

José Maria C. Constant  
André B. L. Constant

# Antibióticos e Quimioterápicos Antimicrobianos

2ª edição

sarvier

 **Edufal**  
Editora da Universidade Federal de Alagoas

# ANTIBIÓTICOS: COMO USAR

José Maria Cavalcanti Constant



UFAL



UNCISAL

# Alexander Fleming - 1929 - Penicilina



# Gerhard Domagk - 1932 - Sulfa



1941



Ernst Chain  
(bioquímico)



Howard Florey  
(farmacêutico)

Transformaram a descoberta de Fleming em medicamento

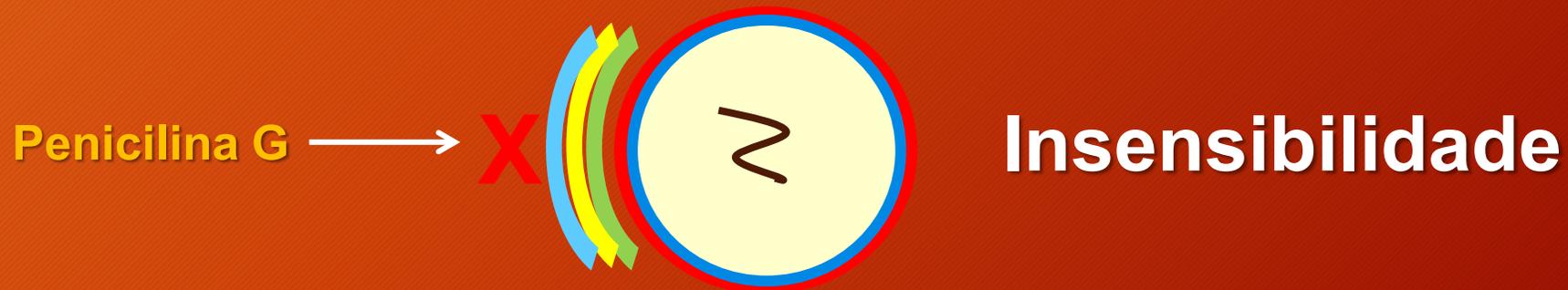
Penicilina

# 1941

- 1º caso tratado com Penicilina G: **Sepse estafilocócica**
  - Paciente melhorou.
  - Faltou antibiótico
  - **Reciclagem a partir da urina do doente**
  - Falta total - morte
- Euforia mundial
  - *“Penicilina cura até defunto”*

# Primeira frustração

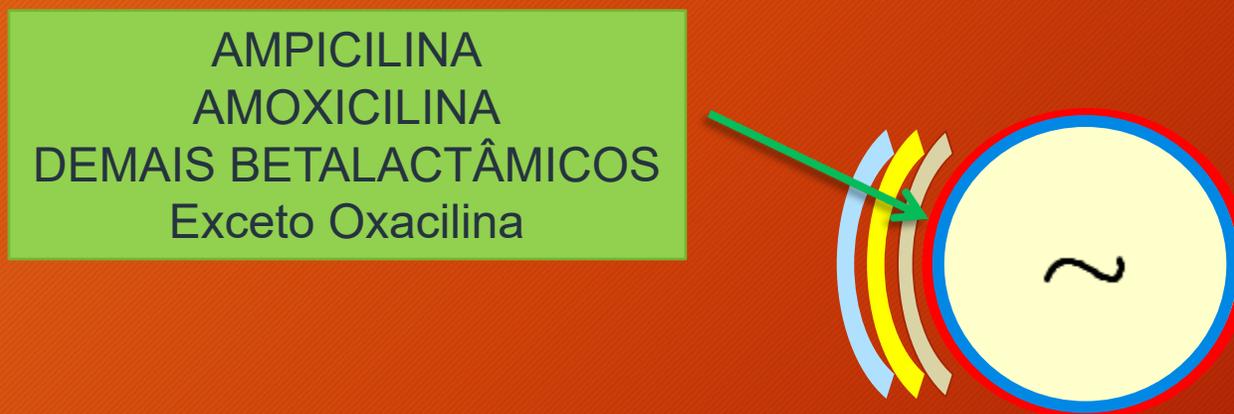
- Os Bacilos Gram negativos mostraram-se insensíveis à Penicilina G.
- Penicilina G, como todos Betalactâmicos, atua sobre a camada do Peptidoglicano da parede celular da bactéria
- Os bacilos Gram negativos possuem três camadas de mucopolissacárides sobre a do Peptidoglicano



O ponto de ligação do antibiótico à bactéria é inacessível

# O que fazem os futuros (para aquela época) betalactâmicos semissintéticos

- Atuam sobre bacilos Gram negativos



# Gram positivos x Gram negativos

- Todos os cocos são Gram positivos, exceto as Neisserias (Meningococo e Gonococo)
- Todos os bacilos são Gram negativos, exceto os dos gêneros:
  - ~ *Bacillus* - *Bacillus anthracis* (carbúnculo, antraz)
  - *Clostridium* - *C.tetani*, *C.perfringens*, *C.difficile*  
*C. botulinum*
  - *Corynebacterium* - *C. diphtheriae*

# Outros exemplos de insensibilidade

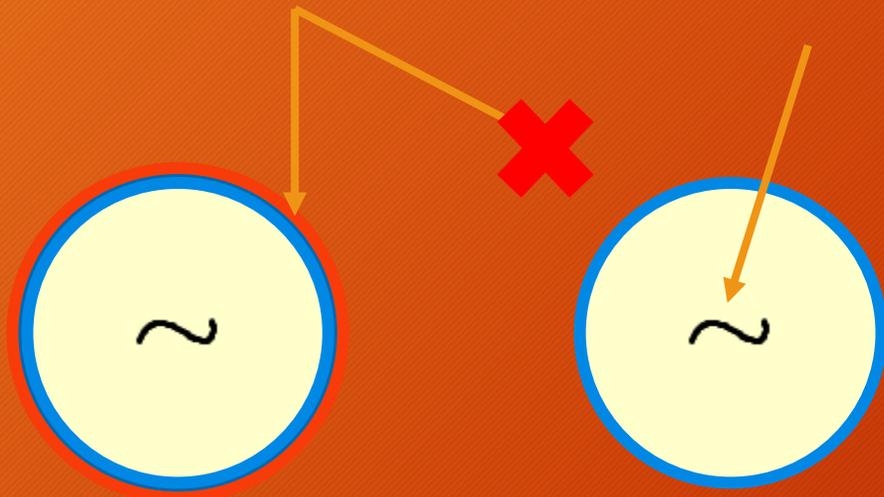
- Aminoglicosídeos penetram na bactéria, consumindo oxigênio. Anaeróbios são, por óbvio, insensíveis
- Bactérias sem parede celular
  - Clamídia - não forma o Peptidoglicano
  - Micoplasma - sem parede

**São insensíveis aos Betalactâmicos**

# O exemplo levado para a prática

## Tratamento de descarga uretral

- Gonococo ou clamídia?
- Ceftriaxona \* + Azitromicina



\* Ciprofloxacino - Resistência 65%

# Insensibilidade

- Diz-se que há insensibilidade, quando o **antibiótico NUNCA** atuou sobre a **bactéria**

**RESISTÊNCIA NATURAL**

# Voltemos ao 1941



Translado da equipe de Chain e Florey, da Inglaterra para os Estados Unidos

- Início da fabricação e uso da Penicilina

# Surge a resistência microbiana à penicilina

- 1947 – 60% das cepas de *S. aureus*, nos Estados Unidos, resistentes à Penicilina (hoje, resistência total)
- 1982 – Vietnã: cepa de Gonococo resistente (hoje resistência total)
- Ultimamente: resistência do Pneumococo
- Resistência pode ser: - cromossômica  
- **mediada por plasmídio**

# Resistência

- É fenômeno adquirido e depende de modificação do patrimônio genético da bactéria
- Atinge hoje, em maior ou menor grau, **TODOS** os antibióticos
- Há resistência quando uma bactéria não é inibida, ou morta, ante uma concentração do antibiótico (“*in vitro*”), correspondente à que seria obtida no sangue ou tecidos do paciente, durante o tratamento.

# Problemas

## Resistência

Mas, também

- Uso sem prescrição (Anvisa) - “jeitinho”
- Prescrição desnecessária
- Prescrição inadequada

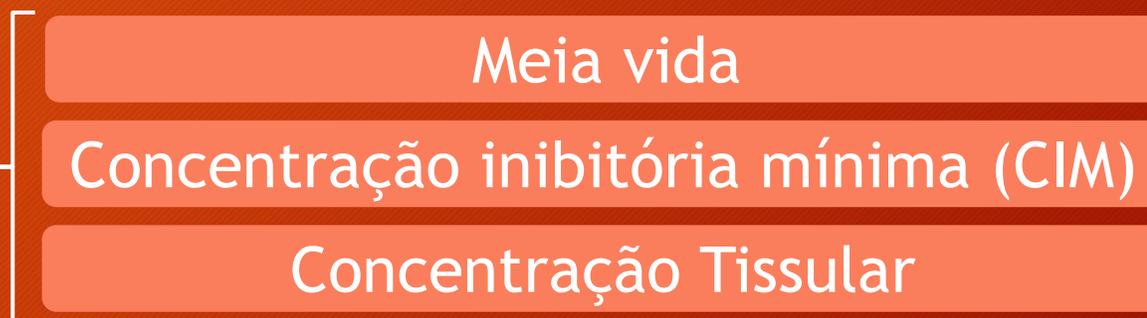
# Prescrição Desnecessária

## O binômio febre / antibiótico

- Febres - não infecciosas:
  - Doenças metabólicas, endócrinas, colagenoses, trauma, infarto, hemorragias, medicamentos, etc
- Infecciosas: Virais, parasitárias, fúngicas

# Prescrição inadequada

1. - Desconhecimento do espectro do antibiótico
2. - Desconhecimento da farmacocinética do antibiótico
3. - Uso de doses abaixo do necessário
4. - Desobediência à vida útil do antibiótico



5. - A “dança” dos antibióticos (Prof. Hélio Auto)
6. - Suspensão precoce da medicação



A paixão é fascinante porque não obedece à razão  
Já a prescrição médica, como incontáveis atividades humanas,  
é racional e depende de decisão

# A decisão de usar o antibiótico

Usem o  
antimicrobiano por  
via oral,  
intravenosa mas  
nunca por via das  
dúvidas!!!!



Para evitar dúvidas

Normas gerais da prescrição

# A escolha do antibiótico

# O que fazer para prescrever antibióticos ?

1. Ter o diagnóstico etiológico: definido ou suspeito
2. Conhecer as características básicas do agente etiológico
3. Conhecer o antibiótico - Espectro antimicrobiano  
Farmacocinética  
Dose eficaz  
Efeitos adversos
4. Conhecer o paciente

# 1. DIAGNÓSTICO

# Diagnóstico

- Clínico: pode, às vezes, conter o diagnóstico etiológico
- Faringo-tonsilite, erisipela, infecção superficial de pele = Estreptococo
- Infecção profunda da pele = Estafilococo
- Pneumonia = Pneumococo em cerca de 75% dos casos

# Em algumas situações - pistas

- **Meningite**

RN - enterobactérias

Petéquias - meningococo



Sepse

?

Infecção urinária

?

Febre de etiologia obscura

?

# Exames complementares

- Hemograma
- Exames bacteriológicos
- Exames sorológicos
- Métodos por imagem
- Identificação genética do agente (RT PCR)

# Leucograma

|                  |        |                                 |
|------------------|--------|---------------------------------|
| Leucócitos.....  | 15.000 | ( 5.000 a 10.000 - média 8.000) |
| Neutrófilos..... | 75%    | (60%)                           |
| segmentados: 60% |        |                                 |
| bastonetes : 15% |        |                                 |
| Eosinófilos..... | 0%     | ( 2% a 4%)                      |
| linfócitos.....  | 20%    | (30%)                           |
| Monócitos.....   | 05%    | (6%)                            |
| Basófilos.....   | 0%     | (0 a 1%)                        |

Bicho que anda nos telhados, tem bigodes e faz miau .....

Febre, leucocitose, desvio à esquerda, eosinopenia.....INFECÇÃO BACTERIANA, até...

# Conduta até “fechar” o diagnóstico

- Valorizar a clínica
- Valorizar a epidemiologia
  - Residência, procedência, viagens, faixa etária, profissão, etc.
- Antibiótico provisório
  - Amplo espectro
  - Bactericida, de preferência

## 2. Agente etiológico

# Fechado o diagnóstico, agora pensar no antibiótico

## Espectro antimicrobiano X Sensibilidade bacteriana

- Espectro : imprescindível conhecê-lo. Se há insensibilidade, nem pense
- Não havendo, dá para “combinar” com a bactéria - verificar sua sensibilidade
- Errado pensar logo naquilo:  
Antibiograma
- Bactérias com sensibilidade conhecida:
  - *Streptococo piogenes* - Penicilina, Macrolídios, Tetraciclina, Sulfatrim
  - *S. Typhi* - Cloranfenicol, Ampicilina, Sulfatrim, Ceftriaxona (3<sup>a</sup> G)
  - Meningococo - Penicilina G K, Ampicilina, Ceftriaxona
  - *Treponema pallidum* - Penicilina G, Eritromicina, Tetraciclina, *Ceftriaxona*

# Sensibilidade desconhecida

- Antibiograma

Bacilo diftérico



Penicilina G

Eritromicina

SAÚDE

# Após mais de 30 anos, caso de pólio volta a ser identificado em Israel

Menino de quatro anos de Jerusalém não tinha tomado vacina e está com a doença

O Globo

07/03/2022 - 17:59



| Newsletters 



Profissional de saúde vacina criança com a gotinha contra a pólio Foto: ARUN SANKAR / AFP

# Sensibilidade agora conhecida

- Antibiograma



- Não escolha o antibiótico ainda

# In vitro X in vivo

- O antibiótico apontado pelo antibiograma, a despeito de sua boa ação sobre o agente infectante, pode não atingir o local onde ocorre a infecção

*“O artista tem ir onde o povo está”*. Milton Nascimento

## 3. O antibiótico

# Farmacocinética - exemplos de sítios de concentração de antibióticos

- **Penicilinas** - boa concentração plasmática. Atravessam a barreira meníngea e a membrana placentária
- **Cefalosporinas** - farmacocinética variável de acordo com a geração
- ( líquido cefalo-raquidiano: 1<sup>a</sup> G., não. 3<sup>a</sup>, sim)
- **Carbapenemas** - alta concentração na parede celular da bactéria (efeito pós-antibiótico)
- **Macrolídeos** - alta concentração tissular. Ausência no sistema urinário  
\*\*
- \*\* *Tratamento de uretrite por clamídia, com Azitromicina*

# Farmacocinética - exemplos de sítios de concentração de antibióticos

- **Aminoglicosídeos** - concentração no sistema urinário. Não no LCR (exceto no R.N.)
- **Lincomicina e Clindamicina** - altas concentrações nos ossos + ação sobre estafilococo = osteomielite
- **Norfloxacino** (Quinolona fluorada de 1<sup>a</sup> geração\*)
- Absorção intestinal em torno de 40%
- Concentração **exclusiva** em vias urinárias  
*Permanência efêmera na circulação*  
*Dá uma vontade, mas, cadê coragem...*

# Farmacocinética eliminação

Quase todos pela via renal. Exceções:

- Macrolídeos - biliar fecal, exceto Claritromicina (também renal)
- Doxiciclina - fecal
- Rifampicina - biliar / renal
- Quinolonas - variável

Observação: via de eliminação comprometida = acúmulo do antibiótico = acidentes, mesmo com doses corretas

# Via de eliminação

- **Via íntegra X Mecanismo de eliminação prejudicado**
  - (Cloranfenicol via renal - Conjugado com o ácido glicurônico)
  - R.N. - ácido glicurônico
    - Bilirrubina indireta
    - ✘ Cloranfenicol
  - síndrome cinzenta

4. 0 paciente

# Compatibilidade entre antibiótico e o paciente

## Considerar

- Efeitos indesejáveis

- Alérgicos

- Tóxicos

- Irritação química - trato digestivo

- Modificações biológicas no hospedeiro - biota

Nefrotóxicos

Mielotóxicos

Hepatotóxicos

Neurotóxicos

# Efeitos indesejáveis

- **ALÉRGICOS**

## Alergia:

- Fenômeno qualitativo, independe de dose
- Teoricamente todos os antibióticos podem causar alergia
- Na prática, mais frequentemente, os **BETALACTÂMICOS**.  
Dentre eles, a **PENICILINA**
- A alergia pode ser causada por corantes (uso oral)

# Efeitos indesejáveis

- TÓXICOS

- Dependem de:

Dose

Estado da via de eliminação

Duração do tratamento

# Dose e dosagem do antibiótico

- Dosagem: Quantidade da droga, por apresentação  
Amoxicilina - 01 cap. 500 mg. 05 ml da susp. 250 mg
- Dose: a quantidade prescrita
  - Deve ser calculada em relação ao peso do paciente
  - O cálculo deve considerar:
    - \* o estado da via de eliminação. Em caso de via lesada, a dose correta passará a ser “alta”
    - \* a faixa etária - R.N.: imaturidade renal. Idosos possível insuficiência

# Cálculo da dose

- Sempre em relação ao peso do paciente
- Absurdo (corrigido) nas bulas de Sulfametoxazol - Trimetoprim  
*Recomendação de doses, para crianças, por faixa etária*  
A dose deve ter como base o peso da criança  
30 mg / Kg / dia - Sulfa como base do cálculo  
( cada 5 ml do produto contém 200 mg de Sulfametoxazol)
- Nos antibióticos potencialmente tóxicos a dose deve ser “amarrada” e nunca “arredondada” para mais  
Exs.: Gentamicina - 3 a 5 mg / Kg / dia  
Amicacina - 15 mg/ kg / dia

# Efeitos indesejáveis - irritação química do trato digestivo e modificações biológicas

- Macrolídeos após as refeições :  
diminui desconforto gástrico e também a absorção.
- Tetraciclinas:  
causam pirose. Substâncias alcalinas e leite inativam o antibiótico (quelação)
- Antibióticos de amplo espectro (agem sobre Gram negativos) podem deprimir a biota intestinal - substituição por patógenos
  - *Candida sp.*
  - *Clostridium difficile* - colite pseudomembranosa

# Situações especiais

- Ciclo gravídico-puerperal
- Faixa etária - crianças  
idosos

O ANTIBIÓTICO FOI ESCOLHIDO E VAI SER USADO

*(UFA!)*

# O que fazer?

- Conhecer e reconhecer seus efeitos indesejáveis ✓
- Calcular a dose - peso do paciente ✓
- Conhecer a vida útil do antibiótico
- Via de utilização
- Tempo de uso
- Preço

# Vida útil

- Meia vida
- Concentração inibitória mínima
- Efeito pós antibiótico
- Concentração tissular

# Meia vida

- Tempo decorrido no qual o nível plasmático do antibiótico cai para a metade.
  - Penicilina V - 6 horas
  - Penicilina G potássica - 3 horas
  - Ampicilina - 6 horas
  - Amoxicilina - 8 horas
  - Cefalexina - 6 horas
  - Aminoglicosídeos - 2 a 3 horas

# Meia vida - indução à falta de respeito

**PEN-VE-ORAL<sup>®</sup>**  
fenoximetilpenicilina potássica

2x ao dia, por até 10 dias.<sup>1</sup>

**Solução:**

| PESO CORPORAL | POSOLOGIA <sup>2</sup> |
|---------------|------------------------|
| 10 Kg         | 2,5 mL a cada 12h      |
| 20 Kg         | 5 mL a cada 12h        |
| 30 Kg         | 7,5 mL a cada 12h      |

**Peso ÷ por 4, a cada 12 horas (mL).<sup>2</sup>**

Posologia cômoda nas infecções estreptocócicas leves e moderadas do trato respiratório, incluindo otite média.<sup>1</sup>

**Comprimido**

| PESO CORPORAL | PO   |
|---------------|------|
| 25 Kg         | 1 co |
| 50 Kg         | 2 co |

Posologia cômoda na prevenção de febre reumática e/ou cor

Aqui, a falta de respeito é dupla: dose e meia vida

| ALGORITMO II - CONDUTAS NO PRIMEIRO ATENDIMENTO DE PACIENTES DE LEPTOSPIROSE E COM SINAIS DE ALERTA |   |   |
|---|---|---|
| PRIMEIRO ATENDIMENTO:<br>• MATERIAL RESPIRATÓRIA (BIENTE)<br>• LASSGOW<br>• ÚLTIMAS 6-12h           | SOLICITAR NO PRIMEIRO ATENDIMENTO:<br>• HEMOGRAMA,<br>• Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , URÉIA, CREATININA<br>• TGO, TGP, BT, BD, CPK<br>• SOROLOGIA PARA LEPTOSPIROSE<br>• HEMOCULTURA PARA <i>LEPTOSPIRA</i><br>• HEMOCULTURA PARA AERÓBIOS | INICIAR NO PRIMEIRO ATENDIMENTO:<br>• PENICILINA CRISTALINA 1,5 milhões UI, IV, 6/6H OU<br>• CEFTRIAXONA: 1g IV/dia (se dúvida no diagnóstico, fazer 2g IV/dia)<br>• SE CONTRA-INDICAÇÃO:<br>AZITROMICINA: 500mg IV/dia |

Penicilina cristalina  
1,5 milhões UI, IV, 6/6H

# Respeito à meia vida é regra - vejamos as exceções

- Aminoglicosídeos
  - A meia vida é de 2 a 3 horas, porém o nível plasmático remanescente mantém atividade bactericida eficaz, permitindo o uso de 8/8 (Gentamicina) ou de 12/12 (Amicacina)

# Concentração inibitória mínima - CIM

- Tempo em que um antibiótico impede que a bactéria se multiplique

Ceftriaxona: meia vida - 4 horas

CIM - 24 horas

Meropenem: meia vida - 1 hora

CIM - 8 horas

# Efeito pós antibiótico

- Continuidade de ação do antibiótico após o fim da Concentração Inibitória Mínima (CIM)
  - Carbapenemas - concentração do antibiótico na **parede celular da bactéria**
  - Aminoglicosídeos - alta concentração no tecido renal (30 a 50 vezes > plasmáticas)

# Concentração tissular

- Azitromicina

  - Meia vida - 14 a 20 horas

  - Concentração tissular - mais de 60 horas

  - 3 dias de Azitromicina = 10 dias de ação antibiótica

- Aminoglicosídeos - intensa concentração no tecido renal  
(tratamento de I.T.U. com dose única diária)

# Via de administração

- Oral, exceto:
  - Quando o paciente não deglute, ou vomita
  - Em infecções graves
  - Quando existem “barreiras” (meningites)
  - Quando não há absorção intestinal (aminoglicosídeos)

# Duração do tratamento

- A mais curta POSSÍVEL (problema da adesão)
  - Exemplo: Erradicação de Estreptococo em infecção de garganta
    - 10 dias de:
      - Penicilina G Procaína ou Penicilina V ou Amoxicilina ou Eritromicina
    - 02 doses de “Benzetacil” 1.200.000 U.
    - 03 dias de Azitromicina
    - No entanto, quando a vida do doente está em risco, o tratamento deve ser prolongado. Aí, é o queixo ou a cara

# Custo do tratamento

- Neste ano (2023) xxxxxx de brasileiros estão desempregados
- Muitos dos que trabalham recebem salário mínimo ( 1.412,00)
- No serviço público a prescrição, sempre que possível, deve-se ater à RENAME.
- Não sendo possível, para não incorrer em omissão, deve o médico prescrever sem considerar o custo

Para ter acesso à aula

Acesse o QR code:

