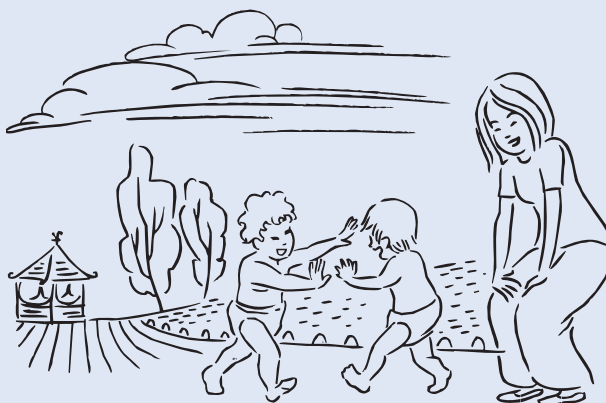




Antimicrobianos em dermatologia

Resumo

Antimicrobianos tópicos têm sido usados no tratamento de infecções dermatológicas comuns, de leve a moderada intensidade, por serem administrados proximamente ao sítio de lesão e apresentarem menor potencial de risco. Embora com limitada evidência, mostram-se tão eficazes quanto os antimicrobianos sistêmicos em uma série de infecções de pele e tecidos moles. Já sua eficácia em quimioprofilaxia é bastante discutível, dando-se preferência a outras medidas de controle. As propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas apontadas não justificam o uso disseminado e contínuo de antimicrobianos tópicos nas mais diversas infecções (do pé diabético à dermatite de fraldas), pois tal resulta em elevado potencial para o desenvolvimento de resistência microbiana. Assim, desestimula-se o uso abusivo desses medicamentos nos serviços de saúde.



Introdução

Em muitas condições dermatológicas de causa infecciosa, antimicrobianos tópicos podem ser usados isoladamente ou em conjunto com antimicrobianos sistêmicos. Aqueles se classificam em antibióticos (bacitracina, neomicina, mupirocina, clindamicina, eritromicina e metronidazol) que têm sítio e mecanismo de ação primários e anti-sépticos (gliconato de clorexidina, iodopovidona, álcool e triclosana) que agem em múltiplos sítios-alvo das bactérias. Apesar de importante, a terapia antimicrobiana tópica em dermatologia tem sido pouco valorizada em prevenção e controle de infecções

específicas. No entanto, apresenta várias vantagens potenciais sobre a administração oral ou parenteral de antimicrobianos neste específico cenário (Quadro I)¹. Quando administrados na pele, os antimicrobianos primeiro atingem o órgão-alvo, em concentrações decrescentes da superfície da pele para o subcutâneo, depois sendo distribuídos pelo organismo em quantidades variáveis e, finalmente, eliminados. Para infecções em derme profunda e tecido subcutâneo, é necessário determinar as concentrações capazes de efetivamente erradicar a infecção ali causada¹. Depois da aplicação tópica de pequenas quantidades do produto diretamente no sítio de lesão, alcançam-se altos níveis locais que seriam tóxicos se provenientes de administração sistêmica.

*Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2005-2009. É autora de quatro livros de Farmacologia Clínica.

Muitas preparações contêm múltiplos produtos associados, quer como adjuvantes, quer como excipientes para favorecer a absorção. A combinação precisa ser criteriosamente avaliada, quer por seu potencial alergênico, quer por sua real eficácia aditiva.

Quadro 1. Vantagens da terapia antimicrobiana tópica em dermatologia (adaptado da referência 1)

Facilidade de administração
Redução potencial de reações adversas sistêmicas
Maior probabilidade de adesão a tratamento
Mais rápida liberação de adequadas concentrações no sítio de infecção
Menor custo (dependendo do agente usado)

Antimicrobianos tópicos são usados em tratamento de infecções de tecidos moles superficiais (acne, piodermite, celulite, eritrasma, rosácea), prevenção de infecções em queimaduras, ferida operatória e aquelas relacionadas a cateter e de infecções recorrentes de pele e tecidos moles, bem como para erradicar o estado de portador nasal de *Staphylococcus aureus*. Entretanto, sempre têm pairado dúvidas sobre sua real eficácia e o potencial de risco.

Essa revisão se propõe a analisar as evidências encontradas nesse cenário com respeito ao manejo de algumas das infecções dermatológicas prevalentes.

Tratamento com antimicrobianos em dermatologia

Acne

Acne vulgar é doença comum que acomete, principalmente, adolescentes (80%, entre 13–18 anos), embora o número de adultos (acima de 25 anos) com acne esteja aumentando por razões desconhecidas. A doença caracteriza-se por comprometimento inflamatório de folículos pilosebáceos. O aumento de secreção sebácea leva à obstrução

do ducto pilosebáceo e age como nutriente para o *Propionibacterium acnes*, bactéria residente na pele, que se multiplica anormalmente quando os folículos estão bloqueados. A bactéria libera substâncias que atravessam a parede do ducto folicular e levam a infecção para a derme, com formação de pus. As lesões são mais comuns na face, mas pescoço, tronco e ombros podem ser afetados. A acne pode causar cicatrizes e considerável desconforto psicológico. Classifica-se em leve, moderada e severa. Na ausência de tratamento eficaz, a acne persiste em média por 8-12 anos, antes que tenha resolução espontânea em torno dos 20 anos. Em poucas pessoas, a acne persiste até os 40 anos².

Diferentes intervenções, medicamentosas e não-medicamentosas, têm sido propostas para tratamento da acne.

Na acne leve, peróxido de benzoíla tópico tem sido considerado como primeira opção, reduzindo as lesões inflamatórias, mas causando prurido, sensação de queimação e vermelhidão na pele.

Na acne de moderada a grave, usam-se antimicrobianos tópicos, como clindamicina, eritromicina e tetraciclina, que mostram redução de lesões inflamatórias, mas não de outras lesões em comparação a placebo. A resistência microbiana pode-se desenvolver mesmo com o uso tópico. A eficácia do tratamento tópico pode reduzir-se com o tempo. Revisão sistemática³ de 50 estudos foi feita para definir o padrão de resistência de antimicrobianos tópicos (eritromicina e clindamicina) usados em acne e sua consequência na eficácia do tratamento. A eritromicina diminuiu significativamente seu efeito com o passar do tempo ($r = -2,140$, $P = 0.001$ e $r = -2,032$, $P = 0.001$, respectivamente). Clindamicina manteve sua eficácia durante o período de estudo. Atribuiu-se a diminuição de eficácia ao desenvolvimento de resistência pela propionibactéria.

Na acne mais grave, antimicrobianos sistêmicos (doxiciclina, minociclina e eritromicina) são considerados, embora não haja comprovação de sua eficácia, e efeitos adversos possam surgir. As tetraciclina apontadas apresentam vantagens farmacocinéticas (maior duração de ação, com consequente maior intervalo entre doses e absorção sem interferência de alimentos) sobre as mais antigas (tetraciclina, oxitetraciclina). No entanto, revisão Cochrane⁴ de 27 ensaios clínicos randomizados de pobre qualidade metodológica ($n=3031$) mostrou

que minociclina só foi superior a outras tetraciclina em dois estudos. Em um terceiro, foi similarmente eficaz que ácido fusídico a 2% no tratamento de acne leve e moderada. Minociclina não se mostrou eficaz em acne resistente a outras terapias. Assim, não pode ser considerada agente de primeira linha no tratamento de acne, considerando aspectos de segurança e preço. Minociclina foi associada a aumentado risco de lúpus eritematoso sistêmico⁵ e distúrbios hepáticos⁶.

A isotretinoína oral suprime a produção sebácea, podendo curar a acne. No entanto, é teratogênica e causa significativos efeitos adversos. Por isso, só pode ser prescrita a indivíduos não-responsivos a outras terapias. Preparações tópicas de isotretinoína podem reduzir as lesões da acne, mas causam vermelhidão, sensação de queimação e secura da pele.

Em revisão sistemática⁷ de 29 ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos que avaliou múltiplas abordagens, mostrou-se que retinóides tópicos reduziram o número de comedões em 40% a 70% dos casos. Antimicrobianos tópicos foram eficazes em pacientes com pápulas e pústulas, quando combinados a retinóides. Antimicrobianos orais foram considerados tratamento de primeira linha em pacientes com lesões moderadas a severas de acne. Isotretinoína oral foi indicada para acne nodular grave, falhas de tratamento, recidivas frequentes e casos com séria repercussão emocional. Tratamentos de longo prazo associaram-se a maior ocorrência de resistência bacteriana. Assim, os tratamentos variam consideravelmente, devendo ser individualizados com base na apresentação clínica.

Em estudo randomizado, mono-cego e controlado por placebo⁸, 649 participantes foram alocados para receber 5 diferentes regimes antibacterianos por 18 semanas. Nas comparações feitas, peróxido de benzoíla tópico e a combinação tópica de peróxido de benzoíla/eritromicina apresentaram similar eficácia que oxitetraciclina e minociclina orais e não afetaram a resistência microbiana. A resistência preexistente a tetraciclina prejudicou sua eficácia. Peróxido de benzoíla foi o tratamento mais custo-efetivo.

Rosácea

Rosácea é uma doença crônica da pele da face, caracterizada por vermelhidão, calor, pústulas e

vasodilatação. Revisão sistemática Cochrane⁹ de 29 estudos de pobre qualidade metodológica, com 174 participantes apresentando rosácea de moderada a severa, mostrou que metronidazol tópico foi mais eficaz que placebo (OR= 5,96; IC95%: 2,95-12,06). Também houve nítida melhora com ácido azelaico em forma de creme, em relação ao placebo (OR= 2,45; IC 95%: 1,82-3,28). Tetraciclina oral (3 estudos) mostrou boa eficácia versus placebo (OR= 6,06; IC95%: 2,96-12,42). Houve evidência de eficácia de metronidazol oral, provida por um pequeno estudo.

Piodermite

Impetigo é infecção bacteriana superficial da pele, mais freqüentemente encontrada em crianças. Não há terapia padrão para a doença, podendo ser manejada com antibacterianos orais e tópicos e anti-sépticos.

Revisão sistemática Cochrane¹⁰ de 57 ensaios clínicos randomizados e controlados - que arrolaram 3533 participantes com impetigo primário e secundário, bolhoso e não-bolhoso - estudou 20 diferentes preparações orais e 18 diferentes formulações tópicas. Os antimicrobianos tópicos em conjunto superaram o placebo nas taxas de cura (OR= 6,49; IC 95%: 3,93-10,73). Não houve diferença significativa entre mupirocina e ácido fusídico (OR = 1,76; IC95%: 0,69-2,16). Mupirocina tópica foi superior a eritromicina oral (OR = 1,22; IC95%: 1,05-2,97). Na maioria de outras comparações, não se evidenciaram diferenças significativas entre antimicrobianos tópicos e orais. Penicilina foi inferior a eritromicina e cloxacilina. Houve restrita evidência de que soluções anti-sépticas possam melhorar o impetigo. Os efeitos adversos foram mínimos, mais comuns com tratamento oral do que com tópico.

Ensaio clínico randomizado e aberto¹¹ comparou oxitetraciclina tópica isolada com a combinação de oxitetraciclina a outros antimicrobianos orais em 49 crianças com lesões bolhosas e erodidas, em que se isolou *Staphylococcus aureus*. Depois de uma semana de tratamento com tetraciclina tópica, 22 de 28 pacientes estavam clinicamente curados, e os seis restantes melhoraram. No outro grupo de tratamento, 14 pacientes de 21 curaram clinicamente e os outros 7 melhoraram. Não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Celulite e erisipela

Celulite é infecção bacteriana de derme e tecidos subcutâneos, expressa por sinais locais (calor, eritema, dor, linfadenopatias) e, freqüentemente (até 40%), por comprometimento sistêmico, com febre e aumento da contagem leucocitária. Qualquer área do corpo pode ser afetada, mas os membros inferiores são sítios mais comumente comprometidos. Erisipela é uma forma de celulite com pronunciada inflamação superficial, afetando tipicamente face e membros inferiores. Os agentes causais mais comuns em adultos são *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*. Muitas vezes, a doença pode ser recorrente. Formação de abscesso pode ser vista nas duas formas de apresentação.

Antimicrobianos sistêmicos curam 50–100% das infecções, mas não há definição sobre que agente ou regime são mais benéficos. Um curso de tratamento de 5 dias pode ser mais eficaz que outro de 10 dias para curar a infecção e prevenir sua recorrência. A categorização de benefício clínico das terapias pode ser vista no Quadro 2¹².

Quadro 2. Manejo de celulites e erisipelas (adaptado da referência 12)

Tratamento	
Benefício provável	Antimicrobianos
Eficácia desconhecida	Efeitos comparativos de diferentes antimicrobianos
	Duração dos cursos de tratamento
	Comparação entre antimicrobianos orais e intravenosos
Prevenção	
Benefício provável	Antimicrobianos para prevenção de recorrências
Eficácia desconhecida	Controle dos fatores predisponentes

Psoríase crônica em placas e gutata

A psoríase crônica em placas é condição que afeta aproximadamente 2% da população de zonas temperadas. Tipicamente, placas vermelhas cobrem áreas de escalpo, joelhos e cotovelos. Há boa evidência de que a doença possa ser desencadeada, perpetuada ou exacerbada por infecção estreptocócica de garganta. A psoríase gutata distingue-se por ocorrer em crianças e adultos jovens. Também é fortemente associada a infecção estreptocócica concomitante. Manifesta-se por pápulas eritematosas (como gotas) que irrompem subitamente em amplas áreas da pele, cerca de 2 semanas após um episódio de tonsilite ou faringite. No início pode ser confundida com alergia subsequente ao uso de antimicrobianos naqueles pacientes que os receberam para tratamento da infecção estreptocócica. Embora muitos dermatologistas recomendem antimicrobianos para psoríase gutata, não há evidência de benefício da terapia na progressão da doença. Alguns dermatologistas também recomendam tonsilectomia para pacientes com psoríase e infecções estreptocócicas recorrentes de garganta, cujo benefício foi afirmado em estudos não-controlados.

Para avaliar a eficácia de tais condutas, fez-se revisão sistemática Cochrane¹³. Não se identificaram ensaios clínicos randomizados sobre tonsilectomia em psoríase. Apenas um estudo que avaliou antimicrobianos atendeu aos critérios de seleção. Nele, fez-se a comparação entre fenoximetilpenicilina ou eritromicina orais para tratamento padrão de 20 pacientes com psoríase gutata e comprovação de colonização estreptocócica. Durante o período da terapia, não ocorreu melhora em nenhum paciente. Após, rifampicina ou placebo foram adicionados, sem que houvesse qualquer mudança nos resultados.

Eritrasma

Eritrasma é erupção cutânea que compromete mais comumente os espaços interdigitais dos pés, sendo causada por *Corynebacterium minutissimum*. Também pode ser encontrada em dobras axilares, inframamárias, interglúteas e crurais, mais comumente em indivíduos com diabetes melito. A infecção bacteriana pode ser concomitante com a causada por dermatófitos ou *Candida albicans*. Eritromicina, tetraciclina e clindamicina têm sido prescritas para essa condição, bem como ácido fusídico ou sabonetes anti-sépticos. Limitados

estudos de eficácia demonstraram taxas de cura de 100% com uso de eritromicina sistêmica. A pomada de Whitfield mostrou igual eficácia que eritromicina sistêmica. Em áreas interdigitais foi comparável a ácido fusídico a 2%¹⁴.

Profilaxia com antimicrobianos em dermatologia

Antimicrobianos tópicos têm sido propostos para prevenir infecções pós-operatórias de cirurgias limpas, infecções em grandes queimaduras e infecções relacionadas à instalação de cateter. No entanto, não há suficiente evidência de boa qualidade metodológica que fundamente tais usos. Algumas revisões Cochrane foram encontradas a esse respeito. Quanto ao uso profilático de antimicrobianos para reduzir a recorrência de infecções de pele e tecidos moles de repetição, não se acharam evidências que suportassem tal abordagem.

Em revisão Cochrane,¹⁵ o uso pré-operatório de anti-sépticos, com a finalidade de reduzir o risco de infecções da ferida operatória após cirurgias limpas, foi avaliado a partir de seis ensaios clínicos randomizados que por sua heterogeneidade

não puderam ser analisados em conjunto. Em um estudo, a taxa de infecção reduziu-se significativamente quando a pele foi preparada com clorexidina em comparação com solução iodada. Em quatro estudos não se evidenciou benefício com iodóforos. Mais estudos são necessários para mais bem avaliar tal contexto.

Em outra revisão Cochrane¹⁶ de seis ensaios clínicos randomizados e em paralelo, a redução de taxas de infecção urinária após pelo menos 24 horas da inserção de cateter vesical foi avaliada. Em um estudo, a quimioprofilaxia diminuiu a infecção urinária sintomática (RR= 0,20; IC95%: 0,06 – 0,66). Em outros 5 estudos, bacteriúria, piúria e isolados de Gram negativos na urina foram menos comuns nos pacientes cirúrgicos e com drenagem de bexiga que receberam profilaxia. As taxas de bacteriúria foram 5 vezes menores em pacientes submetidos a cirurgias urológicas em comparação a pacientes não-cirúrgicos. Os autores consideram haver fraca evidência de benefício de antimicrobianos profiláticos em relação a antimicrobianos dados quando há indicação clínica, após cirurgia e drenagem vesical. Também há limitada evidência de que antimicrobianos profiláticos reduzam a bacteriúria em pacientes não-cirúrgicos.

Conclusões

- Antimicrobianos tópicos mostram eficácia similar à dos antimicrobianos sistêmicos no tratamento de infecções dermatológicas comuns de leve a moderada intensidade.
- Antimicrobianos tópicos apresentam menor risco de potenciais efeitos adversos em comparação a antimicrobianos sistêmicos.
- Antimicrobianos tópicos não são isentos do risco de desenvolvimento de resistência microbiana, sendo sua eficácia afetada por ele.
- Antimicrobianos tópicos têm comparável eficácia à dos anti-sépticos em algumas das infecções bacterianas de pele.
- Há insuficiente evidência que fundamente o benefício clínico do uso profilático de antimicrobianos na prevenção de infecções cutâneas.
- Apesar de propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas favoráveis, desestimula-se o uso continuado e não-razional de antimicrobianos tópicos pelo potencial de desenvolvimento de resistência microbiana e pelo desperdício de recursos públicos.

Referências Bibliográficas

1. O'donnell JA, Tunkel AR. Topical Antibacterials. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6 ed. New York: Churchill Livingstone; 2005: 478- 487.
2. Purdy S, DeBerker D. Acne vulgaris. *BMJ Clinical Evidence*. London: BMJ Publishing Group; 2007. [Web publication date: 01 Feb 2007 (based on June 2006 search)] Acesso: 20 de fevereiro de 2007.
3. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005; 153 (2): 395-403.
4. Garner SE, Eady EA, Popescu C, Newton J, Li Wan Po A. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
5. Schlienger RG, Bircher AJ, Meier CR. Minocycline-induced lupus. A systematic review. *Dermatology* 2000; 200:223-231.
6. Lawrenson RA, Seaman HE, Sundstrom A, et al. Liver damage associated with minocycline use in acne: a systematic review of the published literature and pharmacovigilance data. *Drug Saf* 2000; 23: 333-349.
7. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004; 292 (2): 726-735.
8. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, Cunliffe WJ, Po AL, O'Neill C, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 2188-2195.
9. van Zuuren EJ, Graber MA, Hollis S, Chaudhry M, Gupta AK, Gover M. Interventions for rosacea (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
10. Koning S, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LWA, Morris A, Butler CC, van der Wouden JC. Interventions for impetigo (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
11. Kuniyuki S, Nakano K, Maekawa N, Suzuki S. Topical antibiotic treatment of impetigo with tetracycline. *J Dermatol* 2005; 32(10): 788-792.
12. Morris AD. Cellulitis and erysipelas. *BMJ Clinical Evidence*. London: BMJ Publishing Group; 2007. [Web publication date: 01 Feb 2007 (based on May 2006 search)] Acesso: 20 de fevereiro de 2007.
13. Owen CM, Chalmers RJG, O'Sullivan T, Griffiths CEM. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
14. Holdiness MR. Management of cutaneous erythrasma. *Drugs* 2002; 62(8):1131-1141.
15. Edwards PS, Lipp A, Holmes A. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
16. Niël-Weise BS, van den Broek PJ. Antibiotic policies for short-term catheter bladder drainage in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.

Vol. 4, Nº 1 - Evidências sobre uso de antibacterianos nas infecções respiratórias altas

© Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2006. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: OPAS/OMS, SEN lote 19
Brasília – DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>
E-mail: webmaster.hse@bra-ops-oms.org

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados é uma publicação da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

Representantes institucionais:

James Fitzgerald: Coordenador da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologia. OPAS/OMS.
Manoel Roberto da Cruz Santos: Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde.

Coordenação da publicação:

Orenzio Soler (OPAS/OMS). **Texto e pesquisa:** Lenita Wannmacher (UPF-RS/Membro Efetivo do Comitê de Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS). **Revisão de Texto:** Adriana Maria Parreiras Marques (OPAS/OMS). **Consultor de Comunicação:** Carlos Wilson de Andrade Filho (OPAS/OMS). **Normalização:** Centro de Documentação – CEDOC (OPAS/OMS). **Conselho Editorial:** Adriana Mitsue Ivama (ANVISA); Cláudia Garcia Serpa Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ); Fabíola Sulpino Vieira (DAF/SCTIE/MS); Rogério Hoefler (CEBRIM). **Layout e Diagramação:** Grifo Design Ltda.

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.



Organização Pan-Americana da Saúde

Faculdade Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde

Ministério da Saúde ISSN 1810-0791