
ARTIGO DE REVISÃO

Aspectos Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos dos Agentes Antibacterianos no Sistema Nervoso Central

Katia Lin¹, Paulo Norberto Discher de Sá²

Resumo

Introdução: Meningites bacterianas e outras infecções do Sistema Nervoso Central (SNC) persistem como importante causa de morbi-mortalidade, mesmo cinquenta e cinco anos após a introdução de antibióticos para uso clínico. Para o tratamento dessas infecções com maior eficiência, o conhecimento dos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos antibióticos no SNC é de fundamental importância.

Objetivo: Apresentar os principais aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos agentes antibacterianos no SNC e a aplicação de seus princípios na prática clínica.

Método: Realizou-se uma revisão de literatura dos últimos dez anos, através da Base de Dados MEDLINE.

Conclusão: Recentemente, foram realizados grandes progressos no conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica dos agentes antibacterianos no SNC. Esses novos conhecimentos contribuíram na definição de agentes ideais para o tratamento de infecções do SNC, ampliaram o conhecimento sobre como e por quê esses agentes funcionam, levando a avanços importantes no tratamento clínico de infecções do SNC.

Descritores: 1. Barreira hemato-encefálica;
2. Infecções do sistema nervoso central;
3. Antibióticos.

Abstract

Background: Bacterial meningitis and other Central Nervous System (CNS) infections still remain as an important cause of morbidity and mortality even 55 years after the introduction of antibacterials for clinical use. To successfully treat these infections, the pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of the central nervous compartments have to be considered.

Objective: was conducted aiming to show the main pharmacokinetic and pharmacodynamic conditions of antibacterial agents in the CNS and presenting recommendations for the effective use of antibacterials in CNS infections.

Method: Literature review of the last 10 years by search of MEDLINE database.

Conclusion: Recently, substantial progress has been made in understanding the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents in the CNS. These new pharmacological data have helped to define ideal agents for the treatment of CNS infections, have furthered our understanding of why and how these agents work and have led to substantial improvements in the clinical treatment of CNS infections.

Keywords: 1. Blood-brain barrier;
2. Central Nervous System infections;
3. Antibiotics.

Introdução

Meningites bacterianas e outras infecções do sistema nervoso central (SNC) persistem como importante causa de morbi-mortalidade cinquenta e cinco anos após a introdução de antibióticos para uso clínico.¹

1. Médica-Residente em Neurologia do 2º ano do Hospital Universitário - UFSC.
2. Professor do Departamento de Clínica Médica e Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário - UFSC.

Na era pré-antibacteriana, as taxas de mortalidade devido às meningites bacterianas eram de aproximadamente 100%. Após a introdução da penicilina, essas taxas caíram para 10-30%.² Entretanto, mesmo com o advento de novos antibióticos, uma revisão recente de 493 episódios de meningites bacterianas em adultos, ao longo das últimas três décadas, demonstrou uma taxa de mortalidade de 25%.³

As principais causas desse fato são: o desenvolvimento crescente de infecções do SNC causadas por cepas bacterianas de sensibilidade reduzida aos antibióticos atualmente utilizados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) e o aumento do número de infecções nosocomiais do SNC, frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase-negativos e bacilos gram-negativos.²

Além disso, o sistema nervoso é um dos alvos mais freqüentes e de maior gravidade da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), de modo que 40-70% de todos os indivíduos infectados pelo vírus da SIDA desenvolvem desordens neurológicas sintomáticas.⁴

Assim, para o tratamento dessas infecções, com maior eficiência, os conhecimentos farmacocinéticos e farmacodinâmicos da terapia antibacteriana no SNC devem ser aprimorados. É objetivo desta revisão, portanto, apresentar os principais aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos agentes antibacterianos no SNC, além de recomendações para o tratamento mais eficiente das infecções neurológicas centrais, baseadas em seus princípios.

As barreiras

O SNC deve ser considerado como um compartimento à parte em nosso organismo, isolado da circulação sistêmica, cujo acesso é altamente restrito, já que é completamente envolvido por uma camada celular firmemente conectada entre si por junções oclusivas (*tight junctions*). Essa camada age como uma verdadeira membrana lipídica, formando duas barreiras: a barreira hemato-encefálica (BHE) e a barreira hemato-liquórica (BHL) - responsáveis pela manutenção da homeostasia do SNC.⁵

A BHE consiste em um complexo sistema celular composto por células endoteliais, astróglia, pericitos, macrófagos perivascularres e uma lâmina basal. Ela está anatômica e funcionalmente situada nas células endoteliais dos capilares do encéfalo e da medula espinhal. Este endotélio exibe características distintas do

endotélio capilar do resto do organismo:

- Não é fenestrado;
- Possui junções oclusivas conectando os espaços intercelulares, o que restringe a passagem de qualquer substância com diâmetro > 10-15 Å;
- Ausência quase total de vesículas pinocitóticas intracitoplasmáticas, impedindo o transporte transcelular;
- Possui grande quantidade de mitocôndrias na sua porção luminal.^{5,6}

Constituem exceção apenas 0,02% dos capilares encefálicos, localizados principalmente na eminência média do hipotálamo, na área postrema da base do 4º ventrículo e no órgão subfornical, cujos endotélios são fenestrados.²

A BHE está presente em mais de 99% dos capilares cerebrais, mas em algumas áreas do SNC é possível encontrar uma BHL que pode ser anatomicamente descrita na camada epitelial do plexo coróide, onde células epiteliais cilíndricas estão firmemente conectadas entre si através de junções oclusivas. Entre a dura-máter e a aracnoide, várias camadas de células planas são também conectadas por junções oclusivas, correspondendo morfológicamente a BHL neste sítio.^{2,7}

Portanto, para atingir o espaço liquórico e o espaço extracelular do tecido nervoso central, os antibióticos devem atravessar o endotélio vascular não fenestrado do SNC (BHE) e/ou a camada epitelial do plexo coróide (BHL). Posteriormente, estes mesmos antibióticos deixam o SNC através das granulações aracnoideas, juntamente com a circulação liquórica, ou por difusão retrógrada, através do plexo coróide e endotélio capilar.⁸

A farmacocinética no snc intacto

A atividade bactericida de uma droga antimicrobiana no líquido cefalorraquidiano (LCR) depende basicamente de sua capacidade de penetração, da manutenção de sua concentração local e de sua atividade intrínseca no fluido infectado.⁹

A penetração dos agentes antimicrobianos no espaço liquórico ocorre predominantemente via difusão passiva, através de um gradiente de concentração. O transporte desses antibióticos através das barreiras que cercam o SNC depende de vários fatores, dos quais se destacam características intrínsecas das drogas, como:

- **Lipossolubilidade** - é o principal determinante da penetração no LCR.¹⁰ Quanto maior a lipossolubilidade do agente antibacteriano, maior a sua capa-

- cidade de atravessar as barreiras. Já os compostos hidrofílicos, por outro lado, atravessam barreiras lipídicas com maior dificuldade;¹¹
- **Peso molecular** - moléculas menores tendem a penetrar no espaço liquórico e/ou tecido encefálico mais facilmente que moléculas maiores;⁹
 - **Ligação a proteínas plasmáticas** - a concentra-

ção ativa do antibiótico no SNC depende diretamente de sua concentração livre/dialisável no plasma.¹¹

- **Capacidade de ionização e carga elétrica**⁵
O quadro 1, mostrado a seguir, relaciona as principais características farmacocinéticas com as classes de antibióticos de maior importância clínica atual

Antibióticos	Características
<i>b-lactâmicos</i>	Baixa toxicidade. Hidrossolúveis. Altamente ionizados no pH fisiológico.
<i>Glicopeptídeos</i>	Alto peso molecular e alto índice de ligação protéica.
<i>Aminoglicosídeos</i>	Baixa penetração no LCR. Ação bactericida comprometida por acidificação do LCR durante infecções bacterianas.
<i>Quinolonas</i>	Lipofílicos, taxa de ligação a proteínas séricas baixa a moderada, pequena massa molecular, portanto, farmacocineticamente ideais para o tratamento de infecções do SNC. Porém, contêm pequena ação anti-estreptocócica (inclusive <i>S. pneumoniae</i>) e anti-estafilocócica. Ciprofloxacina possui boa ação no tratamento de meningites por <i>P. aeruginosa</i> .
<i>Macrolídeos</i>	Alto peso molecular e alto índice de ligação protéica.
<i>Cloranfenicol</i>	Alta penetração no LCR e tecido encefálico. Porém, clínica e microbiologicamente inferior aos b-lactâmicos. Não é droga de 1ª escolha para infecções do SNC.
<i>Co-trimoxazol</i>	Lipossolúvel. Ótima ação contra <i>L. monocytogenes</i> . Alta incidência de resistência bacteriana.
<i>Metronidazol</i>	Lipofílico. Excelente penetração no LCR e interior de abscessos cerebrais.
<i>Rifampicina</i>	Lipossolúvel. Alto peso molecular e alto índice de ligação protéica. Tratamento padrão de meningite tuberculosa, sendo também ativo contra estafilococos, <i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i> e <i>M. leprae</i> .
<i>Isoniazida</i>	Lipofílico. Alta difusibilidade. Baixa ligação protéica.
<i>Etambutol, Estreptomicina</i>	Concentração suficiente no LCR, em meningites tuberculosas. Associar um deles no tratamento de infecções micobacterianas antibiótico-resistentes.
<i>Pirazinamida, Protionamida, Etionamida</i>	Excelente penetração liquórica.

Baseado nas referências 2, 8, 9 e 11.

Quadro 1 - Características farmacocinéticas dos antibióticos.

Outros fatores que também podem influenciar na penetração de determinados antibióticos no SNC são: mecanismos de transporte ativo na BHE, mecanismos de saída ativa do espaço liquórico, metabolização nas barreiras e carga molecular. Contudo, esses fatores possuem importância clínica ainda desconhecida ou nula.²

Além disso, é importante ressaltar que, mesmo dentro de um único compartimento, o espaço liquórico, não há uma distribuição homogênea de seu conteúdo. Por exemplo, após a administração endovenosa de qualquer antibiótico capaz de penetrar no SNC, podemos encontrar concentrações máximas da substância no líquido da região lombar, concentrações intermediárias nas cisternas, enquanto as concentrações ventriculares são provavelmente as menores daquelas atingidas no LCR.²

A farmacocinética nas infecções bacterianas do snc

As infecções bacterianas do SNC provocam uma resposta inflamatória no hospedeiro, mediada por citocinas, eicosanóides (metabólitos do ácido araquidônico) e radicais livres (óxido nítrico). A liberação dessas substâncias é responsável pela abertura das junções oclusivas, por um aumento da atividade pinocitótica endotelial e diminuição da produção do líquido, tendo como resultado o aumento da permeabilidade das barreiras (BHE e BHL) e o aumento na resistência ao fluxo de saída do líquido.^{5,12}

A consequência final desse processo é o aumento da concentração liquórica de proteínas e drogas.¹³

Nessas condições, a influência da lipossolubilidade, massa molecular e transporte ativo na penetração dos antibióticos no espaço liquórico/tecido encefálico, diminui, e a concentração liquórica de compostos hidrofílicos (para o qual o SNC intacto não é permeável) aproxima-se de sua concentração sérica.^{2,10}

A farmacodinâmica nas infecções bacterianas do snc

Sabe-se que os mecanismos imunológicos do hospedeiro são deficientes no SNC, onde anticorpos e complementos estão ausentes e onde a atividade fagocitária dos macrófagos é ineficiente, permitindo rápida multiplicação bacteriana neste sítio. Assim, o tratamento efetivo das infecções bacterianas no SNC depende do alcance de concentrações bactericidas dos agentes antibacterianos no sítio de infecção e por tempo suficiente.^{2,9,11,13,14}

Além disso, durante infecções bacterianas do SNC, agentes antimicrobianos possuem menor atividade no espaço subaracnóide do que *in vitro*. São vários os motivos para este fato:

- Lentificação da velocidade de multiplicação bacteriana no espaço subaracnóide, sobretudo devido à presença de febre e diminuição da quantidade de substrato no espaço liquórico. Drogas que afetam a síntese da parede celular bacteriana, por sua vez, têm ação bactericida apenas sobre cepas bacterianas em multiplicação;
- Alta densidade bacteriana inicial (> 10⁸ UFC/ml), antes do início do tratamento, diminuindo a capacidade bactericida de muitos antibióticos;
- Alguns antibióticos (aminoglicosídeos, macrolídeos e quinolonas) têm sua atividade reduzida em pH ácido. A acidificação do pH liquórico ocorre frequentemente durante meningites bacterianas;
- Bactérias, como *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, e outros agentes patogênicos são capazes de persistir e se multiplicar intracelularmente, onde estão protegidos da ação antimicrobiana pelas barreiras BHE e BHL e membrana celular do hospedeiro;
- Na prática, apenas as moléculas livres dos antibióticos são ativas. Assim, drogas com altos níveis de ligação protéica possuem sua atividade diminuída no LCR de elevada proteinorraquia.²

Recomendações baseadas nos princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos no tratamento de infecções no SNC

São recomendações baseadas nos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos para o tratamento de infecções no SNC:

- Identificação do agente etiopatogênico e sua respectiva susceptibilidade aos antibióticos através do antibiograma, com determinação da concentração inibitória mínima (MIC);^{2,3,9,11}
- Utilizar somente antibióticos com ação bactericida *in vivo*;^{2,9,11}
- Não utilizar concomitantemente drogas bactericidas e bacteriostáticas, uma vez que as últimas podem antagonizar a ação das primeiras;²
- Preferir a administração de antibióticos com pequena massa molecular, lipossolubilidade moderada e baixa capacidade de ligação protéica;^{2,9,11}
- Idealmente, o antibiótico deve atingir concentrações li-

quóricas iguais ou superiores a dez vezes a MIC, para garantir uma atividade bactericida rápida e eficaz;^{2,9,11}

- Considerar o uso de terapia intra-cisternal adicional, se necessário.^{11,15,16}

O tratamento empírico das infecções bacterianas no SNC deve cobrir o espectro total de agentes patogênicos potenciais, do contrário, corre-se o risco de

seqüela neurológica grave ou morte do hospedeiro.

A terapêutica antibacteriana deve ser baseada na prevalência ambiental de bactérias capazes de invadir o SNC, onde a infecção foi adquirida (infecção comunitária ou nosocomial) e no estado imunológico do hospedeiro (idade, higidez prévia)^{2,9}, conforme o quadro 2, a seguir:

Pacientes	Etiologia	Antibióticos e dose diária
Neonatos	Estreptococos (grupo B), <i>Escherichia coli</i> e outros Gram negativos entéricos, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Cefotaxima 100-200 mg/kg + Ampicilina * 200 mg/kg
1-2 meses	Bactérias que acometem recém-nascidos e lactentes maiores	Cefotaxima 150 mg/kg + Ampicilina * 250 mg/kg
3 meses - 5 anos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> *, <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Cefotaxima 200 mg/kg ou Ceftriaxona 100 mg/kg + Ampicilina * 200-300 mg/kg
Adultos (<50 anos)	<i>S. pneumoniae</i> *, <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Cefotaxima 6-12 g ou Ceftriaxona 4-2 † g + Ampicilina * 15 g
Adultos (>50 anos)	<i>S. pneumoniae</i> *, <i>L. monocytogenes</i> , bacilos Gram negativos	Cefotaxima 6-12 g ou Ceftriaxona 4-2 † g + Ampicilina * 15 g
Trauma craniano fechado	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Cefotaxima 6-12 g ou Ceftriaxona 4-2 † g + Rifampicina 0,6-0,9 g
Infecções com <i>shunts</i> liquóricos	Estafilococos coagulase-negativos, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , bacilos Gram negativos	Vancomicina 2 g + Ceftazidima 6 g
Infecções após neurocirurgia	<i>S. aureus</i> , bacilos Gram negativos, inclusive <i>P. aeruginosa</i>	Vancomicina 2 g + Ceftazidima 6 g
Imunodeprimidos	<i>L. monocytogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> * e outros Gram negativos, inclusive <i>P. aeruginosa</i>	Ampicilina 15 g + Ceftazidima 6 g
Abscesso cerebral e empiema subdural	Estreptococos aeróbios e anaeróbios, <i>S. aureus</i> , <i>Bacteroides</i> spp., bacilos Gram negativos	Cefotaxima 6-12 g + Metronidazol 1,5 g
Abscesso epidural adquirido na comunidade	<i>S. aureus</i> , bacilos Gram negativos, estreptococos, <i>S. aureus</i>	Cefotaxima 6-12 g + Flucloxacilina 8-12 g
Abscesso epidural pós-manipulação cirúrgica	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Vancomicina 2g + Ceftazidima 6 g

Quadro 2 - Tratamento empírico das infecções bacterianas do SNC.

Considerações finais

Estudos farmacológicos, tanto em animais quanto em seres humanos, têm contribuído para a definição de agentes ideais no tratamento das infecções do SNC, bem como, ampliado o conhecimento sobre o funcionamento desses agentes, levando a progressos substanciais no tratamento clínico de meningites e outras infecções do SNC.

No tratamento das infecções do SNC, é importante considerar a penetração das drogas no LCR e tecido encefálico, sua distribuição heterogênea nos diferentes compartimentos do SNC (inclusive dentro do próprio espaço liquórico), além do MIC específico dos antibióticos para cada agente etiológico.

Estratégias para se atingir concentrações mais adequadas dos antibióticos no encéfalo, na presença de mínimos distúrbios nas barreiras, incluem: uso preferencial de terapêutica antimicrobiana de baixa toxicidade (b-lactâmicos), uso de compostos moderadamente lipofílicos (maior capacidade de difusão) e a combinação da administração endovenosa e intraventricular, para se atingir maiores concentrações liquóricas do medicamento.

Por fim, o conhecimento sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica no tratamento de infecções bacteriana no SNC é de fundamental importância na descoberta de antibióticos menos tóxicos, com uma penetração melhor e mais consistente no tecido encefálico, capazes de manter concentrações liquóricas mais estáveis e esterilizando mais rapidamente o SNC infectado, o que, em última análise, otimizará o tratamento de infecções do SNC, diminuindo sua morbi-mortalidade atual.

Referências bibliográficas

1. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 1992; 327:564-72.
2. Nau R, Sorgel F, Prange HW. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35(3):223-46.

3. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328:21-8.
4. Simpson DM, Berger JR. Neurologic manifestations of HIV infection. *Med Clin North Am* 1996; 80(6):1363-94.
5. De Vries HE, Kuiper J, De Boer AG, Van Berkel TJC, Breimer DD. The blood-brain barrier in neuroinflammatory diseases. *Pharmacol Rev* 1997; 49:143-55.
6. Janzer RC. The blood-brain barrier: cellular basis. *J Inher Metab Dis* 1993; 16:639-47.
7. Hashimoto PH. Aspects of normal cerebrospinal fluid circulation and circumventricular organs. *Prog Brain Res* 1992; 91:439-43.
8. Davson H, Segal MB. Physiology of the CSF and blood-brain barriers. Boca Raton (FL): CC Press, 1996.
9. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336(10):708-14.
10. Abbot NJ, Romero A. Transporting therapeutics across the blood-brain barrier. *Mol Med Today* 1996; 2:106-13.
11. Lutsar I, McCracken GH, Friedland IR. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1117-29.
12. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Annu Rev Med* 1993; 44:103-20.
13. Spector R. Advances in understanding the pharmacology of agents used to treat bacterial meningitis. *Pharmacol* 1990; 41:113-8.
14. Schmidt T, Täuber MG. Pharmacodynamics of antibiotics in the therapy of meningitis: infection model observations. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(suppl):61-70.
15. Wen DY, Bottini AG, Haines SJ. Infections in neurologic surgery. The intraventricular use of antibiotics. *Neurosurg Clin N Am* 1992; 18:725-9.
16. Kaufman BA. Infections of cerebrospinal fluid shunts. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. Infections of the central nervous system. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p.555-78.

Endereço para correspondência:

Katia Lin
Rodovia Amaro Antônio Vieira, 2740 - Bloco A
Apartamento 502
Itacorubi - Florianópolis - SC.
CEP: 88034-100