

## Princípios para uso racional de antimicrobianos

### *Principles for rational use of anti-microbials*

Antibióticos são substâncias produzidas por microorganismos que matam outros microorganismos ou inibem seu crescimento. Juntamente com os quimioterápicos, compostos químicos sintéticos, são empregados no tratamento ou prevenção de doenças causadas por agentes infecciosos.

Fatores do hospedeiro, do meio ambiente e do microorganismo estão envolvidos no estabelecimento de uma infecção. O mecanismo de defesa do hospedeiro é o mais importante. Quando tecidos são lesados, quebrando a barreira local como pele e mucosa, há mobilização de fatores humorais (imunoglobulina e complemento) e celulares (linfócitos e fagócitos) de proteção que geralmente são suficientes para conter os patógenos, não sendo necessário o emprego de antimicrobianos. Porém, o surgimento de sinais e sintomas sistêmicos são indicativos da necessidade de tratamento específico, que inclui medidas não-farmacológicas e antimicrobianos (1).

O advento dos antibióticos e quimioterápicos permitiu o controle e cura das doenças infecciosas, mudando a evolução natural dessas doenças de forma marcante. Porém, dez anos depois de descoberta a penicilina e antes mesmo de estar disponível para uso clínico, foi identificada a presença de beta-lactamases em bactérias, caracterizando resistência de algumas espécies e logo o surgimento de resistência adquirida aos antimicrobianos passou a ser um problema cada vez mais preocupante.

### **R**ESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS

O uso excessivo, de forma indiscriminada, em seres humanos e animais é, o principal fator para emergência de resistência (2). Erros comuns são profilaxia e uso empírico inadequados, indicação de antimicrobianos para febre de causa não definida, infecções virais e abscessos. Infecções de vias aéreas superiores são a causa mais comum de abuso de antibióticos. Em estudo que avaliou a prescrição de antimicrobianos a pacientes com infecção respiratória aguda, com menos de 18 anos, receberam antibiótico 44% dos com diagnóstico de resfriado, 46% dos com infecção de vias aéreas superiores (IVAS) e 75% dos com bronquite (3). Doses baixas ou duração prolongada do tratamento foram identificados como fatores associados à colonização da orofaringe de crianças por pneumococo resistente à penicilina (4). Cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina têm se difundido rapidamente pelo mundo e mudança de esquema terapêutico em meningite tem sido postulada em face da probabilidade de infecção por germe resistente à penicilina. Em pneumonias, no entanto, parece não haver mudança na resposta clínica, mesmo em presença de pneumococos resistentes.

Múltiplos são os mecanismos de resistência adquirida, incluindo perda da permeabilidade da membrana, exclusão ativa do antimicrobiano, alteração do sítio de ligação, alteração do

**LEILA BELTRAMI MOREIRA** – Profa. Adjunta de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde – UFRGS. Coordenadora da Comissão de Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Doutora em Medicina: Clínica Médica pela UFRGS.

✉ Endereço para correspondência:  
**Leila Beltrami Moreira**  
Rua Ramiro Barcelos 2350 – sala 947  
90035-903 Porto Alegre, RS, Brasil  
☎ (51) 2101-8491  
✉ lbmoreira@hcpa.ufrgs.br

receptor da membrana, superprodução de enzimas-alvo, síntese de enzimas que inativam o fármaco e rotas metabólicas alternativas (1).

Exemplos de resistência aos antimicrobianos têm sido relatados na literatura (5). Um dos mais conhecidos é a seleção de beta-lactamases de espectro estendido por ceftazidima. Na Alemanha, observou-se rápido aumento de resistência a macrolídeos concomitante ao incremento no uso de claritromicina e azitromicina. O uso de ciprofloxacina foi associado ao rápido desenvolvimento de resistência às quinolonas entre *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes. Diminuição de atividade de fluoroquinolonas para *Pseudomonas aeruginosa* foi observada quando levofloxacina tornou-se a primeira quinolona do formulário terapêutico em alguns hospitais. A emergência de enterococo resistente à vancomicina é de particular importância, uma vez que este é um antimicrobiano de reserva para infecções por Gram-positivos multirresistentes.

### **C** RITÉRIOS DE ESCOLHA DE ANTIMICROBIANOS

A escolha do antimicrobiano é orientada pela eficácia microbiológica e farmacológico-clínica (1). A eficácia microbiológica é determinada *in vitro* e corresponde à capacidade de um antibacteriano eliminar (efeito bactericida) ou inibir a multiplicação das bactérias (efeito bacteriostático). A

menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano é denominada Concentração Inibitória Mínima, conhecida pela sigla MIC. As bactérias cuja MIC determinada *in vitro* não pode ser obtida *in vivo* são consideradas resistentes ao antimicrobiano.

A consolidação do uso de antimicrobianos se deu através de séries de casos, embora, idealmente, a predição do desfecho clínico pelo padrão de sensibilidade *in vitro* deva ser confirmada em ensaios clínicos. A identificação do agente isolado do paciente permite a indicação de tratamento específico, orientado pelos testes de eficácia microbiológica. Quando o antimicrobia-

no é administrado antes do isolamento do germe, o tratamento é indicado empiricamente, levando em consideração a coloração pelo Gram, conhecimento prévio da microbiota prevalente no sítio da infecção e conhecimento do padrão epidemiológico de resistência bacteriana (1). A ação bacteriostática ou bactericida importa apenas em algumas situações, como pacientes imunodeprimidos e infecções muito graves. Deve-se dar preferência aos antimicrobianos com espectro mais reduzido, capaz de cobrir os germes envolvidos, a fim de evitar superinfecção e indução de resistência bacteriana.

A grande maioria das infecções pode ser tratada com um único agente antimicrobiano (Quadro 1), mas existem algumas situações em que está justificada a associação com outro fármaco que favorece seu efeito, melhorando os desfechos clínicos. A combinação pode produzir sinergismo (ocorre inibição do crescimento bacteriano com 25% ou menos da MIC de cada agente isolado), efeito aditivo (quando é necessário atingir metade da MIC para inibir o crescimento bacteriano), indiferentismo ou antagonismo (inibe menos que o fármaco isolado). Combinações racionais aumentam a eficácia e diminuem a toxicidade, ampliam o espectro em infecções por múltiplos germes, previnem emergência de resistência, evitam a inativação do antimicrobiano por beta-lactamases ou reduzem a metabolização do antimicrobiano. São sinérgicas as associações de penicilina e aminoglicosídeo (aumenta a penetração do segundo na célula bacteriana), vancomicina e gentamicina (endocardite por enterococo), teicoplanina e gentamicina (infecções por estafilococos), anfotericina B e 5-fluorocitosina (criptococose, candidíase), quinupristina e dalfopristina (estreptococos, estafilococos, *Enterococcus faecium*). Combinações para cobertura de infecções mistas por aeróbios e anaeróbios são cefazolina e metronidazol, ceftriaxona e metronidazol, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, ticarcilina-clavulanato, imipenem e aminoglicosídeo, ciprofloxacina e metronidazol. Combinações que previnem emergência de resistência são tuberculostáticos, rifampicina e gentamicina (estafilococos), rifampicina e quinolona (estafilococos), amoxiciclina e metronidazol ou claritromicina (*H. pylori*), bismuto coloidal com tetraciclina e metronidazol (*H. pylori*).

O uso dos antimicrobianos deve seguir alguns princípios, sistematizados numa seqüência de perguntas por Reese e colaboradores (6):

1. Com base nos achados clínicos, está indicado um antimicrobiano?  
Se existe infecção bacteriana evidente, esta é localizada ou apresenta

**Quadro 1** – Agentes antimicrobianos segundo o mecanismo de ação

<p><b>Antimicrobianos que atuam na parede celular</b></p> <p>Beta-lactâmicos: Penicilinas naturais: benzilpenicilina (penicilina G), fenoximetilpenicilina (penicilina V) Penicilina penicilinase-resistentes: meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina Penicilinas de espectro ampliado: aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina, bacampicilina, ciclacilina), antipseudomonas (carbenicilina, ticardilina), azlocilina, mezlocilina, piperacilina Cefalosporinas: cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefacetila, cefalexina, cefradina, cefadroxil, cefaclor; cefamandol, cefuroxima, ceforanida, cefoxitina; cefotaxima, ceftriaxona, cefmenoxima, cefotetana, moxalactama, ceftazidima, cefoperazona, cefaloridina, cefixima, cefpodoxima, cefetametam; cefepima, cefpiroma Carbapenêmicos: imipinem/cilastatina, meropenem Monobactâmicos: aztreonam Glicopeptídicos: vancomicina, teicoplanina Polimixinas: polimixina B, colistina Polipeptídicos: bacitracina</p> <p><b>Antimicrobianos que afetam a síntese ou ação do folato</b></p> <p>Sulfonamidas: sulfadiazina, sulfadimidina, sulfametoxazol, sulfametopirazona, sulfazalazina. Trimetropima</p> <p><b>Antimicrobianos que afetam a síntese proteica</b></p> <p>Tetraciclina: clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina. Cloranfenicol Aminoglicosídeos: gentamicina, sisomicina, netilmicina, canamicina, tobramicina, ampicacina, estreptomicina, neomicina, paramomicina, espectinomicina Macrolídeos: eritromicina, azitromicina, claritromicina, roxitromicina Lincosamidas: clindamicina, lincomicina Estreptograminas: quinupristina, dalfopristina Oxazolidinas: linezolida Ácido fusídico</p> <p><b>Antimicrobianos que afetam a síntese de DNA</b></p> <p>Quinolonas: ácido nalidíxico, norfloxacina, ciprofloxacina, enoxacina, ofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, trovafloxacina, moxifloxacina Novobiocina, coumestrol Rifampicina Gramicidina</p> <p><b>Antimicrobianos citotóxicos ou que afetam a atividade enzimática</b></p> <p>Metronidazol Nitrofurantoína</p>
--

- sintomas de repercussão clínica ou de gravidade (febre, adenopatias, prostração, bacteremia)? Os sinais e sintomas sugerem infecção bacteriana provável ou infecção viral? Considerar a urgência da situação para início de antibiótico empírico: infecções localizadas, como pneumonia, infecção do trato urinário e biliar, sinais de sepse, paciente leucopênico febril, possibilidade de endocardite aguda, meningite bacteriana, celulite necrotizante aguda.
2. Foram obtidas amostras apropriadas para bacterioscopia e cultura antes de iniciar antimicrobiano empírico?  
Amostras de sangue, escarro, urina, fluidos corporais, exsudatos devem ser coletadas; realizar culturas para aeróbios e aneróbios.
  3. Qual o organismo mais provável? Considerar características epidemiológicas: infecção adquirida na comunidade ou em hospital, uso prévio de antimicrobianos, culturas prévias. Considerar achados locais (genitourinários, pulmonares, pele, trato biliar), idade e gravidade da doença.
  4. Qual o melhor agente antimicrobiano para este paciente?  
Considerando o germe identificado ou presumido, qual a primeira escolha segundo a eficácia microbiológica *in vitro* e confirmada em ensaios clínicos? Pode ser usado neste paciente, considerando alergia, penetração no sítio da infecção, efeitos adversos potenciais, contra-indicações, comodidade de uso, custo?
  5. E apropriada associação de antimicrobianos?  
Há necessidade de ampliação do espectro de ação devido à probabilidade de infecção mista? Objetiva aumento da eficácia (sinergismo) ou prevenção de emergência de resistência?
  6. Fatores do hospedeiro podem modificar a escolha ou o esquema terapêutico? Gravidez/lactação, função renal, função hepática, imunidade, próteses, fatores genéticos.
  7. Qual a melhor via?  
A via intravenosa é indicada quando é desejável alto nível plasmático (sepse, meningite), na presença de hipotensão e diabete, mas deve ser trocada pela oral tão logo o paciente apresente melhora clínica, para completar o curso do tratamento.
  8. Qual é a dose apropriada?  
Deve atingir concentração plasmática de pelo menos duas vezes a MIC e considerar a menor dose eficaz, diminuindo efeitos adversos, superinfecção e custo.
  9. Deverá ser modificado o esquema inicial após o resultado das culturas?  
Substituir por antimicrobiano de menor espectro de acordo com antibiograma; se culturas negativas, considerar outros diagnósticos; diferenciar colonização de infecção.
  10. Tempo de tratamento: em geral 10 dias; osteomielite e endocardite, 4 semanas; peritonite, 10-14 dias; infecção urinária não complicada, 3 dias.
- A resposta a essas perguntas favorece o uso racional de antimicrobianos, fundamental para diminuir a pressão seletiva que leva à emergência de resistência, bem como para obtenção de resultado clínico satisfatório e diminuição do custo do tratamento.

## **R**EFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FUCHS FD. Princípios gerais do uso de antimicrobianos. In: Fuchs FD & Wannmacher L, eds. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, no prelo.
2. LOW DE, SCHELD WM. Strategies for stemming the tide of antimicrobial resistance. JAMA 1998; 279(5):394-95.
3. NYQUIST AC, GONZALES R, STEINER JF, SANDE MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infection, and bronchitis. JAMA 1998; 279:875-77
4. GUILLEMOT D, CARBON C, BALKAU B ET AL. Low dosage and long treatment duration of  $\beta$ -lactam. Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. JAMA 1998;279(5):365-70.
5. DOERN GV, TILLOTSON GS. What have we learned about antimicrobial prescribing? Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter 2002; 18 (11): 81-86).
6. REESE RE, BETTS RF, GUMUSTOP B. Handbook of antibiotics. 3a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000.