

José Maria C. Constant
André B. L. Constant

Antibióticos e Quimioterápicos Antimicrobianos

2ª edição

sarvier

 **Edufal**
Editora da Universidade Federal de Alagoas

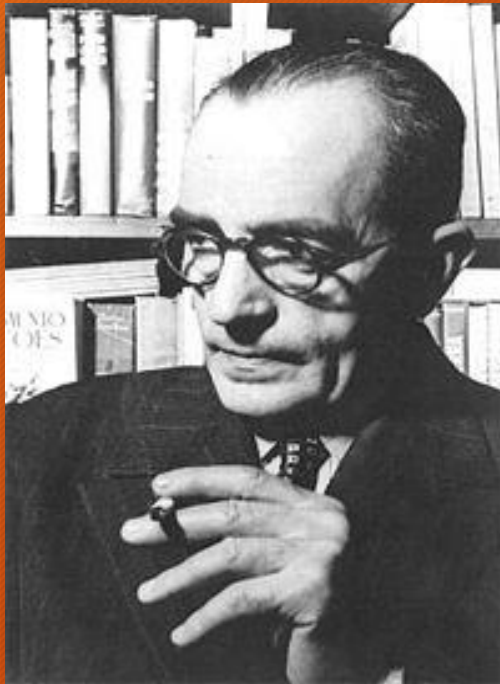
Programa de educação continuada



CREMAL

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE ALAGOAS

“A palavra não foi feita para enfeitar,
brilhar como ouro falso. A palavra foi feita
para dizer.”



Graciliano Ramos

ANTIBIÓTICOS: COMO USAR

José Maria Cavalcanti Constant



UFAL

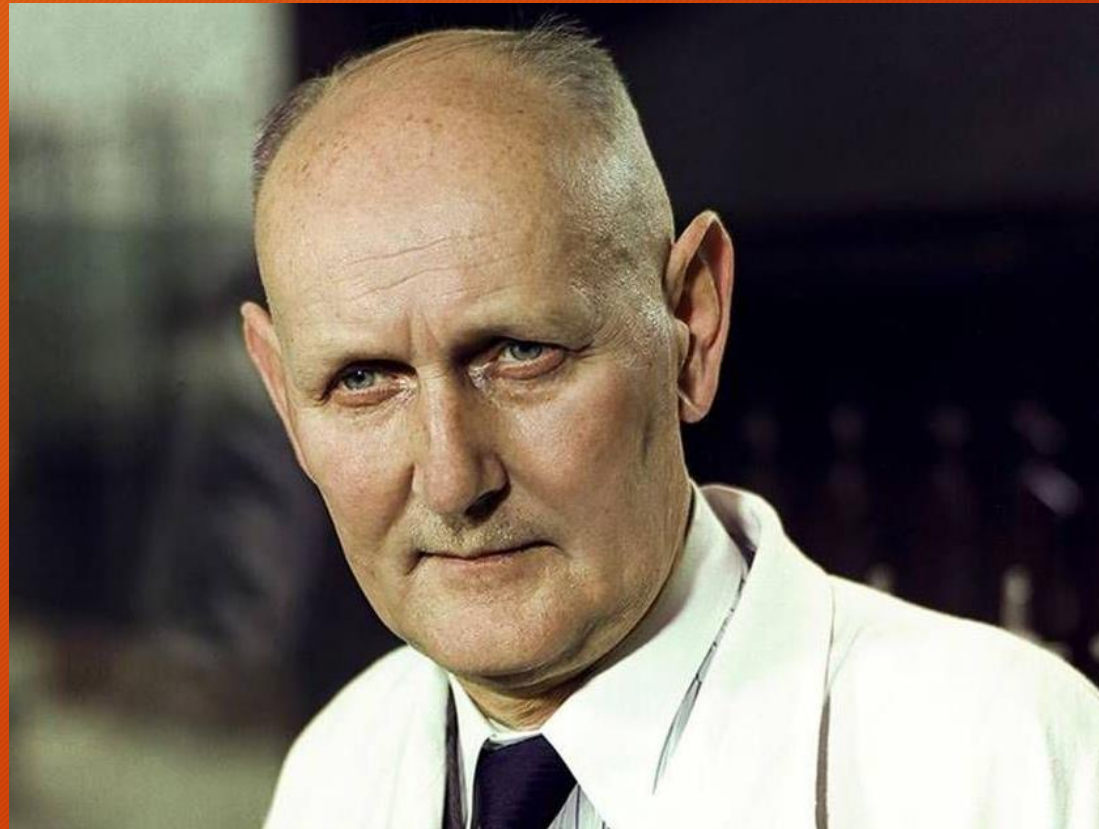


UNCISAL

Alexander Fleming - 1929 - Penicilina



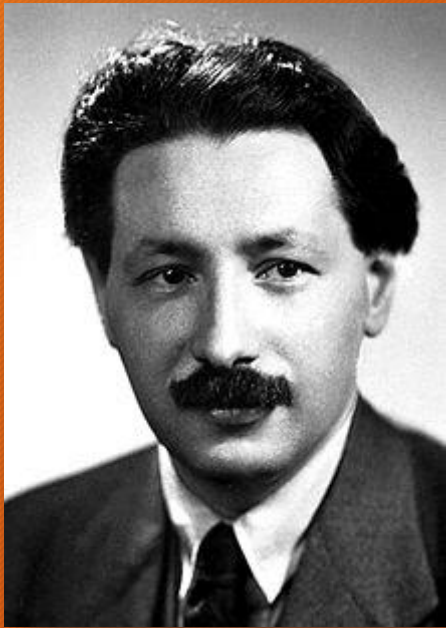
Gerhard Domagk - 1932 - Sulfa



Vocês conhecem Alexander Fleming?



1941



Ernst Chain
(bioquímico)



Howard Florey
(farmacêutico)

Transformaram a descoberta de Fleming em medicamento

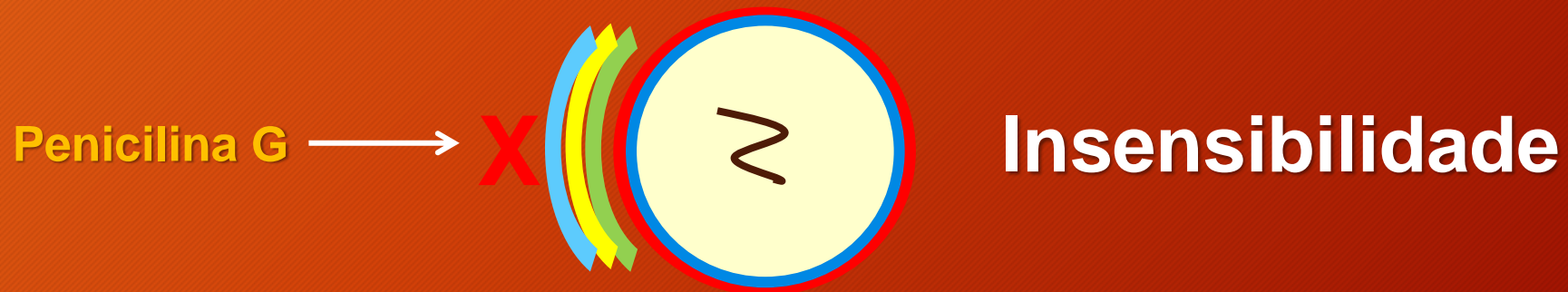
Penicilina

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 muco-polissacárides sobre a do Peptidoglicano



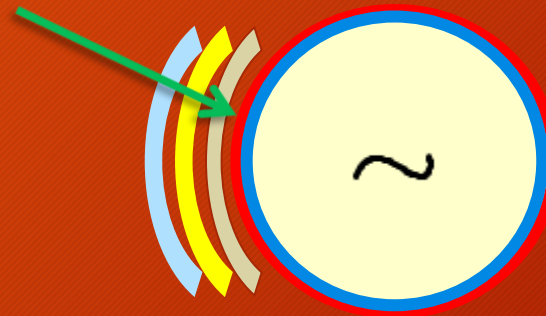
O ponto de ligação do antibiótico à bactéria é inacessível

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

- Atuam sobre bacilos Gram negativos

AMPICILINA
AMOXICILINA
DEMAIS BETALACTÂMICOS
Exceto Oxacilina

Porinas



Quem é Gram isso, ou aquilo?

Método de Gram

- Coloração do esfregaço pelo cristal violeta = as bactérias tomam a cor azul
- Tratamento com álcool absoluto
 - Gram positivo permanece azul
 - Gram negativo perde a cor
- Para ser visualizado, é corado com Fucsina básica e fica **vermelho**

Pastoril de bactérias?



Gram positivo e Gram negativo

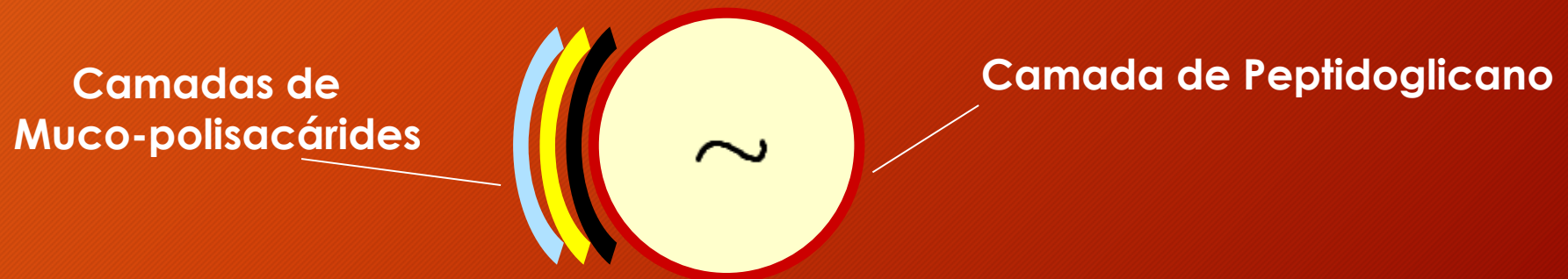
Diferenças estruturais

- Célula humana:

- Célula bacteriana:



- Parede dos bacilos Gram negativos:



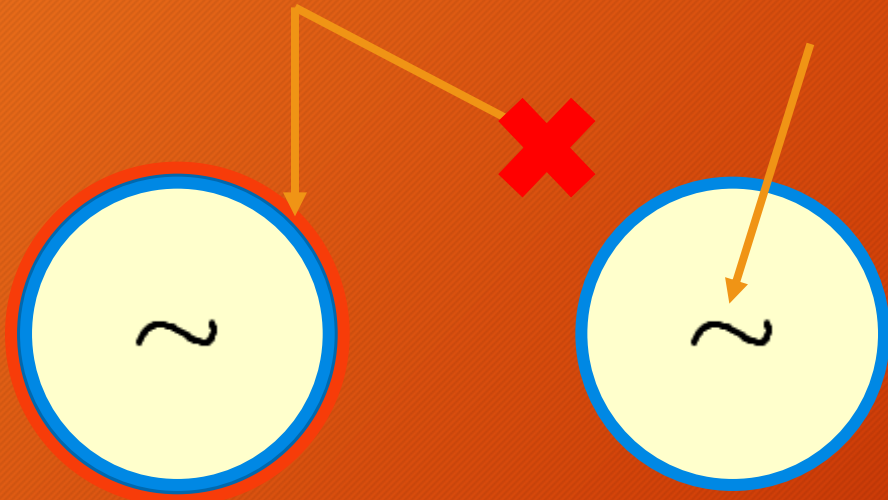
Microbiologia a serviço da prática médica

- Os antibióticos betalactâmicos atuam sobre a síntese da parede celular bacteriana, mais precisamente na camada do peptidoglicano
- Por isso não agem sobre bactérias que não têm parede, ou seja Clamídia e Micoplasma

O exemplo levado para a prática

Tratamento de descarga uretral

- Gonococo ou clamídia?
- Ceftriaxona * + Azitromicina



* Ciprofloxacino - Resistência 65%

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

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

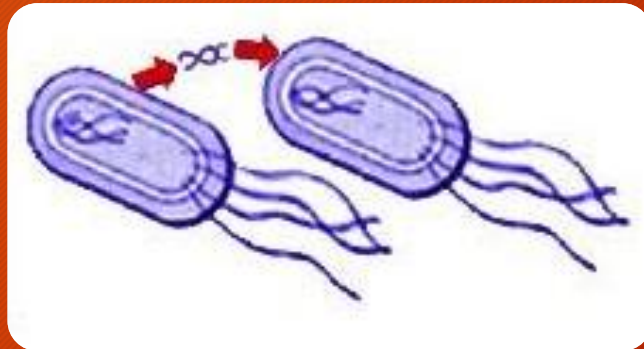
Surge a resistência microbiana à penicilina

- 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 transferível

Plasmídeo conjugante

- Célula doadora cede uma fita da cadeia de DNA à receptora
- Replicação das fitas
- Dupla cadeia de DNA será reconstituída nas duas bactérias



- A partir daí a receptora será uma nova-doadora e fará seguir o processo

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

Meia vida

Concentração inibitória mínima (CIM)

Concentração Tissular

5. - A “dança” dos antibióticos (Prof. Hélivio 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

Use 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

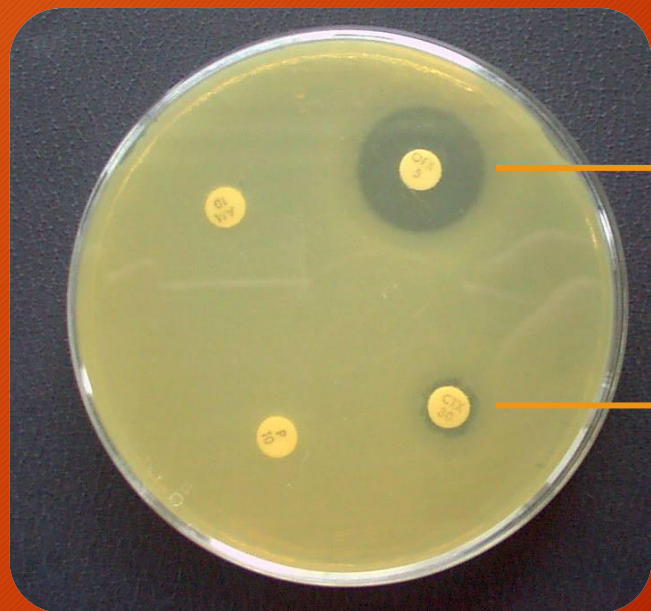
Espectro antimicrobiano X Sensibilidade bacteriana

- 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, Macrolídeos, Tetraciclina, Sulfatrim
 - *S. Typhi* - Cloranfenicol, Ampicilina, Sulfatrim, Ceftriaxona (3ª Geração)
 - Meningococo - Penicilina G K, Ampicilina, Ceftriaxona
 - *Treponema pallidum* - Penicilina G, Eritromicina, Tetraciclina, *Ceftriaxona*

Sensibilidade desconhecida

- Antibiograma

Bacilo diftérico



Penicilina G

Eritromicina

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. 0 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: 1ª geração, não. 3ª, 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^a 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. O paciente

Compatibilidade entre antibiótico e o paciente

Considerar

- Efeitos indesejáveis
 - Alérgicos
 - Tóxicos
 - Irritação química - trato digestivo
 - Modificações biológicas no hospedeiro - microbiota
- 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

Duração do tratamento contrassenso

- Tratamento de tuberculose (inclusive em gestantes)
Rifampicina (hepatotóxica) durante 6 MESES
- Ministério da Saúde recomenda que não se use Rifampicina, durante **3 DIAS**, em gestantes contactantes de doença meningocócica

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
 - Aumento de dosagem e/ou dose, não aumenta a meia vida do antibiótico, se sua via de eliminação estiver íntegra

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[®]
fenoximetilpenicilina potássica

2x ao dia, por até 10 dias.¹

Solução:

PESO CORPORAL	POSOLOGIA ²
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).²

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

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: • MATERIAL RESPIRATÓRIA (BIENTE) • LASSGOW • ÚLTIMAS 6-12h	SOLICITAR NO PRIMEIRO ATENDIMENTO: • HEMOGRAMA, • Na ⁺ , K ⁺ , URÉIA, CREATININA • TGO, TGP, BT, BD, CPK • SOROLOGIA PARA LEPTOSPIROSE • HEMOCULTURA PARA <i>LEPTOSPIRA</i> • HEMOCULTURA PARA AERÓBIOS	INICIAR NO PRIMEIRO ATENDIMENTO: • PENICILINA CRISTALINA 1,5 milhões UI, IV, 6/6H OU • CEFTRIAXONA: 1g IV/dia (se dúvida no diagnóstico, fazer 2g IV/dia) • SE CONTRA-INDICAÇÃO: 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.I.
 - 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

- Em 2023, 9,4 milhões de brasileiros estavam desempregados
- Em 2024, este número baixou para 7,4 milhões
- Muitos dos que trabalham recebem salário mínimo (1.518,00)
- 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 ao lado:

