem efeito; CYP, citocromo P450; ND, não determinado; +, fraco; ++, moderado; +++, substancial.

^aValores médios relatados em adultos com funções renal e hepática normais.

^bParâmetros relatados para a formulação de saquinavir em cápsulas de gelatina mole.

^cOs valores para lopinavir, tipranavir e darunavir refletem coadministração com ritonavir.

Os IPs do HIV, em sua maioria, são substratos para bomba de efluxo da glicoproteína P (P-gp) ([Capítulo 5](#)). Esses agentes em geral penetram menos facilmente no sêmen do que os INTRs e os INNTRs. Os IPs do HIV apresentam uma alta variabilidade interindividual que pode refletir a atividade diferencial das CYPs hepáticas e intestinais. A velocidade com que ocorre desenvolvimento de resistência do HIV aos IPs não potencializados é intermediária entre a dos análogos nucleosídicos e dos INNTRs. As mutações de resistência iniciais (primárias) no local ativo enzimático resultam apenas em um declínio de 3 a 5 vezes na sensibilidade à maioria dos fármacos; essas mutações são seguidas por mutações secundárias frequentemente distantes do sítio ativo, que compensam a redução da eficiência proteolítica. O acúmulo de mutações de resistência secundárias aumenta a probabilidade de resistência cruzada a outros IPs.

Efeitos colaterais GI incluindo náuseas, vômito e diarreia são comuns, embora os sintomas desapareçam em quatro semanas após o início do tratamento. Esses fármacos, com perfis de potente atividade e resistência favorável, constituem um componente comum de esquemas para pacientes que já receberam tratamento. Entretanto, os benefícios virológicos desses fármacos devem ser avaliados em relação às toxicidades a curto e longo prazos, incluindo risco de resistência à insulina e lipodistrofia.

SAQUINAVIR. O saquinavir é uma hidroxietilamina peptidomimética que inibe a replicação tanto do HIV-1 quanto do HIV-2 (Figura 59-4). Como é típico dos IPs do HIV, resistência de alto nível requer acúmulo de mutações de multirresistência. O fármaco está disponível como uma cápsula de gelatina dura. Quando combinado com o ritonavir e análogos nucleosídicos, o saquinavir produz reduções da carga viral comparáveis com aquelas obtidas com outros esquemas de IPs do HIV.

ADME. O Quadro 59-4 resume o perfil farmacocinético desse agente. A biodisponibilidade oral fracionada é baixa, principalmente por causa do extenso metabolismo de primeira passagem e, portanto, esse fármaco deve

sempre ser administrado em combinação com ritonavir. Doses baixas de ritonavir aumentam a ASC do saquinavir em estado de equilíbrio estável em 20 a 30 vezes. As substâncias que inibem a CYP3A4 intestinal, mas não a hepática (p. ex., suco de pomelo), podem aumentar a ASC do saquinavir em cerca de 3 vezes.

EFEITOS ADVERSOS. Os efeitos colaterais mais frequentes do saquinavir são de origem GI: náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal. Os efeitos colaterais do saquinavir são, em sua maioria, brandos e de curta duração, embora o seu uso a longo prazo esteja associado à lipodistrofia.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. A depuração do saquinavir aumenta com a indução da CYP3A4. A coadministração de indutores de CYP3A4, como rifampicina, fenitoína ou carbamazepina, reduz as concentrações de saquinavir e deve ser evitada. O efeito da nevirapina ou do efavirenz sobre o saquinavir pode ser revertido com o ritonavir.

RITONAVIR. O ritonavir é um inibidor da protease do HIV peptidomimético planejado para complementar o eixo de simetria C₂ do sítio ativo da enzima. O ritonavir mostra-se ativo contra o HIV-1 e o HIV-2 (talvez ligeiramente menos ativo contra HIV-2). O ritonavir é principalmente usado como um intensificador farmacocinético (inibidor da CYP3A4); não se sabe se as baixas doses empregadas com esse objetivo induzem mutações de resistência ao ritonavir. O ritonavir é raramente utilizado como único inibidor da protease em esquemas de combinação, devido à toxicidade GI.

ADME. O Quadro 59-4 resume o perfil farmacocinético desse agente. Sua variabilidade interpessoal na farmacocinética é alta, observando-se uma variabilidade que excede em seis vezes as concentrações mínimas do fármaco entre pacientes que recebem 600 mg a cada 12 horas como cápsulas.

EFEITOS ADVERSOS. Os principais efeitos colaterais do ritonavir são GI e incluem náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dor abdominal e alteração do paladar. A toxicidade GI pode ser reduzida se o fármaco for administrado com as refeições. Parestesias periféricas e periorais podem ocorrer na dose terapêutica de 600 mg, 2 vezes/dia. Em geral, esses efeitos colaterais regredem em poucas semanas após o início da terapia. O ritonavir também causa elevações nos níveis séricos de colesterol total e triglicerídeos que dependem da dose, bem como outros sinais de lipodistrofia.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. O ritonavir é um dos mais potentes inibidores conhecidos da CYP 3A4. Portanto, o ritonavir deve ser usado com cautela em combinação com qualquer substrato da CYP3A4, não devendo ser combinado com fármacos que tenham um índice terapêutico estreito, como midazolam, triazolam, fentanila e derivados do esporão-do-centeio. O ritonavir é um inibidor misto competitivo e irreversível da CYP 3A4 e seus efeitos podem persistir por 2 a 3 dias após descontinuação do fármaco. O ritonavir também é um inibidor fraco da CYP 2D6. Os indutores potentes da atividade da CYP 3A4, como a rifampicina, podem reduzir as concentrações de ritonavir e devem ser evitados, ou deve-se considerar um ajuste da dose. As formulações de ritonavir em cápsulas e em solução contêm álcool e não devem ser administradas com dissulfiram ou metronidazol. O ritonavir é também um indutor moderado da CYP 3A4, da glicuronosil S-transferase e possivelmente de outras enzimas hepáticas e proteínas de transporte de fármacos. Em consequência, as concentrações de alguns fármacos irão diminuir na presença de ritonavir. O ritonavir diminui em 40% a ASC do etinilestradiol, devendo-se utilizar formas alternativas de contracepção.

Uso do ritonavir como inibidor da CYP3A4. O ritonavir inibe o metabolismo de todos os IPs do HIV atualmente disponíveis e, com frequência, é usado em combinação com a maioria desses fármacos, com exceção do nelfinavir, para aumentar o seu perfil farmacocinético e permitir uma redução da dose e da frequência de doses do fármaco coadministrado. O ritonavir também supera os efeitos deletérios do alimento sobre a biodisponibilidade do indinavir. A administração de ritonavir em baixas doses (100 ou 200 mg, 1 ou 2 vezes/dia) é do mesmo modo eficaz na inibição da CYP3A4 e muito mais bem tolerada do que a dose de 600 mg, 2 vezes/dia.

FOSAMPRENAVIR. O fosamprenavir é um pró-fármaco fosfonoxi do amprenavir que apresenta hidrossolubilidade substancialmente aumentada e biodisponibilidade oral melhorada. O fosamprenavir é tão eficaz quanto e, em geral, mais bem tolerado do que o amprenavir e como resultado, este último não é mais comercializado. O

fármaco mostra-se ativo contra o HIV-1 e o HIV-2. O fosamprenavir demonstra um benefício virológico a longo prazo em pacientes virgens de tratamento em pacientes tratados, com ou sem ritonavir, em combinação com análogos nucleosídicos. Uma associação fosamprenavir/ritonavir, 2 vezes/dia, produz resultados virológicos equivalentes a uma associação lopinavir/ritonavir, tanto em pacientes virgens de tratamento quanto naqueles que se encontram em tratamento. O fosamprenavir é aprovado para uso em pacientes pediátricos com 2 anos ou mais de idade virgens de tratamento e em pacientes com 6 anos ou mais em tratamento, em uma dose de 30 mg/kg 2 vezes/dia ou 18 mg/kg mais ritonavir, 3 mg/kg, 2 vezes/dia.

Ocorre uma mutação responsável pela resistência primária ao amprenavir no códon 50 da protease do HIV. Ocorre resistência primária menos frequentemente no códon 84.

ADME. O Quadro 59-4 resume o perfil farmacocinético deste agente. O pró-fármaco fosforilado é aproximadamente 2.000 vezes mais hidrossolúvel do que o amprenavir. O fosamprenavir é rapidamente desfosforilado em amprenavir na mucosa intestinal. As refeições não têm nenhum efeito significativo sobre a farmacocinética do fosamprenavir.

EFEITOS ADVERSOS. Os efeitos adversos mais comuns associados são GI e incluem diarreia, náuseas e vômitos. Foi também relatada a ocorrência de hiperglicemia, fadiga, parestesias e cefaleia. O fosamprenavir pode produzir erupções cutâneas; pode-se observar exantema moderado a intenso (em até 8% dos pacientes), surgindo em duas semanas após o início da terapia. O fosamprenavir tem menos efeitos sobre os perfis dos lipídeos plasmáticos do que esquemas à base de lopinavir.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. Os indutores da atividade da CYP3A4 hepática (p. ex., rifampicina e efavirenz) podem reduzir as concentrações plasmáticas de amprenavir. Como o amprenavir é tanto inibidor quanto indutor da CYP3A4, podem ocorrer interações medicamentosas farmacocinéticas, que podem ser imprevisíveis, especialmente se o fármaco for administrado na ausência de ritonavir.

LOPINAVIR. O lopinavir é estruturalmente semelhante ao ritonavir, porém 3 a 10 vezes mais potente contra o HIV-1. Esse agente mostra-se ativo contra o HIV-1 e o HIV-2. O lopinavir só está disponível em coformulação com baixas doses de ritonavir, como um inibidor de CYP3A4. O lopinavir possui atividade antirretroviral pelo menos comparável àquela de outros potentes inibidores da protease do HIV e atividade superior à do nelfinavir. O lopinavir também possui atividade antirretroviral considerável e duradoura em pacientes que não responderam a esquemas anteriores contendo inibidores da protease do HIV.

Os pacientes virgens de tratamento que não respondem a um primeiro esquema contendo lopinavir geralmente não apresentam mutações de protease do HIV, mas podem ter resistência genética aos outros fármacos incluídos no esquema. Para os pacientes que já receberam tratamento, o acúmulo de quatro ou mais mutações de resistência a inibidores da protease do HIV está associado a uma probabilidade reduzida de supressão viral após iniciar o lopinavir.

ADME. O Quadro 59-4 resume o perfil farmacocinético deste agente. A dose de lopinavir/ritonavir para adultos é de 400/100 mg (dois comprimidos) 2 vezes/dia, ou 800/200 mg (quatro comprimidos) 1 vez/dia. A associação lopinavir/ritonavir não deve ser administrada 1 vez/dia a pacientes que já foram tratados. A associação lopinavir/ritonavir está aprovada para uso em pacientes pediátricos de 14 dias ou mais, com a posologia com base ou no peso corpóreo ou na área de superfície corpórea. Uma formulação pediátrica em comprimidos está disponível para uso em crianças com mais de 6 meses de idade. O lopinavir é absorvido rapidamente após administração oral. A presença de alimento exerce um efeito mínimo sobre a biodisponibilidade dos comprimidos de lopinavir/ritonavir, e o fármaco pode ser tomado com ou sem alimento. Embora os comprimidos contenham lopinavir/ritonavir em uma proporção fixa de 4:1, a proporção da concentração plasmática observada para esses dois fármacos após administração oral é próxima de 20:1, indicando a sensibilidade do lopinavir ao efeito inibitório do ritonavir sobre a CYP3A4. Tanto o lopinavir quanto o ritonavir estão altamente ligados a proteínas plasmáticas, principalmente a α_1 -glicoproteína ácida, e têm penetração fracionada baixa no LCS e no sêmen.

EFEITOS ADVERSOS. Os eventos adversos mais comuns relatados com a coformulação de lopinavir/ritonavir são GI: evacuação de fezes moles, diarreia, náuseas e vômitos. As anormalidades laboratoriais consistem em elevações dos níveis totais de colesterol e triglicerídeos. Não se sabe se esses efeitos colaterais são devidos ao ritonavir, ao lopinavir ou a ambos.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. A administração concomitante de agentes que induzem a CYP3A4, como a rifampicina, pode reduzir consideravelmente as concentrações plasmáticas de lopinavir. A erva-de-são-joão é um indutor conhecido da CYP3A4, resultando em concentrações mais baixas de lopinavir e possível perda da eficiência antiviral. A coadministração de outros agentes antirretrovirais passíveis de induzir a CYP3A4, incluindo amprenavir, nevirapina ou efavirenz, pode exigir um aumento na dose de lopinavir. A formulação líquida de lopinavir contém 42% de etanol e não deve ser administrada com dissulfiram ou metronidazol. O ritonavir também é um indutor moderado da CYP na dose empregada na coformulação e pode diminuir adversamente as concentrações de alguns fármacos coadministrados (p. ex., anticoncepcionais orais). Não há nenhuma prova direta de que o lopinavir seja um indutor da CYP *in vivo*; entretanto, as concentrações de alguns fármacos coadministrados (p. ex., amprenavir e fenitoína) são mais baixas com a coformulação lopinavir/ritonavir do que seria esperado com baixas doses isoladas de ritonavir.

ATAZANAVIR. O atazanavir é um inibidor da protease azapeptídico ativo contra o HIV-1 e o HIV-2.

USO TERAPÊUTICO. Em pacientes que já receberam tratamento, a administração de 400 mg de atazanavir, 1 vez/dia, sem ritonavir foi inferior à coformulação de lopinavir-ritonavir administrada 2 vezes/dia. A combinação de atazanavir com ritonavir em baixas doses teve um efeito sobre a carga viral semelhante ao da coformulação de lopinavir/ritonavir em um estudo, sugerindo que esse fármaco deve ser combinado com ritonavir em pacientes que já receberam tratamento e, talvez, em pacientes virgens de tratamento com elevada carga viral em condições basais. O atazanavir, em combinação com ritonavir, está aprovado para tratamento de pacientes pediátricos com mais de 6 anos de idade, sendo a posologia estabelecida com base no peso. Ocorre mutação de resistência primária ao atazanavir no códon 50 da protease do HIV, conferindo uma redução de aproximadamente 9 vezes na sua sensibilidade. É mais provável a ocorrência de resistência de alto nível na presença de cinco ou mais mutações adicionais.

ADME. O Quadro 59-4 resume o perfil farmacocinético desse agente. O atazanavir é absorvido rapidamente após administração oral. Uma refeição leve aumenta em 70% a ASC; uma refeição rica em gordura produz um aumento de 35% na ASC. Por isso, recomenda-se que o atazanavir seja administrado com alimentos. A absorção depende do pH, e inibidores da bomba de prótons ou outros agentes acidorreduzidores diminuem consideravelmente as concentrações do atazanavir após administração oral. A $t_{1/2}$ de eliminação do atazanavir aumenta com a dose, desde 7 horas na dose-padrão de 400 mg, 1 vez/dia, até quase 10 horas com uma dose de 600 mg. O fármaco é encontrado no LCS em uma concentração de menos de 3% dos níveis plasmáticos, porém apresenta excelente penetração no líquido seminal.

EFEITOS ADVERSOS. A exemplo do indinavir, o atazanavir provoca, com frequência, hiperbilirrubinemia não conjugada, embora esta não esteja associada à hepatotoxicidade. Relatos pós-comercialização incluem reações adversas hepáticas como colecistite, colelitíase, colestase e outras anormalidades da função hepática. Outros efeitos colaterais relatados com o uso do atazanavir incluem diarreia e náuseas, principalmente durante as primeiras semanas de terapia. De modo global, 6% dos pacientes interromperam o uso do atazanavir, devido ao aparecimento de efeitos colaterais durante 48 semanas de tratamento. Os pacientes tratados com atazanavir apresentaram concentrações significativamente mais baixas de colesterol e triglicerídeos em jejum do que pacientes tratados com nelfinavir, lopinavir ou efavirenz. O atazanavir não é conhecido por provocar intolerância à glicose e nem alterações na sensibilidade à insulina.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. Como o atazanavir é metabolizado pela CYP3A4, a administração concomitante de agentes que induzem essa enzima (p. ex., rifampicina) está contraindicada. O atazanavir também é um inibidor moderado de CYP3A4 e pode alterar concentrações plasmáticas de outros substratos dessa enzima. O atazanavir é um inibidor moderado da UGT1A1 e aumenta em 41 a 72% a ASC do raltegravir. O ritonavir aumenta significativamente a ASC do atazanavir e diminui sua depuração sistêmica. Os inibidores da bomba de

prótons (IBPs) reduzem consideravelmente as concentrações de atazanavir com administração concomitante. IBPs e bloqueadores de H_2 devem ser evitados em pacientes tratados com atazanavir.

DARANAVIR. O darunavir é um inibidor não peptídico da protease que é ativo contra o HIV-1 e o HIV-2. O darunavir liga-se firmemente, porém de modo reversível, ao local ativo da protease do HIV, mas também foi verificado que impede a dimerização da protease. Pelo menos três mutações de resistência associada ao darunavir são necessárias para conferir resistência. O darunavir em combinação com ritonavir está aprovado para uso em adultos infectados pelo HIV.

ADME. O Quadro 59-4 resume o perfil farmacocinético desse agente. A associação darunavir/ritonavir pode ser usada como um esquema de 1 vez/dia (800/100 mg) ou 2 vezes/dia (600/100 mg) com nucleosídeos em adultos virgens de tratamento e como um esquema de 2 vezes/dia (juntamente com alimentos) em adultos que já receberam tratamento. A associação darunavir/ritonavir, 2 vezes/dia, está aprovada para uso em pacientes pediátricos com mais de 6 anos de idade, sendo a posologia estabelecida com base no peso. O darunavir é absorvido rapidamente após administração oral com ritonavir, e concentrações máximas ocorrem 2 a 4 horas depois. O ritonavir aumenta a biodisponibilidade do darunavir em até 14 vezes. Quando combinado com ritonavir, a $t_{1/2}$ média de eliminação do darunavir é de aproximadamente 15 horas e a ASC é aumentada em uma ordem de magnitude.

EFEITOS ADVERSOS. Como o darunavir deve ser combinado com uma dose baixa de ritonavir, a administração do fármaco deve estar acompanhada por todos os efeitos colaterais causados pelo ritonavir, incluindo queixas GI em até 20% dos pacientes. O darunavir, do mesmo modo que o fosamprenavir, contém um radical sulfa, e o aparecimento de exantema foi relatado em até 10% dos pacientes que dele fizeram uso. A associação darunavir/ritonavir está relacionada com aumento nas concentrações plasmáticas de triglicerídeos e colesterol, embora a magnitude do aumento seja inferior àquela observada com lopinavir/ritonavir. O darunavir tem sido associado a episódios de hepatotoxicidade.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. Como o darunavir é metabolizado pela CYP3A4, a administração concomitante de agentes que induzem essa enzima (p. ex., rifampicina) é contraindicada. O perfil de interação medicamentosa da associação darunavir/ritonavir é dominado por aqueles esperados com a administração do ritonavir. A associação darunavir/ritonavir, 600/100 mg 2 vezes/dia, aumentou a ASC do maraviroque em 340%; a dose do maraviroque deve ser reduzida para 150 mg, 2 vezes/dia, quando combinado com darunavir.

INDINAVIR. O indinavir é um inibidor da protease do HIV peptidomimético. O indinavir não possui vantagens significativas em relação a outros IPs do HIV e não é mais amplamente prescrito em razão de problemas com nefrolitíase e outras nefrotoxicidades.

ADME. O Quadro 59-4 resume o perfil farmacocinético desse agente. O indinavir é absorvido rapidamente após administração oral, com concentrações máximas alcançadas em cerca de 1 hora. Uma refeição com alto conteúdo de calorias e gordura reduz as concentrações plasmáticas em aproximadamente 75%; portanto, o indinavir deve ser administrado com ritonavir, em jejum ou com uma refeição leve com baixo teor de gordura. O indinavir apresenta a mais baixa ligação a proteínas de todos os inibidores da protease, com um percentual de apenas 60% ligado a proteínas plasmáticas. Como consequência, o indinavir é dotado de uma penetração fracionada no LCS mais elevada do que outros fármacos dessa classe. A $t_{1/2}$ curta do indinavir torna necessária a sua administração por 3 vezes/dia (a cada 8 h), a menos que o fármaco seja combinado com ritonavir, o que reduz a depuração do indinavir e permite sua administração 2 vezes/dia, independentemente de refeições.

EFEITOS ADVERSOS. O efeito adverso singular e comum do indinavir consiste em cristalúria e nefrolitíase, derivadas da pouca solubilidade do fármaco (mais baixa em pH 7,4 do que em pH 3,5). A nefrolitíase ocorre em aproximadamente 3% dos pacientes. Os pacientes devem ingerir líquidos suficientes para manter a urina diluída e evitar complicações renais. O risco de nefrolitíase está relacionado com concentrações plasmáticas mais elevadas do fármaco. O indinavir frequentemente causa hiperbilirrubinemia não conjugada. Tal fato costuma ser assintomático e não está associado às sequelas importantes no futuro. A administração prolongada de indinavir está relacionada com a síndrome de lipodistrofia associada ao HIV. O indinavir tem sido associado

à hiperglicemia e pode induzir um estado relativo de resistência à insulina. Complicações dermatológicas foram relatadas, incluindo perda capilar, ressecamento da pele e lábios fendidos e crescimento das unhas dos dedos do pé voltadas para dentro.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. Os pacientes em uso de indinavir devem ingerir pelo menos 2 litros de água diariamente para evitar complicações renais. *Isso é especialmente problemático para aqueles que residem em locais de clima quente.* Como a solubilidade do indinavir diminui em pH elevado, antiácidos ou outros agentes de tamponamento *não devem* ser administrados concomitantemente. As formulações de didanosina contendo um tampão antiácido não devem ser administradas 2 horas antes ou até 1 hora após a administração de indinavir. O indinavir é metabolizado pela CYP3A4 e constitui um inibidor moderadamente potente da CYP3A4. O indinavir não deve ser administrado simultaneamente a outros substratos da CYP3A4 que possuem índice terapêutico estreito.

NELFINAVIR. O nelfinavir é um inibidor de protease não peptídico, ativo tanto contra o HIV-1 quanto contra o HIV-2. O nelfinavir está aprovado para o tratamento de infecção pelo HIV de adultos e crianças em combinação com outros fármacos antirretrovirais. A supressão virológica a longo prazo com esquemas de combinação à base de nelfinavir é significativamente inferior a esquemas à base de lopinavir/ritonavir, atazanavir ou efavirenz. O nelfinavir é bem tolerado em gestantes infectadas pelo HIV, porém a detecção de um contaminante potencialmente carcinogênico resultou em uma recomendação de que este fármaco não deve ser usado por gestantes.

A principal mutação de resistência ao nelfinavir (D30N) é única para esse fármaco e resulta em uma redução de sete vezes na suscetibilidade. Isolados com apenas essa mutação conservam sensibilidade completa a outros IPs do HIV. Menos comumente, uma mutação de resistência primária ocorre na posição 90, que pode conferir resistência cruzada. Mutações de resistência secundária podem acumular-se e estão associadas à resistência adicional ao nelfinavir, bem como à resistência cruzada a outros IPs do HIV.

ADME. O Quadro 59-4 resume o perfil farmacocinético desse agente. Uma refeição com conteúdo moderado de gordura aumenta a ASC em 2 a 3 vezes; concentrações mais elevadas são alcançadas com refeições ricas em gordura. Variabilidades nas concentrações plasmáticas de nelfinavir em um mesmo indivíduo e entre indivíduos são grandes como consequência da absorção irregular. O nelfinavir é o único inibidor da protease do HIV cuja farmacocinética não é substancialmente melhorada pelo ritonavir. Seu principal metabólito hidroxí-*t*-butilamida, M8, é formado pela CYP2C19 e possui atividade antirretroviral similar à do fármaco original. Esse é o único metabólito ativo conhecido de qualquer inibidor da protease do HIV. O nelfinavir induz o seu próprio metabolismo.

EFEITOS ADVERSOS. O efeito colateral mais importante do nelfinavir consiste em diarreia e fezes soltas, que voltam ao normal nas primeiras quatro semanas de tratamento. Sob os demais aspectos, o nelfinavir em geral é bem tolerado. Tem sido associado à intolerância à glicose, níveis elevados de colesterol e aumento de triglicerídeos.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. Como o nelfinavir é metabolizado pelas CYPs 2C19 e 3A4, a administração concomitante de agentes que induzem tais enzimas pode ser contraindicada (como ocorre com a rifampicina) ou pode ser necessário um aumento na dose de nelfinavir (a exemplo da rifabutina). O nelfinavir é um inibidor moderado da CYP3A4 e pode alterar as concentrações plasmáticas de outros substratos da CYP3A4. O nelfinavir também induz enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, reduzindo a ASC do etinilestradiol em 47% e da noretindrona em 18%. A combinação de anticoncepcionais orais, portanto, não deve ser usada como a única forma de contracepção em pacientes que fazem uso do nelfinavir. O nelfinavir reduz a ASC da zidovudina em 35%.

TIPRANAVIR. O tipranavir é um inibidor de protease não peptídico ativo tanto contra o HIV-1 quanto contra o HIV-2. O tipranavir está aprovado para uso apenas no tratamento de pacientes adultos e pediátricos que já receberam tratamento, cujo HIV é resistente a um ou mais IPs. A combinação de tipranavir com pelo menos um outro fármaco antirretroviral ativo, em geral enfuvirtida, melhorou sobremaneira as respostas virológicas. A

associação tipranavir/ritonavir está aprovada para uso em pacientes adultos e pediátricos com mais de 2 anos de idade, com a posologia pediátrica baseada no peso ou na área de superfície corporal.

Como as cepas de HIV sensíveis ao tipranavir, em sua maioria, são também sensíveis ao darunavir, este último fármaco é preferível para a maior parte dos pacientes que já receberam tratamento por causa de sua melhor tolerabilidade e do seu perfil de toxicidade.

ADME. O Quadro 59-4 resume o perfil farmacocinético desse agente. O tipranavir deve ser administrado com ritonavir em razão de sua pequena biodisponibilidade oral. O esquema recomendado de tipranavir/ritonavir de 500/200 mg, 2 vezes/dia, inclui uma dose de ritonavir mais elevada do que a de outros IPs do HIV potencializados; doses menores de ritonavir não devem ser usadas. Os alimentos não alteram a sua farmacocinética na presença de ritonavir, mas podem reduzir os efeitos colaterais GI.

EFEITOS ADVERSOS. O uso de tipranavir tem sido raramente associado à hepatotoxicidade fatal e também à hemorragia intracraniana rara (incluindo fatalidades) e a episódios de sangramento em pacientes com hemofilia. O fármaco é dotado de propriedades anticoagulantes *in vitro* e em modelos animais, e tais efeitos são potencializados pela vitamina E. O tipranavir tem mais probabilidade de causar elevação nos lipídeos e triglicerídeos do que outros IPs potencializados, possivelmente em decorrência da dose elevada de ritonavir. O tipranavir contém um radical sulfa, e cerca de 10% dos pacientes tratados relatam exantema transitório. A formulação atual contém uma elevada quantidade de vitamina E; os pacientes não devem fazer uso de suplementos contendo essa vitamina.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. A exemplo do ritonavir, o tipranavir é um substrato, um inibidor e um indutor de enzimas CYPs. A associação tipranavir/ritonavir reduz as concentrações (ASC) de todos os IPs coadministrados em 44 a 76% e não deve ser usada com nenhum desses agentes. Isso reflete o efeito combinado da dose de ritonavir aumentada, bem como a capacidade singular do tipranavir entre os IPs de induzir expressão do transportador farmacológico glicoproteína P.

INIBIDORES DA PENETRAÇÃO

Os dois fármacos disponíveis nessa classe, enfuvirtida e maraviroque, apresentam diferentes mecanismos de ação (Figura 59-1). A enfuvirtida inibe a fusão das membranas virais e celulares, mediada por interações entre gp41 e CD4. O maraviroque é um antagonista dos receptores de quimiocinas e se liga ao receptor CCR5 da célula hospedeira para bloquear a ligação da gp120 viral.

MARAVIROQUE. O maraviroque bloqueia a ligação da proteína gp120 do envoltório externo do HIV ao receptor de quimiocina CCR5 (Figura 59-5). O maraviroque está aprovado para uso em adultos infectados pelo HIV que tenham evidência basal de vírus predominantemente trópicos por CCR5. O fármaco não exerce atividade contra vírus que têm tropismo ou duplo tropismo por CXCR4. O maraviroque mantém atividade contra vírus que tenham se tornado resistentes aos agentes antirretrovirais de outras classes, em razão de seu mecanismo de ação singular.

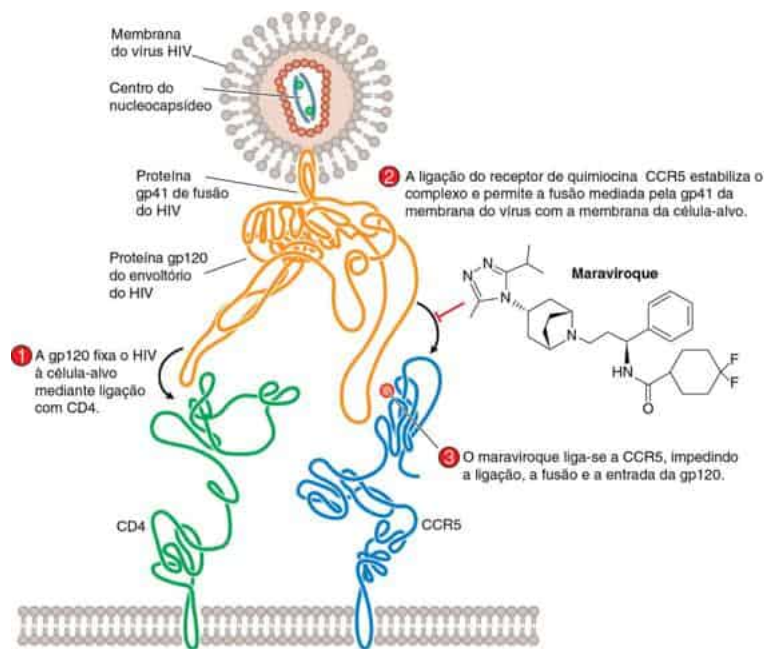


Figura 59-5 Mecanismo de ação do inibidor de fusão do HIV maraviroque.

O HIV pode desenvolver resistência a esse fármaco por meio de duas vias distintas. Um paciente que inicia terapia com maraviroque para HIV predominantemente trópico por CCR5 pode sofrer uma troca no tropismo, ou tropismo duplo/misto por CXCR4. Isso é especialmente provável em pacientes portadores de vírus com tropismo por CXCR4 ou com tropismo duplo/misto por CXCR4 de nível baixo, mas não detectados antes do início do tratamento com maraviroque. Alternativamente, o HIV pode manter seu tropismo por CCR5, mas ganhar resistência ao fármaco mediante mutações específicas na alça V3 da gp120 que permitem a ligação do vírus na presença de inibidor.

ADME. O maraviroque é o único fármaco antirretroviral aprovado em três diferentes doses para início de tratamento, dependendo das medicações concomitantes. Quando combinado com a maioria dos inibidores da CYP3A, a dose inicial é de 150 mg, 2 vezes/dia; quando combinado com a maioria dos indutores da CYP3A, a dose inicial é de 600 mg, 2 vezes/dia; no caso de outras medicações concomitantes, a dose inicial é de 300 mg, 2 vezes/dia. A biodisponibilidade oral do maraviroque, 23 a 33%, é dependente da dose. A presença de alimento reduz a biodisponibilidade, mas não há exigência alimentar para administração do fármaco. A eliminação é feita principalmente por meio da CYP3A4 com $t_{1/2}$ de eliminação de 10,6 horas.

EFEITOS ADVERSOS. O maraviroque geralmente é bem tolerado. Um caso de hepatotoxicidade grave com características alérgicas foi relatado, porém em estudos controlados (grau 3 ou 4) a frequência de hepatotoxicidade não foi maior com o uso de maraviroque do que com placebo.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. O maraviroque é um substrato da CYP3A4 suscetível às interações medicamentosas farmacocinéticas relacionadas com inibidores e indutores da CYP3A4. O maraviroque não é propriamente um inibidor ou indutor de CYP *in vivo*, embora doses elevadas de maraviroque (600 mg diárias) tenham aumentado as concentrações do substrato da CYP2D6, a debrisoquina.

ENFUVIRTIDA. A enfuvirtida é um peptídeo sintético de 36 aminoácidos que não é ativa contra o HIV-2, porém é amplamente eficaz contra isolados laboratoriais e clínicos do HIV-1. A enfuvirtida foi aprovada para uso pelo FDA apenas em adultos que já receberam tratamento e apresentam evidência de replicação do HIV, apesar de terapia antirretroviral contínua. O alto custo e a via de administração do fármaco (injeção subcutânea, 2 vezes/dia) limitam seu uso àqueles sem nenhuma outra opção de tratamento.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA. A sequência de aminoácidos da região transmembrânica da gp41 do HIV-1, que está envolvida na fusão da bicamada de lipídeos da membrana do vírus com a membrana celular do hospedeiro. O peptídeo bloqueia a interação entre as sequências N36 e C34 da glicoproteína gp41 ao ligar-se a um sulco hidrofóbico na espiral N36. Essa ligação impede a formação de um feixe de seis hélices, crítico para a fusão de membrana e a entrada do vírus na célula do hospedeiro. A enfuvirtida inibe a infecção das células CD4⁺ por partículas virais livres. A enfuvirtida mantém a sua atividade contra os vírus, que se tornaram resistentes a agentes antirretrovirais de outras classes. O HIV pode desenvolver resistência a esse fármaco por meio de mutações específicas no domínio de ligação da enfuvirtida da gp41.

ADME. A enfuvirtida é o único agente antirretroviral aprovado que precisa ser administrado por via parenteral. A biodisponibilidade da enfuvirtida por via subcutânea é de 84%, em comparação com uma dose intravenosa. A farmacocinética do fármaco por via subcutânea não é afetada pelo local de injeção. A principal via de eliminação do fármaco ainda não foi estabelecida. A $t_{1/2}$ de eliminação da enfuvirtida parenteral é, em média, de 3,8 horas, exigindo a sua administração 2 vezes/dia.

EFEITOS ADVERSOS. Os efeitos adversos mais notáveis da enfuvirtida são as reações observadas no local de injeção. A maioria dos pacientes (98%) desenvolve efeitos colaterais localizados incluindo dor, eritema e enduração no local de injeção; 80% dos pacientes desenvolvem nódulos ou cistos. O uso da enfuvirtida foi associado a uma alta incidência de linfadenopatia e pneumonia. A enfuvirtida não é conhecida por alterar as concentrações de quaisquer fármacos coadministrados.

INIBIDORES DA INTEGRASE

A integração cromossômica é uma característica definidora dos ciclos de vida dos retrovírus e permite que o DNA viral permaneça no núcleo da célula hospedeira por um período prolongado de inatividade ou latência (Figura 59-1). Como não se sabe se o DNA humano sofre excisão ou reintegração, esse é um excelente objetivo para intervenção antiviral. O inibidor da integrase do HIV, o raltegravir, impede a formação de ligações covalentes entre o DNA do hospedeiro e o DNA viral — um processo conhecido como *transferência de filamento* — provavelmente por interferir em cátions divalentes essenciais no centro catalítico da enzima.

RALTEGRAVIR. O raltegravir bloqueia a atividade catalítica da integrase codificada pelo HIV, impedindo, assim, a integração do DNA do vírus ao cromossomo do hospedeiro (Figura 59-6). O raltegravir exerce atividade potente contra o HIV-1 e o HIV-2. O raltegravir mantém atividade contra vírus que se tornaram resistentes a agentes antirretrovirais de outras classes, em razão de seu mecanismo de ação singular. O raltegravir está aprovado para o uso em adultos infectados pelo HIV.

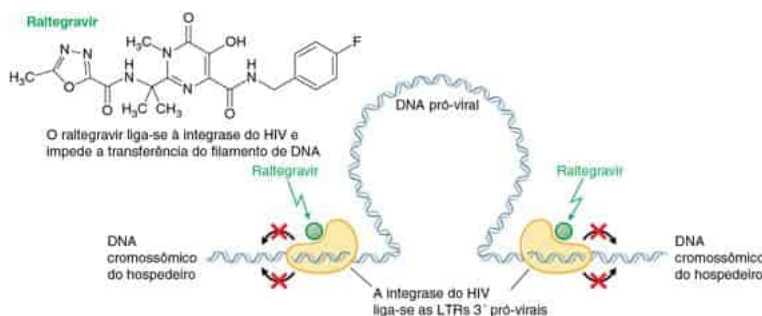


Figura 59-6 Mecanismo de ação do inibidor da integrase do HIV raltegravir.

ADME. Concentrações máximas de raltegravir são alcançadas cerca de 1 hora após administração oral. A eliminação é bifásica, com uma $t_{1/2}$ de fase α de aproximadamente 1 hora e uma $t_{1/2}$ de fase β terminal de aproximadamente 12 horas, com predomínio da fase α . A farmacocinética do raltegravir é altamente variável. As refeições com conteúdo moderado a elevado de gordura aumentam a biodisponibilidade (ASC) aparente do raltegravir em até duas vezes; uma refeição com baixo conteúdo de gordura reduz a ASC modestamente (46%);

entretanto, não há exigências alimentares para administração do raltegravir. O fármaco encontra-se ligado, em uma proporção de 83%, às proteínas no plasma humano. O raltegravir é eliminado principalmente por glicuronidação pela UGT1A1.

EFEITOS ADVERSOS. O raltegravir geralmente é bem tolerado, com pouca toxicidade clínica. As queixas mais comuns são cefaleia, náuseas, astenia e fadiga. As elevações da creatinocinase, miopatia e rabdomiólise foram relatadas, assim como a exacerbação de depressão.

PRECAUÇÕES E INTERAÇÕES. Como um substrato da UGT1A1, o raltegravir é suscetível a interações que envolvem inibidores ou indutores dessa enzima. O atazanavir, um inibidor moderado da UGT1A1, aumenta a ASC do raltegravir em 41 a 72%. O tenofovir aumenta a ASC do raltegravir em 49%, porém o mecanismo para essa interação é desconhecido. Quando o raltegravir é combinado com a rifampicina indutora de CYP, a dose de raltegravir deve ser duplicada para 800 mg, 2 vezes/dia. O raltegravir apresenta pouco efeito sobre a farmacocinética de fármacos coadministrados.

Futuras orientações de tratamento

Vários grupos de especialistas publicam recomendações periódicas sobre as melhores combinações de agentes antirretrovirais para adultos e crianças virgens de tratamento e para aqueles que já receberam tratamento. Nos EUA, o *Panel on clinical practices for treatment of HIV infection* publica diretrizes atualizadas a cada seis meses, aproximadamente; suas diretrizes mais recentes podem ser acessadas em www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines (Department of Health and Human Services).

As atuais recomendações de tratamento dizem respeito à maneira de como tomar duas importantes decisões:

- **O momento de iniciar a terapia em pacientes virgens de tratamento;**
- **Quando modificar a terapia em pacientes que não respondem ao esquema ministrado.**

Os fármacos específicos recomendados podem mudar de um ano para outro à medida que surgem novas escolhas disponíveis e vão sendo acumulados dados de pesquisa clínica. Atualmente, a seleção de fármacos será orientada por testes de resistência genotípica e fenotípica. Entretanto, é provável que as diretrizes futuras de tratamento continuem sendo determinadas por três princípios:

- **Uso de terapia de combinação para impedir o aparecimento de vírus resistentes;**
- **Ênfase na conveniência e na tolerabilidade do esquema e na aderência do paciente ao esquema, para obter uma supressão crônica da replicação do HIV;**
- **Realização da necessidade de tratamento permanente na maioria das circunstâncias.**

As diretrizes de tratamento não são suficientes para determinar todos os aspectos do tratamento do paciente. Os médicos que prescrevem a terapia antirretroviral devem manter um conhecimento abrangente e atualizado sobre essa doença e sobre sua farmacoterapia. Como o tratamento de infecção pelo HIV é um assunto complexo que se estende por toda a vida do paciente, e visto que qualquer erro pode gerar consequências sombrias e irreversíveis para o paciente, a prescrição desses fármacos deve ser limitada àqueles que possuem treinamento especializado.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12ª edição.

Seção

VIII

**Quimioterapia das doenças
neoplásicas**