37 ANTIBIÓTICOS EM PNEUMOLOGIA

Dra. Maria Inês Bueno de André Valery
Médica Assistente do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório do HSPE-SP

Introdução

Os antibióticos estão entre as drogas mais prescritas pelos pneumologistas, portanto o seu conhecimento é fundamental para a prática da especialidade. A escolha adequada da droga no tratamento das infecções respiratórias é um dos fatores determinantes da evolução [1].

Os efeitos terapêuticos dos antibióticos dependem da concentração versus o tempo no local da infecção [1]. Inicialmente a droga parte do sangue para os tecidos através da difusão passiva por gradiente de concentração. A concentração depende do fluxo sangüíneo, da superfície vascular, dos níveis séricos do medicamento, da ligação das drogas as proteínas plasmáticas e da presença de poros capilares [1]. A evolução do tratamento é resultado da interação contínua [1] da patogenicidade da bactéria, do padrão de sensibilidade e tipo de crescimento [1]; do hospedeiro, da integridade do seu sistema de defesa e da presença de patologias de base [1]; do antibiótico com seus parâmetros farmacocinéticos e distribuição extravascular no local da infecção [2].

Antes de iniciarmos com as drogas, devemos conhecer o padrão de sensibilidade das bactérias em nosso meio. Vários levantamentos já foram realizados e apesar dos resultados serem conflitantes, fornecem dados que nos auxiliam na escolha.Consulte as referências[3,4,5].

Penicilina

As penicilinas foram os primeiros antibióticos em uso na prática médica. Atuam através da inibição da formação da parede celular, interferindo na síntese do peptideoglicam. As enzimas alvos chamadas proteínas – ligação – penicilina (PBP) são o local de ação dessas drogas.

Apesar da mudança de sensibilidade das bactérias a penicilina, ela ainda permanece como droga eficaz para infecções produzidas por *S. pneumoniae*, *Streptococcus* grupo A, B, C, e G, e para vários grupos de anaeróbios, inclusive *Actinomyces sp.*. [6]

Possui várias opções:

Penicilina V (via oral)	500 mg	(4–6 x ao dia)
Procaína (IM)	300 –1200mg	ao dia (em 2x)
Cristalina (EV)	12 a 24 milhões	ao dia (em 6x)

Oxacilina

A oxacilina é uma penicilina semi sintética resistente a ação das penicilinases (β lactamases produzidas pelo *S. aureus*), indicada para tratamentos de pneumonias estafilocócicas.

A oxacilina deve ser usada apenas por via parenteral, já que por via oral, a absorção é inadequada.

Dose: máxima diária 12 g / d (4 x ao dia)

Penicilinas de espectro expandido

Várias drogas foram desenvolvidas a partir da estrutura da penicilina, visando maior espectro de ação e melhorias das propriedades farmacológicas.

Aminopenicilinas:
Ampicilina e Amoxicilina

Originalmente ativas para bactérias gram positivas (exceção *S. aureus*) e para algumas bactérias gram negativas como *E. coli, H. influenzae*.

A ampicilina possui boa atividade sobre o enterococo.

A ampicilina e a amoxicilina são disponíveis para uso oral, com melhor absorção e facilidade posológica atingida pela amoxicilina, que apresenta melhor concentração em tecido pulmonar.

Doses:

Ampicilina:	1 a 4 g/d	(VO)	4 x ao dia
	4 a 12 g/d	(EV)	4 x ao dia
Amoxicilina:	1,5 a 3 g/d	(VO)	3 x ao dia

Indicadas no tratamento das infecções do trato respiratório superior e inferior adquiridas na comunidade produzida por germes sensíveis, sinusites, otite média agudas e na exacerbação do DPOC leve. [6]

Carboxipenicilina: carbenicilina e ticarcilina

As carboxipenicilina foram desenvolvidas a partir da ampicilina, ampliando seu espectro de ação.

A carbenicilina e a ticarcilina têm espectro de ação maior sobre bactérias gram negativas como *Pseudomonas,* Enterobactérias, *Morganella, Proteus* e *Providencia sp.*, sendo mais estável a ação das β lactamases. A ticarcilina é mais potente sobre *Ps. aeruginosa* do que a carbenicilina. Ambas as drogas são disponíveis apenas para uso parenteral e são de eliminação renal.

O uso da carbenicilina foi abandonado pelo alto teor de Na que contém e por alterações plaquetárias associadas ao seu uso [6].

Doses:

Carbenicilina	400 – 600 mg / kg ao dia
Ticarcilina	200 – 300 mg / kg ao dia

Indicação clínica:

No tratamento de infecções respiratórias produzidas por germes sensíveis, no tratamento empírico da pneumonia nosocomial. O uso da ticarcilina é feito em associação a um aminoglicosídeo, aproveitando a atividade bactericida sinérgica dessas drogas contra bactérias gram negativas, prevenindo o desenvolvimento de resistência. As carboxipenicilinas não devem ser administradas simultaneamente na mesma via de acesso aos aminoglicosídeos por inativarem as drogas durante a infusão [6].

Ureidopenicilinas:
mezlocilina, azlocilina e piperacilina

Sintetizadas a partir das aminopenicilinas, apresentam maior espectro de ação e melhores propriedades farmacocinéticas em relação as carboxipenicilinas. As ureidopenicilinas penetram rapidamente pela membrana celular bacteriana e tem grande afinidade pelas PBP. [6]

Propriedades farmacológicas

As ureidopenicilinas não são adequadamente absorvidas por via oral, possuem vida média curta e são eliminadas por filtração glomerular e secreção tubular. Na insuficiência renal as correções das doses utilizadas são pequenas, pois a excreção biliar aumenta e em parte corrige essa deficiência [6]

Espectro

As ureidopenicilinas são: a mezlocilina, azlocilina e a piperacilina. Possuem menor ação sobre bactérias gram positivas se comparadas a penicilina ou ampicilina. Atuam sobre bacilos gram negativos, *Enterobacteriaceae* (mezlocilina = piperacilina > azlocilina) e *Ps. aeruginosa* (piperacilina > azlocilina > mezlocilina). O *Acinetobacter sp.* e as Pseudomonas não-aeruginosas podem ser sensíveis, com ação semelhante as carboxipenicilinas.

As ureidopenicilinas atuam sobre a maioria dos anaeróbios. Apesar da excelente ação, não possuem estabilidade a ação de grandes quantidades de β lactamases e de β lactamases de espectro extendido.

Indicações clínicas

Indicadas no tratamento da pneumonia nosocomial produzida por germe sensível ou no tratamento empírico da pneumonia nosocomial geralmente associado a um aminoglicosídeo.

Doses: 2 a 4 g (EV) 4 a 6 horas
dose máxima: 24 g / d

As ureidopenicilinas não devem ser administradas concomitantemente aos aminoglicosídeos na mesma via de acesso por risco de inativação das drogas.

β lactâmicos associados a inibidores de β lactamases

A resistência das bactérias aos β lactâmicos é a principal limitação ao uso dessas drogas. A combinação desses antibióticos com inibidores de β lactamases objetivam inativar essas enzimas, protegendo o antibiótico principal da hidrólise, potencializando e ampliando seu espectro de atividade.

Atualmente, há três inibidores de β lactamases em uso: ac. clavulânico, sulbactam e o tazobactam. Todos são antibióticos β lactâmicos que possuem fraca atividade antibacteriana intrínseca e são capazes de inibirem irreversivelmente as β lactamases.

O ac. clavulânico, é um potente inibidor das β lactamases Richmond Sykes classe II, das β lactamases do *S. aureus* e de vários anaeróbios. Não possui ação contra cefalosporinases cromossômicas induzidas produzidas por cepas de enterobactérias e Pseudomonas.

Demonstra sinergismo com vários β lactâmicos. Atualmente estão em uso as associações:

Ac. clavulânico e ticarcilina

Ac. clavulânico e amoxicilina

Ac. clavulânico + ticarcilina

A associação melhora a ação da ticarcilina sobre *Staphilococcus* produtor de β lactamase. O restante do espectro mantém-se inalterado.

Ac. clavulânico + amoxicilina

A associação expande o espectro da amoxicilina para *S. aureus* produtores de β lactamases, *H. influenzae* com ou sem β lactamases, *M. catarrhalis*, bacteróides, *E. coli*, *Klebsiella* e outras enterobactérias. [8, 9]

Dose: 250 – 500mg de amoxicilina + 125 mg de ac. clavulânico a cada 8 horas.

Os efeitos colaterais gastrointestinais são mais freqüentes nesta associação (10%). [9]

Indicações clínicas

Indicadas no tratamento das infecções do trato respiratório superior e inferior adquiridas na comunidade, sinusite e otite média aguda, na exacerbação do DPOC, nas pneumonias aspirativas e abscesso pulmonar.

A associação amoxicilina + ac. clavulânico com dosagem 875mg + 125mg para utilização 12 / 12 horas, propicia maior comodidade para o paciente, diminui a incidência de diarréia, efeito colateral comum a essa associação. Deve-se fazer a ressalva que a ação bactericida dos β lactâmicos está diretamente associada ao nível sérico da droga e ao tempo que o mesmo permanece acima do MIC, quanto maior o tempo maior será a ação bactericida, períodos menores facilitam o desenvolvimento da resistência e aumentam o risco de falência terapêutica principalmente em infecções severas. [8, 9]

Sulbactam

As β lactamases inibidas são semelhantes ao ac. clavulânico. Atualmente estão em uso as associações sulbactam e ampicilina, sulbactam e cefoperazona.

Ampicilina + sulbactam

Amplia a ação da ampicilina sobre *S. aureus* produtor de β lactamases, *H. influenzae*, *M catarrhalis*, *E coli*, *Proteus*, *Providencia*, *Klebsiella* e anaeróbios.

Os componentes são combinados na proporção fixa 2 : 1.

Dose usual: 1,5 a 3g cada 6 h

(1 a 2g de ampicilina)

As indicações clínicas são as mesmas da associação amoxicilina + ac. clavulânico.

Tazobactam

O tazobactam, diferentemente dos outros inibidores de β lactamases possui discreta ação antibacteriana. É um potente inibidor de β lactamases do grupo 2 (classificação Bush) que incluem enzimas mediadas por plasmídeos e algumas cromossomicamente induzidas.

Piperacilina + tazobactam

A associação piperacilina + tazobactam tem o maior espectro de ação e a maior potência dentre todas as associações de β lactâmicos e inibidores de β lactamases.

O tazobactam não altera as propriedades farmacológicas da piperacilina, é eliminado por via renal, necessitando de ajuste da dose na uremia. [7]

Espectro

A associação piperacilinatazobactam tem atividade semelhante ao imipenem, atua sobre *S. aureus* meticilina sensível, estreptococos, sobre bactérias gram negativas produtoras de β lactamases, *Enterobacteriaceae*, *H. influenza* e *M. catarrhalis*. A atividade sobre *Ps. aeruginosa* não é alterada. Melhor ação sobre *A. calcoaceticus*. Atua sobre todos os anaeróbios gram positivos e gram negativos.

A piperacilina + tazobactam são utilizadas em relação fixa de 8:1.

Dose: 2.25 a 4,5 g cada 8 horas

Indicações clínicas

Pneumonia grave de comunidade, na suspeita da presença da *Ps. aeruginosa*, na pneumonia nosocomial usada em associação a um aminoglicosídeo [7].

Cefalosporinas

As cefalosporinas são antibióticos bactericidas que atuam através da ligação e da inibição de proteínas específicas localizadas sobre a superfície interna da membrana celular bacteriana.

Há inúmeros medicamentos neste grupo em uso ou em desenvolvimento. As cefalosporinas são divididas em gerações conforme seu espectro de ação.

Cefalosporinas de 1ª geração

As cefalosporinas de 1ª geração têm o espectro de ação em cocos gram positivos, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Streptococcus sp*. Não atuam sobre enterococo. Atuam em alguns gram negativos como *E. coli*, *Klebsiella* e alguns *Proteus*.

A utilização das cefalosporinas de 1ª geração em infecções respiratórias restringe-se a pneumonia estafilocócica adquirida na comunidade e como opção ao tratamento das infecções pneumocócicas, porém com menor ação e maior custo em relação a penicilina e derivados.

As cefalosporinas de 1ª geração mais utilizadas são:

Cefalotina		
uso endovenoso	dose: 2 a 12 g	4 x ao dia
Cefalexina		
uso oral	dose: 2 a 4 g	4 x ao dia
Cefadroxil		
uso oral	dose: 1 a 2 g	2 x ao dia

Cefalosporinas de 2ª geração

Houve melhora acentuada do espectro das drogas pertencentes a esse grupo. As cefalosporinas de 2ª geração além de atuarem sobre os *Streptococcus sp.* e *Staphylococcus aureus* sensíveis a meticilina atuam sobre *H. influenzae* sendo indicadas no tratamento de infecções do trato respiratório superior e inferior adquiridas na comunidade, tratamento de sinusite e otite média aguda e no tratamento da exacerbação do DPOC. As infecções por *S. aureus* sensíveis a meticilina têm excelente resposta com essas drogas.

As principais drogas deste grupo são cefaclor, cefuroxima, cefprozil e a cefoxitina. A maioria possui boa absorção pelo trato gastrointestinal e são de eliminação renal. [10, 11]. Ver Tabela 1

Cefalosporinas de 3ª geração

As alterações estruturais que deram origem a esse tipo de droga, ampliam seu espectro de ação sobre as bactérias gram negativas, porém são menos ativas para as gram positivas. As cefalosporinas de 3ª geração são indicadas no tratamento empírico de infecções graves adquiridas no ambiente hospitalar associadas a aminoglicosídeos e nas pneumonias graves adquiridas na comunidade em associação a um derivado macrolídeo, no tratamento da exacerbação do DPOC grave e no controle das infecções na fibrose cística.

As cefalosporinas de 3ª geração de uso parenteral mais freqüentemente utilizadas estão resumidas na tabela 2. [12]

Uso parenteral

As cefalosporinas de 3ª geração para uso oral

Tabela 1

Droga	Bactéria	Dose
Cefaclor	*Streptococcus sp.* *S. aureus* *H. influenzae*	250 – 500 mg 3 x ao dia V O
Cefuroxima (axetil) mais resistente a ação das β lactamases	melhor ação *S. aureus* Streptococcus sp. *H. influenzae* *M. catarrhalis*	250 – 500 mg 12 / 12 hs disponível V O e E.V
Cefprozil	*S. aureus* *Streptococcus sp.* *M. catarrhalis*	250 – 500 mg 12/12 hs - V O

representadas neste capítulo são o pivoxil o cefetamet, o proxetil cefpodoxima e a cefixime. As drogas possuem de boa a regular absorção oral e de eliminação renal.

Apresentam como característica um amplo espectro de ação bacteriana atuando sobre *H.influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae*. Não atuam sobre *Ps. aeruginosa* e apenas o cefpodoxime atua sobre o *S. aureus* sensível a meticilina.

Essas drogas podem ser indicadas no tratamento de infecções respiratórias graves, na terapêutica seqüencial as cefalosporinas de 3ª geração de uso parenteral e na exacerbação do DPOC grave. [13, 14]

As dosagens utilizadas são:

cefetamet	500 mg a 1 g	12 / 12 hs
cefpodoxime	100 a 200 mg	12 / 12 hs
cefixime	200 a 400 mg	12 / 12 a 24 hs

Cefalosporinas de 4ª geração

As cefalosporinas de 4ª geração apresentam um novo avanço terapêutico com um amplo espectro de atividade. Como as cefalosporinas de 3ª geração, atuam sobre as bactérias gram negativas, inclusive *Ps. aeruginosa* e diferentemente destas atuam sobre as bactérias gram positivas. Possuem ação parcial sobre os anaeróbios (cocos gram positivos, clostridium,

Tabela 2

Droga	Ação	Propriedades farmacológicas	Dose
Cefotaxima	Bacilos gram negativos Não atua *Ps. aeruginosa*	excreção renal necessita de ajuste na Insuficiência renal	2 a 12 g / d 4 x ao dia
Ceftriaxona	Bacilos gram negativos Não atua *Ps. aeruginosa*	meia vida longa metabolização parcial hepática não necessita de ajuste de dose	1 a 4 g / d 1 a 2 x ao dia
Cefoperazona	Não atua bac gram negativos atua *Ps. aeruginosa*	risco de hipoprotrombinemia não necessita de ajuste de dose	2 a 12 g / dia 2 a 4 x ao dia
Ceftazidima	mais ativa *Ps. aeruginosa* atua bacilos gram negativos	metabolização hepática excreção renal não necessita de ajuste de dose na insuficiência renal	0.5 – 2 g 2 a 3 x ao dia

fusobacterium). Apenas o enterococo e o *S. aureus* meticilina resistente são imunes as cefalosporinas de 4ª geração. As melhoras estruturais que deram origem as cefalosporinas de 4ª geração representadas pelo cefpirome e cefepime, tornaram as moléculas capazes de penetrar rapidamente para o interior da célula bacteriana. Possuem boa estabilidade a ação das β lactamases mediadas cromossomicamente e por plasmídeo.

As cefalosporinas de 4ª geração: cefpirome e cefepime são disponíveis para uso parenteral, são de excreção renal e necessitam ajuste na insuficiência renal. [15]

Cefpirome: 1 a 2 g 12 / 12 ou 8 / 8 hs
Cefepime: 1 a 2 g 12 / 12 ou 8 / 8 hs

O tratamento das infecções por *Ps. aeruginosa*, exige doses mais elevadas optando-se pelo intervalo de 8 / 8 horas.

A associação cefalosporina de 4ª geração é sinérgica com aminoglicosídeos

Indicação clínica

As cefalosporinas de 4ª geração são indicadas para o tratamento empírico das pneumonias graves nosocomiais, geralmente em associação com um derivado aminoglicosídeo, como opção terapêutica na exacerbação de fibrose cística. [16,17]

Carbapenem

Carbapenem é a classe de β lactâmicos bicíclicos com um núcleo carbapenêmico. Possui excelente atividade antimicrobiana. Atualmente estão em uso o imipenem e o meropenem.

Imipenem

O imipenem é derivado da tienamicina, isolada do fungo *Streptomyces cattleya*. A droga é quimicamente instável, necessitando ser usada em associação com a cilastatina. A cilastatina aumenta a excreção urinária do imipenem através da inibição da dehidropeptidase na célula renal, diminuindo sua toxicidade . A ligação preferencial do Imipenem é com PBP2.

O imipenem possui grande afinidade pelo local alvo, estabilidade frente as β lactamases e penetra rapidamente para o interior da bactéria. Seu espectro de ação compreende cocos gram positivos: *Streptococcus* grupo A e B, *S. pneumoniae* (inclusive pen. resistente), *S. aureus* sensível a meticilina. O *S. coagulasse* negativo sensível a meticilina e o *E. faecalis* são sensíveis porém com MIC elevado. O *S. aureus* meticilina resistente e *E. faecium* são resistentes ao imipenem. As bactérias gram negativas são sensíveis inclusive a *Ps. aeruginosa*. A *Ps. cepacia* e *X. maltophilia* são resistentes ao Imipenem. A ação sobre anaeróbios é excelente semelhante ao metronidazol e cloranfenicol. [19]

Dose: 2 a 4 g / dia - 6 / 6 hs

A resistência bacteriana ao imipenem é secundária a ação das β lactamases cromossômicas induzidas, por alteração na membrana celular com mudanças no poro.

Meropenem

O meropenem, outro derivado carbopenêmico, possui amplo espectro de ação sobre bacilos gram negativos, sendo discretamente superior ao imipenem. Sua ação sobre as bactérias gram positivas é discretamente inferior e sobre os anaeróbios é igual.

Dose: 1,5 a 3,0 g /dia - 8 / 8 hs.

Há resistência cruzada entre as drogas. A associação com aminoglicosídeo é sinérgica para bacilos gram negativos. [18]

O uso dos derivados carbapenêmicos está restrito as pneumonias nosocomiais graves. A indicação de sua utilização deve ser parcimoniosa pela grande capacidade de indução de β lactamases que essas drogas possuem.

Monobactam

Os monobactam diferem de outros β lactâmicos porque possuem um núcleo monocíclico. O principal representante é o aztreonam. [19]

A estrutura do aztreonam possui alta afinidade pelas PBP de bactérias gram negativas, não é absorvido por via oral sendo utilizado apenas por via parenteral. A excreção é renal, necessita de ajuste de dose na uremia e possui menor imunogenicidade que os demais. [19,21]

Espectro

Atua em bactérias gram negativas com espectro

semelhante aos aminoglicosídeos. Não atua em bactérias gram positivas e anaeróbios. Possui boa ação para *Enterobacteriaceae, H. influenzae* e *M. catarrhalis*.

Nos períodos iniciais de sua utilização apresentava boa ação sobre *Ps. aeruginosa*. Atualmente pelo desenvolvimento de resistência, praticamente não a possui. Não atua em *Acinetobacter sp., X. maltophilia* e *Ps. Cepacea*. [19,21]

Indicações clínicas

O aztreonam tem as mesmas indicações que os aminoglicosídeos, nas infecções pulmonares produzidas por bactérias gram negativas, no tratamento empírico ou etiologicamente comprovado associado a penicilina, eritromicina, clindamicina ou derivado quinolônico. A vantagem da utilização do aztreonam é sua menor toxicidade, sendo uma boa opção em idosos e em pacientes com insuficiência renal, porém com custo mais elevado. [19,21]

Dose: 1 a 2 g 6 /6 a 8 / 8 hs

Efeitos colaterais

Os β lactâmicos são drogas seguras que cursam com baixos índices de efeitos adversos, raramente levando a necessidade de suspensão da droga.

Os efeitos colaterais dos β lactâmicos foram sintetizados na lista abaixo, citando a droga que mais freqüentemente o produz.

alterações locais:	flebite, dor no local da infusão
reação alérgica:	quadros dermatológicos, fe bre induzida por droga, anafilaxia, angioedema hipersensibilidade cruzada entre as cefalosporinas e pe nicilinas é descrita entre 1 a 5% dos pacientes
alterações hematológicas:	anemia (penicilina), neutropenia (penicilina, oxacilina) granulocitopenia (oxacilina) disfunção plaquetária (carbenicilina, ticarcilina) complicação hemorrágica (cefoperazona, cefepime)
alterações gastrointestinais:	náuseas, vômitos (amoxicilina + ácido clavulânico, cefuroxima, cefpodoxime) diarréia (penicilina, ampicilina, cefoperazona, cefuroxima, cefpodoxime, amoxicilina + ac. clavulânico, ampicilina, cefuroxima) colite pseudomembranosa (ampicilina, cefuroxima, cefpodoxime) elevação transaminases (cefalosporinas, aztreonam)
alterações renais:	nefrite intersticial (meticilina)
alterações hidroeletrolíticas:	hipopotassemia, sobrecarga de Na (carbenicilina, ticarcilina) hiperpotassemia (pen G cristalina) síndrome dissulfiram-símile (cefoperazona)
alterações neurológicas:	convulsões (imipenem, meropenem, pen G cristalina)

Super infecção (cefalosporinas 3ª geração, 4ª geração, imipenem, meropenem, piperacilina + tazobactam)

As reações alérgicas descritas com o uso de β lactâmicos são: exantemas, anafilaxia grave, Steven-Johnson, dermatite esfoliativa, etc. As mais importantes reações são as mediadas por IgE por serem imediatas e potencialmente fatais. [20]

A incidência de reações anafiláticas é de 0,004% - 0,015% dos tratamentos com penicilina e a taxa de mortalidade de 1:50.000 a 1: 100.000. A presença de reação alérgica mediadas por IgE e as reações cutâneas graves são contra-indicação ao uso dos β lactâmicos. Há reação de hipersensibilidade cruzada descrita entre o imipenem e penicilinas e cefalosporinas, não havendo entre estes e o aztreonam. [20]

Macrolídeos

Os macrolídeos são antibióticos potentes, indicados principalmente para o tratamento de infecções das vias aéreas superiores e inferiores adquiridas na comunidade. A primeira droga deste grupo a ser utilizada foi a eritromicina. A vida média é curta e a incidência de efeitos colaterais gastrointestinais restringi-

ram sua utilização.

Caracteristicamente atingem boas concentrações no interior de leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e linfócitos. Novas drogas foram desenvolvidas a partir de mudanças estruturais da eritromicina visando melhor ação, espectro e menores efeitos colaterais.

Mecanismo de ação

Os macrolídeos atuam através da inibição da síntese proteica pela ligação a subunidade 50s do ribossomo, impedindo as reações de transpeptidação e translocação. [26]

Indicações clínicas:

Os macrolídeos estão indicados no tratamento das infecções do trato respiratório superior e inferior, como opção aos alérgicos à penicilina, nas infecções causadas por Legionela, Micoplasma, Clamídia, na sinusite e otite média aguda, na exacerbação do DPOC e para erradicar estado portador da *B. pertussis*. [26]

Eritromicina

Propriedades farmacológicas

A absorção da droga por via oral é irregular. A eritromicina é instável em meio ácido, decompondo-se em substâncias sem atividade antimicrobianas. A metabolização da droga é hepática e a eliminação ocorre ativamente na bile.

Sua dosagem não requer ajuste na presença de insuficiência renal. [26]

Efeitos colaterais

Os sintomas gastrointestinais são os efeitos colaterais mais comuns, caracterizados por: desconforto abdominal, náusea e vômito (30 %), diarréia (4 %). Hepatotoxicidade é rara (<1 %), principalmente com a forma de estolato de eritromicina. A alteração das enzimas hepáticas quando ocorre, desaparece após a suspensão da droga .A ototoxicidade é um efeito colateral dose dependente, comumente reversível com a suspensão da droga.

As reações de hipersensibilidade como erupções cutâneas, febre e eosinofilia são raras. Há interação com outras drogas como digoxina, alcalóides do ergot, carbamazepina, teofilina e warfarin. [26]

Espectro

Atua sobre bactérias gram positivas *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* e *S. aureus* meticilina sensível. Não atua sobre enterococo e *S. aureus* meticilina resistente. Atua sobre algumas bactérias gram negativas como *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e *Bordetella pertussis*. Atua em Legionela, Clamídia e Micoplasma. [24]

Claritromicina

Propriedades farmacológicas

Antibiótico semi sintético, apresenta boa absorção oral, meia vida prolongada que permite sua utilização 2 vezes ao dia, é estável em meio ácido, podendo ser ingerido com os alimentos. O principal metabólito da claritromicina é 14- hidroxiclaritromicina, que possui atividade antimicrobiana. A eliminação é por via urinária, pela bile e fezes. Na presença de insuficiência renal com depuração de creatinina ≤30 ml / min, há necessidade de ajuste da dose. [22, 24]

Espectro

A claritromicina é mais ativa do que a eritromicina para os seguintes patógenos: *Legionella sp.*, *M. catarrhalis*, Clamídia e Micoplasma. Atua sobre o *Micobacterium chelonae*, *M. chelonae abscessus*, *M. leprae*, *M. marinum*, complexo *M. avium* e *M. fortuitum*. [22, 24]

Indicações clínicas

Nas infecções das vias aéreas superiores e inferiores adquiridas na comunidade, nas associações com outras drogas em esquemas para tratamento de micobactérias sensíveis [27].

Doses: 250 – 500 mg - 12 / 12 hs

Efeitos colaterais

Os sintomas colaterais mais comuns são náuseas (3,8 %), diarréia (3,0 %), dores abdominais (1,9 %) e cefaléia (1,7 %). Raramente, pode ocorrer aumento dos níveis de transaminases e diminuição no número de eritrócitos.

A claritromicina e a eritromicina inibem o metabolismo da teofilina e da carbamazepina. Há interação com as drogas metabolizadas pela via do sistema do citocromo P 450 como: teofilina, carbamazepina, anticoagulante oral, digoxina, ciclosporina, terfenadina, astenizol, derivados do ergot e zidovudine. [22, 24, 25]

Azitromicina

A azitromicina é formada a partir da eritromicina.

Essa alteração estrutural que origina a azitromicina dá origem a uma nova classe de drogas chamadas de azalide [22, 23].

Propriedades farmacológicas

A azitromicina é um ácido estável, lipossolúvel, atinge níveis teciduais superiores aos níveis séricos. Apresenta boa absorção por via oral, porém sofre interferência com os alimentos e compostos que contenham Mg e Al. A meia vida terminal é maior que 40 horas. A principal via de eliminação é fecal [22].

Espectro

O espectro da azitromicina é semelhante a eritromicina, porém sua ação sobre as bactéria gram positivas é de 2 a 4 vezes menor. A potência sobre bactérias gram negativas é maior principalmente sobre o *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *Legionella*, Clamídia. A ação sobre o micoplasma é menor. [23]

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais são semelhantes: náuseas (2,6 %), diarréia (3,6 %), dor abdominal (2,5 %), elevação TGO / TGP (ALT / AST) (1,5 %) e cefaléia (1,3 %).

A azitromicina não interage com a teofilina, warfarin ou metilpredinisolona.

Roxitromicina

Propriedades farmacológicas

A roxitromicina apresenta boa absorção oral, porém sofre interferência com a administração conjunta de alimentos, diminuindo-a.

A roxitromicina possui vida média maior que a eritromicina, permitindo sua utilização a cada 12 horas. A principal via de eliminação é fecal, porém, necessita de correção da dose na presença de insuficiência renal.

Espectro

O espectro de ação é semelhante a eritromicina. A roxitromicina possui metade da atividade sobre bactérias gram positivas e é 2 a 4 vezes menos ativa sobre bactérias gram negativas como o *H. influenzae* e *M. catarrhalis* quando comparada a eritromicina. A potência sobre *Legionella* e clamídia é semelhante a eritromicina.

Efeitos colaterais

A roxitromicina apresenta os mesmos efeitos colaterais que a eritromicina porém, em menor intensidade.

Dose: 150 mg - 12 / 12 hs

Resistência microbiana

A resistência bacteriana a eritromicina é cruzada em relação aos demais derivados. Essa resistência pode ocorrer por alteração no local de ligação do antibiótico, pela ação de enzimas inativadoras (esterases) que degradam a droga e pelo mecanismo de efluxo ativo. A resistência pode ser cromossômica ou mediada por plasmídeos.

A claritromicina e a eritromicina inibem o metabolismo da teofilina e da carbamazepina. Há interação com as drogas metabolizadas pela via do sistema do citocromo P 450 como: teofilina, carbamazepina, anticoagulante oral, digoxina, ciclosporina, terfenadina, astenizol, derivados do ergot e zidovudine. [24]

Quinolonas

O ácido nalidixo descrito em 1962, foi o primeiro quinolônico a ser utilizado. Sua atividade bacteriana é pequena e o desenvolvimento de resistência é rápido, limitando a utilização. O núcleo do ácido nalidixo (núcleo naftiridone) é a base de inúmeros compostos desenvolvidos a partir de substituições no núcleo.

Mecanismo de ação

Atuam na girase do DNA envolvida na replicação, recombinação genética e reparo do material cromossômico.

As primeiras quinolonas de interesse em infecções respiratórias em uso até os nossos dias são a ciprofloxacina e a ofloxacina.[28, 30]

Ciprofloxacina e ofloxacina

Propriedades farmacológicas

A ciprofloxacina e a ofloxacina são absorvidas por via oral (ofloxacina>ciprofloxacina), sendo afetadas pela presença de antiácidos. A excreção é predominantemente renal na ofloxacina e hepática na ciprofloxacina. Há resistência cruzada entre as drogas. Ambas disponíveis para uso oral e parenteral.

Espectro de ação

A ciprofloxacina e a ofloxacina atuam em bactérias gram negativas incluindo *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, enterobactérias e *Ps. aeruginosa*. A

ciprofloxacina é a droga mais potente para bacilos gram negativos e principalmente para *Ps. aeruginosa*. Apesar de atuarem sobre bactérias gram positivas essa ação é marginal, havendo relatos de falência de tratamento durante a utilização. A ciprofloxacina e a ofloxacina não atuam sobre anaeróbios e apresentam excelente ação em patógenos intracelulares como *Legionella*, *Micoplasma*, *Clamydia* e *M. tuberculosis* [28, 29, 31].

Fluorquinolônicos

Novas modificações no núcleo naftiridone deram origem aos derivados fluorquinolônicos. Estes ampliaram sua ação sobre bactérias gram positivas.

Propriedades farmacológicas

Os fluorquinolônicos possuem boa absorção oral, eliminação renal e hepática ou somente hepática (grepafloxacina). A meia vida é prolongada permitindo a utilização a cada 24 horas. Todos os derivados têm a absorção oral diminuída na presença de antiácidos e preparados com cátion. Os antagonistas H2 e o omeprazol não interferem com a absorção.[28, 34]

Espectro de ação

A levofloxacina, a gatifloxacina e a gemifloxacina possuem melhor ação sobre o pneumococo. A moxafloxacina e a gemifloxacina têm melhor atuação sobre os anaeróbios responsáveis por infecções pleuropulmonares. [29, 30, 31, 32]

Efeitos adversos

Os efeitos adversos podem estar relacionados com a estrutura química das drogas, como: a fotossensibilidade detectada durante o uso da sparfloxacina. Os efeitos colaterais mais freqüentes são gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarréia e dor abdominal (1 a 4%). Alterações do sistema nervoso central: insônia, tonturas e cefaléia, ocorrem nas seguintes freqüências: levofloxacina (1 a 2%), sparfloxacina (2%), ciprofloxacina e grepafloxacina (6 a 9 %). Alterações transitórias de enzimas hepáticas e icterícia podem ocorrer. Manifestações cardíacas: arritmias e prolongamento do intervalo Qt são mais comum com a sparfloxacina. Artralgias, aumento de volume das articulações, tendinite e ruptura de tendão são raras. A grepafloxacina e a ciprofloxacina apresentam interação com a teofilina e o warfarim. Várias drogas tiveram sua utilização suspensa após comprovação de efeitos adversos graves: a temafloxacina por anemia hemolítica autoimune, a trovafloxacina por hepatite fulminante, a clinafloxacina e a sparfloxacina por fototoxicidade e arritmias. [32]

Indicações clínicas

A ofloxacina e a ciprofloxacina são indicadas para o tratamento empírico da pneumonia adquirida no hospital, com melhor ação da ciprofloxacina, geralmente em associação a um aminoglicosídeo, no tratamento da exacerbação do DPOC grave e fibrose cística e no tratamento de infecções graves pulmonares produzidas por germes sensíveis. [28, 30]

As drogas mais recentes gatifloxacina, levofloxacina e moxafloxacina são indicadas para o tratamento empírico das infecções das vias aéreas inferiores adquiridas na comunidade, no tratamento da sinusite e otite média aguda, nas infecções produzidas por micoplasma, clamídia e legionela, na exacerbação do DPOC e da bronquiectasia. [28, 29, 30, 31, 34]

A moxifloxacina e a gemifloxacina têm possíveis utilizações nas infecções pleuropulmonares produzidas por anaeróbios, aguardando melhores estudos. [33]

A ciprofloxacina, a ofloxacina e provavelmente a moxifloxacina compõem esquemas de múltiplas drogas para o tratamento da tuberculose multiresistente e de outras micobacterioses. [30]

Glicopeptídeos

Antibióticos com maior potência para bactérias gram positivos.

Há dois representantes atualmente em uso a vancomicina e a teicoplanina.

Mecanismos de ação

Atuam na inibição da síntese protéica da parede celular, bloqueando as reações de polimerase e transpeptidação dos peptideoglicam. [35]

Os glicopeptídeos atuam na segunda fase de formação da parede celular bacteriana, interferindo na síntese do RNA. As associações de glicopeptídeos e β lactâmicos são sinérgicas por atuarem em seqüências diferentes da síntese da parede celular.

A vancomicina possui pouca absorção oral, sua utilização é por via endovenosa. A via de excreção é renal, necessitando de ajuste da dosagem na presença de insuficiência. A droga é pouco removida pela diálise.[37]

Espectro

Atua sobre bactérias gram positivas, aeróbias e anaeróbias, inclusive *S. aureus* meticilina resistente, com atividade bactericida. Possui menor ação sobre o enterococo, sendo esta apenas bacteriostática.

Dose: 1g a cada 12 horas (função renal normal)

Efeitos colaterais

Prurido, alterações dermatológicas, tromboflebite, febre, nefrotoxicidade e ototoxicidade são os efeitos colaterais mais comumente descritos.A síndrome do homem vermelho descrita com a vancomicina está associada a infusão rápida da droga, secundária a liberação de histamina. O paciente apresenta eritema de tronco, prurido e ocasionalmente hipotensão.

Teicoplanina

Propriedades farmacológicas

Possui maior vida média, permitindo o uso a cada 24 horas. Necessita de ajuste na presença de insuficiência renal. [37]

Espectro

Seu espectro de ação é semelhante a vancomicina não atuando em *Staphylococcus haemolyticus*. A teicoplanina possui maior ação sobre o enterococo quando comparada a vancomicina. [36]

Dose: 3 a 6 mg /kg. (400 m g/ d) uso intramuscular ou endovenoso, dose única diária.

Indicações clínicas

Nas infecções produzidas pelo *S. aureus* meticilina resistente e *S. coagulase* positivo e negativo. A indicação terapêutica no paciente alérgico aos β lactâmicos no tratamento de infecções graves produzidas por germes sensíveis. [35, 36]

Efeitos colaterais

A teicoplanina apresenta os mesmos efeitos colaterais que a vancomicina, porém em menor freqüência, principalmente a nefrotoxicidade. A Síndrome do homem vermelho é rara. [35]

Resistência bacteriana

A resistência bacteriana aos derivados glicopeptídeos tem aumentado nos últimos anos, principalmente a resistência do enterococo a vancomicina. Além do agravamento do prognóstico do paciente com infecção por este germe, há a possibilidade da disseminação deste mecanismo para outras espécies como *S. aureus* meticilina resistente. A resistência aos glicopeptídeos ocorre por alteração na formação dos peptideoglicam sintetizados por outra via. Essa modificação ocorre por aquisição de transposons. [38]

Aminoglicosídeos

Mecanismo de ação

Atuam através da ligação irreversível com a unidade 30s do ribossomo, interrompendo a síntese protéica.

A passagem da droga para o interior da célula é dependente de oxigênio e de energia, portanto, a droga não atua em condições de anaerobiose. A penetração dos aminoglicosídeos para o interior da célula é facilitada pela ação dos antibióticos que inibem a síntese da parede celular (sinergismo com β lactâmicos e glicopeptídeos). [39]

Propriedades farmacológicas

A absorção oral dos aminoglicosídeos é reduzida, a excreção é por filtração glomerular sendo todas as drogas dialisáveis e disponíveis para uso parenteral.

Espectro

Os aminoglicosídeos têm ação sobre bacilos gram negativos. A amicacina atua sobre a *Ps. aeruginosa*. A kanamicina, a estreptomicina e a amicacina atuam sobre *M. tuberculosis*. [40]

Indicação clínica

Os aminoglicosídeos estão indicados no tratamento de infecções pulmonares causadas por bacilos gram negativos associados com outra droga como os β lactâmicos ou derivados quinolônicos. A estreptomicina é utilizada no tratamento da tuberculose pulmonar e a amicacina participando de esquemas de tratamento da tuberculose multiresistente. [40]

A doses e indicações estão individualizadas no quadro1, na próxima página:

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais são freqüentes com o uso dos aminoglicosídeos, principalmente a toxicidade vestibular (SM>G>T) e a toxicidade auditiva (AM, K). Os efeitos colaterais são mais comuns em idosos e associados aos altos níveis séricos das drogas. O bloqueio neuromuscular e as reações dermatológicas são raras. [41]

Resistência

A resistência bacteriana é cromossômica através de enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos, po-

Quadro1

Droga	Dose	Efeito colateral	Indicações
Estreptomicina	15,0 mg / kg / dia	alteração vestibular alteração renal	Tuberculose pulmonar
Gentamicina	3,0-5,0 mg / kg / dia	alteração vestibular alteração renal	Infecções enterobat sensíveis Ação *Acinetobacter*
Tobramicina	3,0-5,0 mg / kg / dia	alteração vestibular alteração renal	Infecções enterobat sensíveis Ação *Acinetobacte*r
Amicacina	15,0 mg / Kg / dia	alteração vestibular alteração renal	Infecções enterobat sensíveis Ação *Ps. aeruginosa*
Netilmicina	3,0-5,0 mg / kg / dia	alteração vestibular alteração renal	Infecções enterobat sensíveis Negativa *Ps. aeruginosa*

dendo ser mediada por plasmídeo. [41] Na *Pseudomonas sp*. a resistência ocorre também por alteração da permeabilidade da membrana a droga. [41]

A administração do aminoglicosídeo em uma única vez, produz maiores concentrações da droga na secreção brônquica e no fluído alveolar do que a atingida em múltiplas dosagens.

Os aminoglicosídeos são capazes de suprimir o crescimento bacteriano por um período prolongado após a queda do nível sérico (fenômeno é denominado Efeito pós antibiótico).

A toxicidade renal e auditiva está associada a níveis séricos persistentemente elevados, com passagem de concentrações significativas da droga para o interior desses sistemas.

O mecanismo de transporte dos aminoglicosídeos para o sistema vestibular é saturável. Concentrações séricas elevadas que ocorrem com o uso de múltiplas doses aumentam a concentração da droga no sistema vestibular propiciando o aparecimento dos efeitos colaterais. O uso de dose única mantém o efeito supressor bacteriano e menor toxicidade. [40, 41]

Streptogramíneas

As streptogramíneas são um grupo de drogas relacionadas as lincomisinas e macrolídeos.

Quinupristin/dalfopristin

A associação quinupristin (streptogramínea B) mais dalfopristin (streptogramínea A), na proporção 30:70, é um antibiótico ativo para bactérias gram positivas.

Mecanismo de Ação

Atua através da inibição da síntese protéica bacteriana por alteração no ribossomo 50s. Apresenta reação cruzada aos macrolídeos, lincosaminas pela ação no mesmo local O efeito pós-antibiótico é prolongado. As drogas são de uso parenteral. [42]

Espectro

Atuam em bactérias gram positivas: *S. coagulase* negativo, *Enterococcus faecium*, *S pneumoniae*, pneumococo resistente a penicilina, *S. pneumoniae* resistente a eritromicina e *S. aureus* resistente a meticilina.[42]

Indicação

Nas infecções nosocomiais graves produzidas por bactérias sensíveis e em pacientes que não toleram β lactâmicos e glicopeptídeos.

A associação com outros antibióticos como derivado aminoglicosídeo (gentamicina) ou com vancomicina parecem ter efeito sinérgico na ação sobre *E. faecium*. A associação quinupristin / dalfopristin com vancomicina parece ser sinérgica para SAMR. [42]

Resistência bacteriana

Ocorre por inativação da droga por enzimas e alteração do transporte através da membrana bacteriana.

Oxazolidinonas

As oxazolidinonas são uma nova família de drogas com ação preferencial em bactérias gram positivas.

Linezolide

Mecanismo de ação

Inibe a síntese protéica, liga-se ao ribossomo em local próximo ao do cloranfenicol, competindo com a lincomicina. O linezolide possui ação bacteriostática[43].

Propriedades farmacológicas

O linezolide é disponível para uso oral e parenteral. Possui meia vida de 5 a 7 horas e é excretada por via renal e não renal

Espectro

O espectro de ação do linezolide é sobre bactérias gram positivas. Atua em enterococo, *S. aureus* M R, Pneumococo resistente a penicilina, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. [43]

Indicação

Nas infecções nosocomiais graves produzidas pelos germes citados anteriormente. [43]

Resistência bacteriana

Ocorre por alteração no ribossomo. O linezolide não tem resistência cruzada com outro antibiótico. [43]

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns são diarréia, náuseas e cefaléia. Pode produzir inibição da monoaminoxidase e toxicidade na medula óssea, secundária a inibição da síntese protéica. [43]

Ketolides

Nova classe de antibióticos derivado da eritromicina A, relacionada aos macrolídeos.

Telitromicina (3647, 3004)

Droga similar a clindamicina. Inibe a síntese proteica por ligação na subunidade 50s. [43]

Propriedades farmacológicas

Boa absorção oral, eliminação fecal. Boa concentração na orofaringe. Preserva o estreptococo α hemolítico, favorável do ponto de vista ecológico, protegendo contra a colonização da orofaringe por enterobactérias. [44]

Espectro de ação

Atua principalmente em patógenos respiratórios cocos gram positivos, pneumococo sensível e resistente aos macrolídeos, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella sp.*, *Clamidia sp.*, *Micoplasma sp.*, alguns anaeróbios como *B. fragilis*, *Clostridium* e cocos anaeróbios gram positivos. [44]

Dose: 400 mg /dia

Efeitos colaterais

O efeitos colaterais mais comuns são sintomas gastrointestinais como alteração do paladar e diarréia. [44]

Cloranfenicol

Mecanismo de ação

Inibição da síntese protéica da bactéria pela ligação com a subunidade ribossômica 50s. [45]

Propriedades farmacológicas

Boa absorção oral. A droga é metabolizada pelo fígado e excretada na urina. Atinge concentrações adequadas em todos os tecidos e líquidos.

Espectro de ação

Atua em *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, algumas enterobactérias, *X.. maltophilia*, bactérias anaeróbias. [45]

Indicação

O cloranfenicol pode ser usado na terapêutica de infecção produzida por anaeróbios, pneumococo, *H. influenzae*, e na exacerbação DPOC. Droga com custo reduzido. [45]

Dose: 1 a 2 g / d

doses orais e parenterais são iguais, divididas em 4 tomadas

dose máxima 4 g / d

Efeitos colaterais

O efeito colateral mais grave é a anemia aplástica que ocorre relacionada a dose (≥ 4 g /dia) e é reversível ou idiossincrásica (rara 1 caso para 40.000) não relacionada a dose e geralmente irreversível. O uso da droga deve ser evitado no recém nascido pelo risco

de síndrome cinzenta (alteração gastrointestinal, neural e morte). Os efeitos gastrointestinais e alterações neurológicas são raros.

Clindamicina

Mecanismo de ação

Atua através da ligação a subunidade 50s do ribossomo, inibindo a síntese protéica.

Propriedades farmacológicas

Droga com boa absorção oral, não sofre interferência com os alimentos. É metabolizada no fígado e excretada na forma inativa na urina.

Espectro

Atua sobre cocos gram positivos com exceção do enterococo e SAMR; excelente ação sobre anaeróbios.

Doses: 150 – 450 mg de 6 – 8 / 8 horas (V. O.)
500 – 600 mg de 6 – 8 / 8 horas (E. V.)

Indicações clínicas

A clindamicina está indicada nas infecções pulmonares produzidas por anaeróbios, como opção terapêutica aos derivados da penicilina na infecção respiratória inferior e superior produzidas por cocos gram positivos.

Efeitos colaterais

Os distúrbios gastrointestinais são os efeitos colaterais mais comuns. A diarréia pode ocorrer em 2 a 20 % dos pacientes e a colite pseudomembrosa é rara. [45]

Tetraciclinas

Mecanismo de ação

Inibição da síntese protéica pela ligação com o ribossomo na subunidade 30s. [45]

Propriedades farmacológicas

A absorção pelo trato gastrointestinal é incompleta, sofre interferência na presença de antiácidos e ferro. A droga é de metabolização hepática e excreção renal e fecal. [45]

Espectro

Originalmente, essas drogas apresentavam um perfil bacteriológico amplo, atuando sobre *Streptococcus* grupo A, B. C, *S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, Legionella sp., Clamidea pneumoniae e Mycoplasma sp.*, anaeróbios: *Actinomyces*, entre outros. [45]

Doses: tetraciclina 250 – 500 mg cada 4 horas
doxiciclina 100 mg cada 12 horas
minociclina 200 mg dose inicial, após, 100 mg 12 / 12 horas.

Indicações clínicas

A tetraciclina é a primeira opção terapêutica na actinomicose e como opção nas pneumonias produzidas por Micoplasma, *Clamidia sp* e *Legionella sp*. [45]

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns são as alterações gastrointestinais, principalmente diarréia e a fotodermite. A tetraciclina não deve ser utilizada em recém nascidos (produz descoloração do dente e retardo de crescimento) e em gestantes.

Sulfametoxazole + Trimetoprim

As drogas sulfametoxazole e o trimetoprim são uma associação sinérgica bloqueando seqüencialmente a síntese do ácido fólico, interferindo na produção bacteriana das purinas. Ambos são sintéticos e a melhor ação ocorre quando são utilizados em uma combinação fixa de 5 SMZ : 1TMP.

Propriedades farmacológicas

As drogas possuem boa absorção oral. A excreção se faz por via hepática e renal. Na presença de insuficiência renal, é necessário o ajuste das doses. [46]

Espectro

Originalmente, o espectro de atividade bacteriana da associação SMZ + TMP era amplo com boa ação em *Streptococcus* grupo A, B, C e G, *S. pneumoniae, S. aureus* sensível a meticilina, *M. catarrhalis, Pseudomonas cepacea, X. maltophilia, Micobacterium scrofulaceum, M. marinum, M. kansasii, Nocardia sp., Pneumocistis carinii, Ps. pseudomallei.*

Indicações clínicas

Originalmente a associação SMZ + TMP era indicada para inúmeras infecções. Com a disseminação da resistência, o risco de falha terapêutica tornou-se elevado. Atualmente suas indicações são na profilaxia e tratamento das infecções produzidas por *P. carinii* e nas infecções por *Nocardia sp.* Outras opções para utilização dependem do padrão de sensibilidade bacteriana do local ou área onde ocorre o

quadro, havendo sensibilidade pode ser usada no tratamento da exacerbação da bronquite crônica, sinusite e otite média aguda. [46]

As doses usuais são: 80 TMP + 400 SMZ que representam 1 comprimido. Administrar 2 comprimidos 12/12 horas. No tratamento das infecções por *Pneumocystis carinii* a dosagem é de 20 mg / kg / d de TMP e 100 mg / kg / d de SMZ.

Efeitos colaterais

A intolerância gastrointestinal é representada por náuseas, vômitos e anorexia, ocorrem em 3,5 %, são os efeitos colaterais mais comuns, outros são erupções cutâneas (3,5 %), hepatotoxidade e alterações hematológicas. Os efeitos colaterais são mais freqüentes nos pacientes com AIDS. As drogas devem ser evitadas na gravidez. [46]

Interação das drogas

A associação SMZ + TMP aumenta o nível sérico da difeniltoina, warfarin e sulfaniluréias porque diminuem o metabolismo hepático. [46]

Resistência bacteriana

A resistência tem aumentado nas últimas décadas mediada por plasmídeos e transposons e é principalmente cromossômica. [46]

Metronidazol

Mecanismo de ação

Atua pela redução dos grupos nitro na bactéria, formando metabólicos tóxicos que rompem o DNA bacteriano.

Propriedades farmacológicas

Possui boa absorção oral, cerca de 80% da dose, a via principal de eliminação é renal. A metabolização é hepática. O metronidazol possui boa distribuição nos tecidos e é dializável. [47]

Espectro

Atua nas bactérias anaeróbias, mais ativo contra bacilos anaeróbios gram negativos (*B. fragilis*, *Fusobacterium*), a ação sobre cocos gram positivos anaeróbios é variável. Não atua *Actinomyces*.

Indicação

Está indicado no tratamento na pneumonia aspirativa, abscesso pulmonar ou outra infecção pulmonar por anaeróbios completando o espectro de outras drogas como a penicilina. Não deve ser usado como droga isolada por seu espectro reduzido e risco de falência terapêutica.

Dose: 1 a 1.5 g / d, EV, devendo ser infundida durante 1h. Não há ajuste de dose na insuficiência renal. Os níveis séricos se elevam na insuficiência hepática. [47]

Efeitos colaterais

O metronidazol tem potencial mutagênico. Deve ser evitado no primeiro trimestre da gravidez. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, sabor metálico, diarréia, intolerância ao álcool (efeito símile ao dissulfiram), neuropatia periférica, reação alérgica cutânea, alterações hematológicas (neutropenia), alterações SNC (cefaléia, tontura e convulsões). [47]

Resistência bacteriana

Apesar dos avanços no desenvolvimento de novas drogas e no conhecimento das infecções, a resistência aos antibióticos ocorre aumentando o tempo de permanência hospitalar, a mortalidade dos pacientes e os custos do tratamento. As bactérias possuem vários mecanismos genéticos de resistência aos antibióticos. Esses mecanismos podem ocorrer por mutação cromossômica, expressão da resistência genética de cromossomo latente, aquisição de novo material genético. [48, 49]

As informações contidas no material genético recebido permite a bactéria o desenvolvimento de resistência por diferentes vias como: produção de enzimas inativadoras ou que destrõem o antibiótico, alteração do sítio de ação da droga e inviabilização do acesso da droga ao local de ação [48, 49]. Exemplificaremos alguns tipos de resistência para melhor ilustração.

A principal forma de resistência aos antibiótico β lactâmicos é pela produção de β lactamases. As β lactamases são enzimas envolvidas na regulação da síntese da parede celular, podem ser produzidas após a exposição do microrganismo a um antibiótico β lactâmico qualquer, a partir da expressão das β lactamases cromossômicas. Os antibióticos β lactâmicos são indutores de β lactamases, principalmente a cefoxitina e os derivados carbapenêmicos. [49]

A resistência aos carbapenêmicos é mais complexa, ocorre por alteração da permeabilidade da membrana celular, perda do poro e por super produção de β lactamases.

A resistência bacteriana aos quinolônicos ocorre por mutação simples na bactéria, parcialmente sensível, após a exposição a droga. A mutação simples pro-

duz uma diminuição de sensibilidade (aumento do MIC). Na resistência a alteração ocorre no sítio alvo da DNA girase ou da topoisomerase. A resistência a ciprofloxacina e a ofloxacina são coincidentes e não necessariamente ocorrerá para os fluorquinolônos. A resistência a estes exige a alteração da DNA girase e da topoisomerase. [50]

O uso de fluorquinolônos, por seleção, produz microrganismos com alteração na parede celular e nos poros. A alteração dos poros leva a resistência aos β lactâmicos, portanto deve-se evitar dessa associação de drogas. [50]

A prevenção ao desenvolvimento da resistência exige o controle e racionalização ao uso de antibióticos, que devem ser utilizados em doses adequadas (concentrações subinibitórias facilitam a expressão da resistência), duração correta e utilizando associações sinérgicas em infecções graves. O conhecimento do padrão de sensibilidade e a freqüência das bactérias em cada localidade permite o uso direcionado das drogas. A diminuição da resistência exige ainda o controle dos antibióticos além do ambiente hospitalar, na comunidade, na medicina veterinária e na agricultura. [50]

Referência bibliografia:

1. Bergogne-Berezin E. "New concecpts in the pulmonary disposition of antibiotcs" Pulmonary Pharmacology 1995; 8: 65-81.
2. Berg J. M., Nahum A., Tshida S. J. "Novel approaches to drug delivery in critical care" Sem Resp Crit Care Med 1997; 18 (1): 65-78.
3. Sader H.S., Gales A. C.,Reis A O , Zoccoli C. et al "Sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório de pacientes com infecções respiratórias adquiridas na comunidade: resultados brasileiros do programa SENTRY de vigilância de resistência a antimicrobianos dos anos de 1997 e 1998" J Pneumol 2000; 27 (1): 25-34.
4. Sader H., Gales A. C., Granacher T. D., Pfaller M.A., et al "Prevalência e resitência a antimicrobianos de bactérias isoladas no trato respiratório na América Latina: resultados do Programa SENTRY de Vigilância de resistência a antimicrobianos (1997/1998)"The Braz Journal of Inf Dis 2000; 4 (5): 245-252.
5. Felmingham D , Grunenberg R N and the Alexander Project group "The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community –acquired lower respiratory tract infections"Journal of Antim Chemoth 2000; 45: 191-203.
6. Wrigt a, Wilkonske C. J. "The penicillins"Mayo Clin Proc 1987; 62: 806-820.
7. Sanders Jr W. E., Sanders C. C. "Piperacillin/ Tazobactam: a critical review of the evolving clinical literature" Clin Inf Dis 1996; 22: 107-23.
8. Veslemes G. M., Hadjstaurov C. "Treatment of lower respiratory tract Infections with Amoxycillin/ Clavulacnic acid in adults" The Journal of Inter Med Research 1993; 21: 98–101.
9. Neu H. C., Wilson A P. R., Grüneberg R. N. "Amoxycillin/ Clavulanic Acid a review of its efficacy in over 38.500 patients from 1979 to 1992" J. of Chemoth 1993; 5 (2): 67–93.
10. Brande P. V., Vondra V., Vogel F., Schlaeffter F., et al "Sequencial therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in community – Acquired pneumonia" Chest 1997; 112: 406–15.
11. Thornsberry C. " Review of the in vitro antibacteria activity of Cefprozil, a new oral cephalosporin " Clinical Inf. Dis 1992; 14 (suppl 2): S189-94.
12. Yang J. , Grossman R. F. " New antibiotics for community-Acquired pneumonia " Seminars in respiratory and critical care med 1996; 17 (3): 243-253.
13. "Cefpodoxime proxetil–A new oral a cephalosporin" The medical Letter 1992; 34(884): 107-109.
14 Lethonen L., Huovinen P. " Susceptibility of respiratory tract pathogens in Finland to cefixime and nine other antimicrobial agents " Scand J Inf Dis 1993; 25: 373-378.
15. Norby S. R. " Cefpirome: efficacy in the treatment of urinary and repiratory tract infections and safety profile" Scand J Inf Dis 1993; Suppl 91: 41-50.
16. Nishino T., Otsuki M., Hatano K., Nishhara Y. "In vitro and in vivo antibacterial Activities of FK037, a new parenteral cephalosporin " Chemotherapy 1994; 40: 167-182.
17. Okamoto M. P., Nakahiro R. K., Chin A, Bedikian A, Gill M. A " Cefepime: a new fourth-generation cephalosporin " Am J Hosp Pharm 1994; 51: 463-77.
18. Jorgensen J. H, Maher L. A, Howell A. W. "Activity of meropenem against antibiotic-resistant or infrequently encountered gram negative bacilli" Antim Agents and Chemoth 1991; 35 (11): 2410-14.
19. Ennis D. M., Cobbs C. G. "The newer cephalosporins aztreonam and imipenem" Inf Dis Clinics of N Am 1995; 9 (3): 687-713.
20. Norrby S. R. "Problems in evaluations of Adverse Reaction to b lactam Antibiotics " Rev of Inf. Dis. 1986; 8(suppl 3): s 358-s 370.
21. Neu H. "Aztreonam Activity, Pharmacology, and Clinical use" The Am J of Med 1990; 80 (suppl 3c): 2s-6s.
22. Zuckermam, J. M, Kaye, K. M "The newer Macrolides" Infections Dis. Clinics of North Am. 1995: Vol 9 nº 3; 731-745.
23. Lode, H., Bonner K, Koeppe P., Schaberg T. "Azitromycin – Review of key chemical, pharmacokinectic and microbiological features " Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1996; 37 (suppl C): 1-8.

24. Peters D. H, Clissold S. P "Clarithromycin: a review of its Antimicrobial activity, Pharmacokinetic properties and Therapeutic potencial; "Drugs 1992; 44 (1) : 117-164.
25. Nahata, M "Drug interactions with azithromycin and the macrolides: na overview "Journal of Antim Chemoth 1996; 37 (suppl C);133-142.
26. Washington J. A, Wilson W.R "Erytromicin: a microbial and clinical perspective after 30 years of clinical use " Mayo Clin Proc 1985; 60: 189-203.
27. Vergis E. N., Yu V. L "Macrolides are ideal for empiric therapy of community acquired pneumonia in the immunocompetent host " Seminars in Respiratory Infect 1997; 12 (4): 322-328.
28. Ball P. "Quinolone generations: natural history or natural selection?" J. of Antim Chemoth 2000; 46: 17-24.
29. Hendershot E.F. "Fluroquinolones" Infec Dis Clinics of N. America 1995; 9 (3): 715-729
30. Moss P. J., Finch R. G. "The next generation: fluorquinolones in the management of acute lower respiratory infection in adults" Thorax 2000; 55: 83-85.
31. Hooper D. C. "New uses of new and old quinolons and that challenge of resistance" CID 2000; 30: 243-54.
32. Lipsky B. A . Baker C. A "Fluorquinolone toxicity Profiles: a review focusing of newer agents" CID 1999; 28: 352-64.
33. Acar J. F., Goldstein F. W. "Trends in bacterial resistance to Fluorquinolonos" CID 1997: 24 (suppl 1): s67-73.
34. Lowe M. N., Lamb H. M. "Gemifloxacin" Drugs 2000: 59 (5) : 1137-47.
35. Gorzynski E., Amsterdam D., Beam Jr T. R., Rotstein C. "Comparative in vitro activities of teicoplanine, vancomycin, oxalin and other Antimicrobial agents against Bacteremic isolantes of gram-positive cocci" Antimic Agents and Chemoth 1989; 33 (11): 2019–2022.
36. Wood M. J., "The comparative efficacy and safety of teicoplanim and vancomycin" J of Antim Chemoth (1996) 37: 209–222.
37. Lundstrom, T. S., Sobel, J. D. "Vancomycin, trimethoprinsulfamethoxazole, and rifampin" Infect Dis clin of N America 1995 9 (3): 747–751.
38. Leclerq, R., Courvalin P. "Resistance of glicopeptides in enterococci" Clinical Inf Dis 1997; 24: 545–56.
39. Edson R. S., Terrel C. L. "The Aminoglicosides: Streptomycin, Kanamicin, Gentamicin, Trobrmicin, Amicacin, Netilmicin, and Sisomicin" Mayo Clini Proc 1987; 62: 916-920.
40. Miguel-Leclerc, Tulkens P. M. "Aminoglycosides: nephrotoxicity" Am Agents and Chemoth 1999; 43 (5): 1003-1012.
41. Miller G. H., Sabatelli F. J., Hare R. S., Glupezynski Y. et al "The most frequent Aminoglycoside resistance mechanisms-changes with time and geographic area: A reflection of aminoglycoside usage patterns?" Clinical Inf Dis 1997; 24 (suppl 1): s46-62.
42. Rubinstein E., Bompart F. "Activity of quinupristin dalfopristin against gram-positive bacteria: clinical applications and therapeutic potential". J of Antim Chemoth 1997; 39 (suppl A) 139-143.
43. Moellering Jr R. C. "A novel antimicrobial agent joins the battle against resistant bacteria" Annals of Int Med 1999; 130 (2) : 155-157.
44. Goldstein E. J., Citron D. M., Merriam C. V., Warrem Y., Tyrrell K. "Activities of telithromicina (HRM 3647, RV 66647) compared to those of erythromycin, and other antimicrobial agents against unusual anaerobs" Antimicrob Agents Chemoth 1999; 43 (11): 2801-5.
45. Wilson, W. R., Cockeriel III, F. R. " Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, and clindamycin " Mayo Clinic Proc 1987; 62: 906–915.
46. Huorimen P. " Increases in rates of resistance to trimethoprim " Clinical Infec Dis 1997; 24 (suppl 1): S63-6.
47. Rosemblatt Y. E., Edson R. S. "Metronidazole" Mayo Clin Proc 1987; 62: 1013–1017.
48. Butter J. C., Cetron M. S. "Pneumococcal drug resistance: the new special enemy of old age" Clin Inf Dis 1999; 28: 730-5.
49. Schlaes D. M., Gerding D. N., John J. F. RJ, Criai W.A., Borristein D. et al "Society of Helth Care epidemiology of America Joint Commitee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the presentation of antimicrobial resistance in hospitals" Clinical Inf Dis 1997; 25: 584-99.
50. Danes T. A., Pankuch G. A., Dewasee B. E., Jacobs M. R., Appelbawm P. C. "In vitro development of resistance to five quinolones and amoxicillin-clavulanate in S. pneumoniae" Antim Agents and Chemoth 1999; 43 (5): 1177-1182.