

OLGA VALE OLIVEIRA MACHADO  
MANOEL CLÁUDIO AZEVEDO PATROCÍNIO  
MELISSA SOARES MEDEIROS  
TEREZA DE JESUS PINHEIRO GOMES BANDEIRA



# ANTIMICROBIANOS

## REVISÃO GERAL

para graduandos e generalistas

OLGA VALE OLIVEIRA MACHADO  
MANOEL CLÁUDIO AZEVEDO PATROCÍNIO  
MELISSA SOARES MEDEIROS  
TEREZA DE JESUS PINHEIRO GOMES BANDEIRA

# **ANTIMICROBIANOS**

## **REVISÃO GERAL**

para graduandos e generalistas

 **Unichristus**

Fortaleza  
2019

## Ficha Técnica

Organização  
Olga Vale Oliveira Machado  
Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio  
Melissa Soares Medeiros  
Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

Revisão  
Antônio Miguel Furtado Leitão

Coordenação de design gráfico  
Jon Barros

Capa e projeto gráfico  
Alex Keller  
Juscelino Guilherme

Ficha Catalográfica elaborada por Dayane Paula Ferreira Mota – Bibliotecária – CRB-3/1310

A631 Antimicrobianos: revisão geral para graduandos e generalistas [recurso eletrônico] / Olga Vale Oliveira Machado... [et al.]. – Fortaleza: EdUnichristus, 2019.

4.620 Kb; E-book – pdf  
452 p. : il.; color.  
ISBN 978-85-9523-070-5

1. Antimicrobianos. 2. Farmacologia. 3. Farmacoterapia. I. Machado, Olga Vale Oliveira.

CDD 615.329

GRÁFICA E EDITORA LCR

Tel. 85 3105.7900 | Fax. 85 3272.6069

Rua Israel Bezerra, 633 | Dionísio Torres | Fortaleza | CE

atendimento01@graficalcr.com.br | www.graficalcr.com.br

A DEUS  
e a todos que fizeram parte desta obra – imprescindíveis!

## **ORGANIZADORES**

### **OLGA VALE OLIVEIRA MACHADO**

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará. Mestra em Patologia pela Universidade Federal do Ceará. Gestora dos Sinais – Secretaria Estadual da Saúde, atuando, principalmente, nos temas: infecção, perfurocortantes, antibióticos, nosocomial e bacilos gram negativos, AIDS e Tuberculose. Coordenadora e preceptora do tema Intoxicação e Meio Ambiente do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus – Unichristus.

### **MANOEL CLÁUDIO AZEVEDO PATROCÍNIO**

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Residência Médica em Anestesiologia pelo Hospital Geral de Fortaleza. Mestre em Farmacologia pela UFC. Doutor em Farmacologia pela UFC. Professor de Farmacologia e Anestesiologia do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus – Unichristus. Preceptor da Residência de Anestesiologia do Instituto Dr. José Frota (IJF). Anestesiologista do IJF e da Maternidade Escola Assis Chateaubriand.

### **MELISSA SOARES MEDEIROS**

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará. Residência Médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias no Hospital São José/SESA. Mestra e Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará. Fellow research em Microbiologia pela Universidade de Virgínia. Médica Infectologista do Hospital São José, Hospital Geral de Fortaleza e Coordenadora da CCIH do Hospital São Camilo. Professora do Centro Universitário Christus – Unichristus e Pós graduação em Ensino e Saúde.

### **TEREZA DE JESUS PINHEIRO GOMES BANDEIRA**

Médica formada pela Universidade Federal do Ceará - UFC (1975). Mestra em Saúde Pública pela UFC (2002). Especialista em Patologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (2004) e Doutora em Microbiologia pela UFC (2011). Atualmente, é Professora e Coordenadora do Curso de Medicina da UNICRISTUS. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Microbiologia Clínica e Infecção Hospitalar.

## AUTORES

### **ANTÔNIO MIGUEL FURTADO LEITÃO**

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Ceará. Coordenador Adjunto e Professor do Curso de Medicina e Psicologia do Centro Universitário Christus – Unichristus. Especialista em Anatomia pela Universidade Federal do Ceará. Professor de Biologia, Microbiologia e Anatomia da Universidade Estadual do Ceará. Professor de Anatomia da Universidade Federal do Ceará.

### **DANIELLE MAIA HOLANDA DUMARESQ**

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (UFC) – 1992. Residência Médica em Anestesiologia pelo Instituto Dr. José Frota (IJF) – 1996. Mestra em Cirurgia pela UFC – 2006. Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus – Unichristus. Preceptora e Coordenadora da Residência de Anestesiologia do IJF. Anestesiologista do Serviço de Cirurgia Cardíaca Pediátrica do hospital Infantil Albert Sabin.

### **MANOEL CLÁUDIO AZEVEDO PATROCÍNIO**

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Residência Médica em Anestesiologia pelo Hospital Geral de Fortaleza. Mestre em Farmacologia pela UFC. Doutor em Farmacologia pela UFC. Professor de Farmacologia e Anestesiologia do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus – Unichristus. Preceptor da Residência de Anestesiologia do Instituto Dr. José Frota (IJF). Anestesiologista do IJF e da Maternidade Escola Assis Chateaubriand.

### **MELISSA SOARES MEDEIROS**

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará. Residência Médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias no Hospital São José/SESA. Mestra e Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará. Fellow research em Microbiologia pela Universidade de Virgínia. Médica Infectologista do Hospital São José, Hospital Geral de Fortaleza e Coordenadora da CCIH do Hospital São Camilo. Professora do Centro Universitário Christus – Unichristus e Pós graduação em Ensino e Saúde.

### **OLGA VALE OLIVEIRA MACHADO**

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará. Mestra em Patologia pela Universidade Federal do Ceará. Gestora dos Sinais – Secretaria Estadual da Saúde, atuando principalmente nos temas: infecção, perfurocortantes, antibióticos, nosocomial e bacilos gram negativos, AIDS e Tuberculose. Coordenadora e Preceptora do tema Intoxicação e Meio Ambiente do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus – Unichristus.

### **SILVÂNIA MARIA MENDES VASCONCELOS**

Graduação em Enfermagem pela Universidade Federal do Ceará (UFC) – 1992. Mestra e Doutora em Farmacologia pela UFC. Professora de Farmacologia (Associada) da UFC. Bolsista de produtividade em Pesquisa do CNPq (Pq1D). Coordenadora do laboratório de Neuropsicofarmacologia, extensão do laboratório de Neurofarmacologia, atuando, principalmente, nos seguintes temas: epilepsia, esquizofrenia, drogas de abuso, modelos experimentais de depressão e ansiedade e estudo de plantas com ação no sistema nervoso central. Professora

e orientadora dos programas de pós-graduação em Farmacologia (Mestrado e Doutorado) e rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO (Doutorado).

**TEREZA DE JESUS PINHEIRO GOMES BANDEIRA**

Médica formada pela Universidade Federal do Ceará - UFC (1975). Mestra em Saúde Pública pela UFC (2002). Especialista em Patologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (2004) e Doutora em Microbiologia pela UFC (2011). Atualmente, é Professora e Coordenadora do Curso de Medicina da UNICRISTUS. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Microbiologia Clínica e Infecção Hospitalar.

## ALUNOS AUTORES DOS CAPÍTULOS DO LIVRO

Alana Esmeraldo da Silva  
Alicy Antônia da Silva Araújo Freitas  
Aline Farias Alexandre  
Ana Carolina Brito de Alcantara  
André Pereira de Brito Neves  
Antônio José da Silva Neto  
Beatriz Soares Mota  
Brendow Márтин Freitas Gadelha  
Bruno Silva Dias  
Carla Gurgel Camurça  
Camille Moura de Oliveira  
Carolina Sales Biermann  
Clarissa Maria Menezes Thiers  
Clarisse Barreira Teófilo  
Cláudio Felipe Vasconcelos Patrocínio  
David Freire Maia Vieira  
Ederson Aragão Ribeiro  
Eduardo Austregésilo Corrêa  
Ellyelson Américo de Sousa Silva  
Gabriel Pinho Mororó  
Gabriela Oliveira Gosch  
Gláuber Alves Pereira  
Gustavo Lima Adjafre  
Hermano Freire Bonfim  
Ianne Karoline Menezes Rolim  
Igor Sousa Mendes  
Júlia Melo Pereira  
Jorge Madeira Camelo Costa  
José Ivamberg Nobre de Sena Filho  
Kathiane Moreira de Freitas Martins  
Kiara Ferreira Gomes  
Laís Gomes Neves  
Lara Facundo de Alencar Araripe  
Larissa de Alencar Araripe Gurgel  
Leonardo Mendonça de Albuquerque

Letícia Macambira Pinto  
Lise Queiroz Lima Verde  
Livia Bessa Gomes  
Luan Abdoral França Sousa  
Luciana Viana Crisóstomo  
Lucca Drebes  
Lucas Eliel Beserra Moura  
Lucas de Vaconcelos Fonteles Teixeira  
Luita Almeida da Silveira  
Maria Rocha Costa  
Marianna Letícia Vasconcelos Patrocínio  
Mateus Bomfim Nogueira de Queiroz  
Mateus Costa Melo  
Matheus da Costa Guedes  
Matheus Arrais Alves  
Matheus Pinho Esmeraldo  
Natália Mota Picanço  
Oto Maia Pereira  
Pedro Victor Aguiar Almeida de Souza  
Pedro Vitor Amorim Weersma  
Raquel Sampaio Serrano  
Rebeca Barroso Cipriano de Oliveira  
Richardson Fernandes de Castro e Silva  
Sabrina Gomes Aguiar  
Suélen Basso  
Sérgio Filizola Queiroz  
Stefanie Queiroz Ribeiro  
Stela de Castro Freitas  
Vanessa Gomes Viana  
Victoria Pinheiro Silveira Prata  
Vitória Liz Taumaturgo da Costa  
Yandra Thainá Cruz de Melo  
Yasmin Camelo de Sales



## **ILUSTRAÇÕES**

Algumas ilustrações, deste livro, ficaram sob as mãos brilhantes e talentosas da professora e artista Melissa Soares Medeiros e dos alunos e também artistas Ederson Aragão Ribeiro e Stela de Castro Freitas.

# SUMÁRIO

## **CAPÍTULO 01**

**Introdução e classificação dos antimicrobianos** ..... 16  
Gustavo Lima Adjafre, David Freire Maia Vieira, Maria Rocha Costa, Antônio Miguel Furtado  
Leitão, Melissa Soares Medeiros

## **CAPÍTULO 02**

**Microbiologia e flora humana norma** ..... 23  
Clarisse Barreira Teófilo, Leonardo Mendonça de Albuquerque, Luan Abdoral França Sousa,  
Melissa Soares Medeiros

## **CAPÍTULO 03**

**Farmacocinética dos antimicrobianos**..... 33  
Kathiane Moreira de Freitas Martins, Gláuber Alves Pereira, Melissa Soares Medeiros

## **CAPÍTULO 04**

**Farmacodinâmica dos antimicrobianos** ..... 40  
Matheus Arrais Alves, Carolina Sales Biermann, Gabriel Pinho Mororó, Danielle Maia  
Holanda Dumaresq, Melissa Soares Medeiros

## **CAPÍTULO 05**

**Resistência bacteriana** ..... 51  
Stefanie Queiroz Ribeiro, Matheus Pinho Esmeraldo, Suélen Basso, Melissa Soares Medeiros

## **CAPÍTULO 06**

**Efeitos Adversos dos antimicrobianos** ..... 62  
Raquel Sampaio Serrano, Larissa de Alencar Araripe Gurgel, Sabrina Gomes Aguiar, Melissa  
Soares Medeiros

## **CAPÍTULO 07**

**Uso Racional dos antimicrobianos** ..... 74  
Alicy Antônia da Silva Araújo, Lucca Drebes, Jorge Madeira Camelo Costa, Melissa Soares  
Medeiros

## **CAPÍTULO 08**

**Penicilinas e inibidores de  $\beta$ -Lactamases**..... 82  
Lucas Eliel Beserra Moura, Cláudio Felipe Vasconcelos Patrocínio, Sérgio Filizola Queiroz,  
Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## **CAPÍTULO 09**

<b>Cefalosporinas</b> .....	93
Gabriel Pinho Mororó, Hermano Freire Bonfim, Gláuber Alves Pereira, Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio	

## **CAPÍTULO 10**

<b>Carbapenéns e monobactâmicos</b> .....	106
Luita Almeida da Silveira, Marianna Letícia Vasconcelos Patrocínio, Antônio José da Silva Neto, Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio	

## **CAPÍTULO 11**

<b>Glicopeptídicos e lipopeptídicos</b> .....	116
Ederson Aragão Ribeiro, Alana Esmeraldo da Silva, Luciana Viana Crisóstomo, Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio	

## **CAPÍTULO 12**

<b>Aminoglicosídeos</b> .....	126
Igor Sousa Mendes, Alicy Antônia da Silva Araújo Freitas, Kathiane Moreira de Freitas Martins, Antônio Miguel Furtado Leitão, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira	

## **CAPÍTULO 13**

<b>Tetraciclinas e glicilciclinas</b> .....	137
Ianne Karoline Menezes Rolim, Luita Almeida da Silveira, Hermano Freire Bonfim, Danielle Maia Holanda Dumaresq, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio	

## **CAPÍTULO 14**

<b>Cloranfenicol e tianfenicol</b> .....	146
Leonardo Mendonça de Albuquerque, André Pereira de Brito Neves, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio	

## **CAPÍTULO 15**

<b>Rifamicinas</b> .....	152
Eduardo Austregésilo Corrêa, Livia Bessa Gomes, Ellyelson Américo de Sousa Silva, Antônio Miguel Furtado Leitão, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio	

## **CAPÍTULO 16**

<b>Metronidazol</b> .....	161
Sergio Filizola Queiroz, Beatriz Soares Mota, Rebeca Barroso Cipriano de Oliveira, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio	

## **CAPÍTULO 17**

<b>Lincosamidas</b> .....	169
Luan Abdoral França Sousa, José Ivamberg Nobre de Sena Filho, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira	

## **CAPÍTULO 18**

**Macrolídeos e cetolídeos**..... 174  
Antônio José da Silva Neto, Pedro Victor Aguiar Almeida de Souza, Clarisse Barreira Teófilo,  
Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## **CAPÍTULO 19**

**Polimixinas**..... 181  
Pedro Victor Aguiar Almeida de Souza, Yandra Thainá Cruz de Melo, Letícia Macambira  
Pinto, Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## **CAPÍTULO 20**

**Estreptograminas**..... 189  
Letícia Macambira Pinto, Carla Gurgel Camurça, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## **CAPÍTULO 21**

**Oxazolidinonas**..... 193  
Suélen Basso, Rebeca Barroso Cipriano de Oliveira, Lucas de Vaconcelos Fonteles Teixeira,  
Danielle Maia Holanda Dumaresq, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

## **CAPÍTULO 22**

**Sulfonamidas e trimetoprim** ..... 200  
Júlia Melo Pereira, Pedro Vitor Amorim Weersma, Lara Facundo de Alencar Araripe, Antô-  
nio Miguel Furtado Leitão, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

## **CAPÍTULO 23**

**Quinolonas**..... 209  
Laís Gomes Neves, Eduardo Austregésilo Corrêa, Oto Maia Pereira, Silvânia Maria Mendes  
Vasconcelos, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## **CAPÍTULO 24**

**Antifúngicos orais** ..... 215  
Alana Esmeraldo da Silva, Mateus Costa Melo, Ana Carolina Brito de Alcantara, Tereza de  
Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

## **CAPÍTULO 25**

**Antifúngicos parenterais** ..... 228  
Mateus Bomfim Nogueira de Queiroz, Matheus da Costa Guedes, Victoria Pinheiro Silveira  
Prata, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## **CAPÍTULO 26**

**Antimicobactérias**..... 239  
Kiara Ferreira Gomes, Carolina Sales Biermann, Gabriela Oliveira Gosch, Tereza de Jesus  
Pinheiro Gomes Bandeira, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 27**

**Antivirais** ..... 251

Lucas de Vasconcelos Fonteles Teixeira, Ederson Aragão Ribeiro, Gustavo Lima Adjafre, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 28**

**Antirretrovirais** ..... 261

Vanessa Gomes Viana, Bruno Silva Dias, Matheus Arrais Alves, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 29**

**Anti-helmínticos** ..... 272

Clarissa Maria Menezes Thiers, Livia Bessa Gomes, Stefanie Queiroz Ribeiro, Danelle Maia Holanda Dumaresq, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## **CAPÍTULO 30**

**Antiprotzoários I** ..... 289

Sabrina Gomes Aguiar, Cláudio Felipe Vasconcelos Patrocínio, Júlia Melo Pereira, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

## **CAPÍTULO 31**

**Antiprotzoários II: antimaláricos e antiamebianos**..... 304

Marianna Letícia Vasconcelos Patrocínio, Camille Moura de Oliveira, Natália Mota Picanço, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

## **CAPÍTULO 32**

**Antimicrobianos no nefropata** ..... 316

Stela de Castro Freitas, Vanessa Gomes Viana, Kiara Ferreira Gomes, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 33**

**Antimicrobianos na gestante**..... 326

Brendow Mártin Freitas Gadelha, Lucca Drebes, Camille Moura de Oliveira, Danielle Maia Holanda Dumaresq, Melissa Soares Medeiros

## **CAPÍTULO 34**

**Pneumonia adquirida na comunidade**..... 336

Larissa de Alencar Araripe Gurgel, Brendow Mártin Freitas Gadelha, Lucas Eliel Beserra Moura, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 35**

**Pneumonia nosocomial** ..... 343

Luciana Viana Crisóstomo, Yandra Thainá Cruz de Melo, Raquel Sampaio Serrano, Olga Vale Machado Ribeiro

## **CAPÍTULO 36**

**Endocardite infecciosa**..... 354

Lara Facundo de Alencar Araripe, Stela de Castro Freitas, Pedro Vitor Amorim Weersma, Danielle Maia Holanda Dumaresq, Olga Vale Machado Ribeiro

## **CAPÍTULO 37**

**Doença inflamatória pélvica**..... 361

Beatriz Soares Mota, Natália Mota Picanço, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 38**

**Infecção do trato urinário**..... 366

David Freire Maia Vieira, Bruno Silva Dias, Matheus da Costa Guedes, Melissa Soares Medeiros

## **CAPÍTULO 39**

**Infecção de partes moles**..... 371

Gabriela Oliveira Gosch, Yasmin Camelo de Sales, Lise Queiroz Lima Verde, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 40**

**Infecção Intra-abdominal** .....377

Vitória Liz Taumaturgo da Costa, Jorge Madeira Camelo Costa, Aline Farias Alexandre, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 41**

**Infecção fúngica**..... 384

Aline Farias Alexandre, Lise Queiroz Lima Verde, Victoria Pinheiro Silveira Prata, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 42**

**Leishmaniose** ..... 396

Matheus Pinho Esmeraldo, Yasmin Camelo de Sales, Mateus Bomfim Nogueira de Queiroz, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 43**

**Infecções de Vias Aéreas Superiores**..... 407

Carla Gurgel Camurça, Ellyelson Américo de Sousa Silva, Ianne Karoline Menezes Rolim, Antônio Miguel Furtado Leitão, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 44**

**Arboviroses** ..... 419

Richardson Fernandes de Castro e Silva, Matheus da Costa Guedes, Laís Gomes Neves, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 45**

**Herpes Zóster** ..... 432  
Ana Carolina Brito de Alcantara, Igor Sousa Mendes, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 46**

**Tuberculose** ..... 436  
Oto Maia Pereira, Vitória Liz Taumaturgo da Costa, Clarissa Maria Menezes Thiers, Antônio Miguel Furtado Leitão, Olga Vale Oliveira Machado

## **CAPÍTULO 47**

**Meningite** ..... 446  
André Pereira de Brito Neves, Maria Rocha Costa, Richardson Fernandes de Castro e Silva, Olga Vale Oliveira Machado

# PREFÁCIO

A farmacologia é um vasto campo da medicina que vem sendo utilizada desde priscas eras. Embora procedimentos cirúrgicos sejam importantes em alguma parcela da terapia, os fármacos constituem a pedra fundamental no tratamento de uma plêiade de doenças. Sem fármacos, pouco se faria por nossos pacientes. Seria muito rudimentar uma medicina sem a existência dos fármacos. À medida que o conhecimento médico avança, há uma imperiosa necessidade de se criar especialidades, visando otimização no diagnóstico e tratamento das doenças.

As doenças infecciosas acometem todos os seres humanos, sendo indiferentes para classe social, gênero, etnia, religião, etc. A infectologia é a especialidade médica que aprofunda o estudo das doenças infecciosas. Nesse vasto campo, é imprescindível a farmacoterapia. Os antimicrobianos são os fármacos que se destacam na farmacoterapia das doenças infecciosas.

A concepção deste livro veio atrelada à necessidade imperiosa de subsidiar, objetivamente, os alunos de graduação e o médico generalista. Escrito de maneira concisa e prática por alunos de Medicina da Unichristus. Os discentes tiveram acessos aos mais primorosos e recentes livros de antimicrobianos, de infectologia, medicina interna e, também, acesso irrestrito ao Pubmed e Uptodate. Alguns professores orientaram, de maneira brilhante, a escrita e a formatação dos capítulos. Todos foram imprescindíveis.

Convido-os que se regozijem com o livro, pois este se apresenta com uma linguagem acessível e está muito prático. Que seus espíritos de curiosidade o levem a uma formidável e maravilhosa leitura. Folheiem as páginas vagarosamente e se deliciem com o livro Antimicrobianos. Ei-lo.

Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio



# 1

## INTRODUÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS

Gustavo Lima Adjafre, David Freire Maia Vieira, Maria Rocha Costa, Antônio Miguel Furtado Leitão, Melissa Soares Medeiros

### 1.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A Medicina moderna passou por notáveis mudanças nas últimas décadas, sendo o advento dos antimicrobianos um grande exemplo destas. Muitas doenças infecciosas que, até então, eram consideradas letais passaram a ser tratadas com medicamentos específicos, destinados a eliminar, diretamente, o microrganismo causador da enfermidade.

Para proteger o corpo humano do ataque dos microrganismos patogênicos, um grande número de compostos antimicrobianos foi desenvolvido tendo como alvo pontos de vulnerabilidade desses invasores. A potência exibida pelos fármacos antimicrobianos se deve à sua seletividade para estruturas exclusivas, ou ainda essenciais, dos microrganismos causadores de doenças infecciosas.

Contudo, a seleção de organismos resistentes vem-se constituindo como uma ameaça ao sucesso dos antimicrobianos. O número de patógenos resistentes aos múltiplos fármacos cresceu, consideravelmente, devido ao uso excessivo e inadequado dos antibióticos pelos médicos que os prescrevem de forma desnecessária, prolongam o seu tempo de uso ou utilizam fármacos de amplo espectro sem que haja necessidade.

De forma preocupante, o desenvolvimento de novos fármacos vem cessando, enquanto o número de microrganismos resistentes vem crescendo nos últimos anos, sendo, cada vez mais urgente, a racionalização no uso desses grupos de fármacos.

### 1.2. HISTÓRICO

Substâncias com propriedades antimicrobianas têm sido utilizadas na medicina por séculos. De fato, há mais de 2500 anos, os chineses já utilizavam coalhada de soja mofada contra furúnculos e outras infecções. Médicos da Grécia Antiga, incluindo Hipócrates, faziam uso rotineiro de substâncias antimicrobianas, como vinho, mirra e sais inorgânicos no tratamento de feridas.

Muitas plantas e substâncias naturais, séculos atrás, eram utilizadas de maneira empírica no tratamento de enfermidades, pois apresentam propriedades anti-infecciosas devido aos compostos presentes em sua estrutura química. A cebola e o alho contêm a alicina, e o rabanete contém a rafanina, substâncias com ação antimicrobiana e antiparasitária. O vinho, utilizado pelos gregos para lavar feridas, possui efeito antibacteriano e antiviral devido à ação do álcool e de polifenóis presentes em sua composição. O uso de bandagens com mel, até hoje, constitui-se como uma forma eficaz de tratamento de feridas cirúrgicas, apresentando efeito antisséptico em virtude de sua alta osmolaridade, provocando a desidratação das bactérias, e da liberação de água oxigenada, letal para os microrganismos.

Contudo, a partir do século XV, com o desenvolvimento da alquimia, as drogas medicinais passaram a ser produzidas por meio de técnicas laboratoriais. Em 1465, o mercúrio foi utilizado no tratamento da sífilis, e, desde 1630, os europeus utilizavam a quinina no tratamento da malária. Inicialmente, as substâncias testadas mostravam-se efetivas na eliminação de germes, porém sem utilidade terapêutica, pois causavam danos à saúde dos seres humanos. Posteriormente, com o avançar de novos estudos, houve a descoberta de substâncias que, usadas em doses adequadas, eram capazes de destruir os microrganismos sem causar danos graves à vida humana. Assim, o final do século XIX marcou o início da quimioterapia, em que novas drogas revolucionaram o tratamento de doenças infecciosas.

Alguns pesquisadores daquela época são referências conceituais e históricas. Paul Ehrlich considerou a toxicidade seletiva como uma base no uso eficaz de drogas no tratamento de doenças infecciosas (*magic bullet*). Assim, a droga ideal seria aquela que destruísse o agente infeccioso, e que não fosse tóxica para o paciente. Salvarsan (composto 606 de Ehrlich), arsênico combinado com compostos orgânicos, foi o primeiro quimioterápico desenvolvido em laboratório, o qual foi utilizado por muito tempo no tratamento da sífilis, concedendo ao pesquisador o Prêmio Nobel de Medicina em 1908. Devido aos trabalhos de Ehrlich, verificou-se a possibilidade de obtenção de novos produtos por meio de transformações químicas em substâncias básicas, o que levou à descoberta e à síntese química dos derivados sulfamídicos, inicialmente usados como corantes.

Os trabalhos de Paul Ehrlich revolucionaram a terapêutica e impulsionaram o desenvolvimento da indústria químico-farmacêutica, que buscou obter novas substâncias medicamentosas sintetizadas em laboratório, ativas seletivamente contra patógenos infecciosos, com poucos efeitos tóxicos para o organismo humano.

Em 1930, Gerhard Domagk, trabalhando na Alemanha na Companhia Bayer, descobriu um corante vermelho, chamado Prontosil, utilizado na cura de camundongos infectados com estreptococos, sem toxicidade. O Prontosil foi o primeiro derivado sulfamídico empregado na terapêutica das infecções bacterianas em humanos, conferindo-lhe o prêmio Nobel em 1939. Posteriormente, verificou-se que esse composto era uma sulfonamida. Até 1945, produziram-se milhares de derivados da sulfonamida, e alguns são utilizados até hoje com eficácia, como o sulfametoxazol e a dapsona.

Um grande impulso para o desenvolvimento da indústria farmacêutica foi dado durante a Segunda Guerra Mundial, período no qual inúmeros novos quimioterápicos foram originados, como sulfas de longa ação, novos antimaláricos (incluindo a cloroquina ainda usada atualmente), novos anti-helmínticos, bem como outras drogas antiparasitárias com alta eficácia, poucos efeitos tóxicos e melhor comodidade posológica. Foi, também, durante a Segunda Guerra Mundial que os antibióticos passaram a ter grande valor na prática médica, combatendo infecções.

A descoberta acidental da penicilina por Alexander Fleming, em 1929, baseou-se na observação de que culturas de estafilococos eram inibidas por um bolor contaminante (*Penicillium*). Mas, somente em 1941, obteve-se uma purificação bruta do composto por Howard Florey e Ernst Chain para a utilização na prática clínica. Em 12 de fevereiro de 1941, o policial de 43 anos, Albert Alexander, tornou-se o primeiro paciente a se tratar com penicilina produzida em Oxford. Ele apresentava uma infecção de pele extensa na face que regrediu nos primeiros dias com incrível recuperação, mas, com a falta de penicilina, seu quadro evoluiu,

posteriormente, para óbito. Em seguida, a droga começou a ser aplicada, geralmente com sucesso, como agente antimicrobiano no tratamento de infecções bacterianas, principalmente nos soldados com ferimentos de guerra infectados. Tal fato marcou o início da era da antibioticoterapia, que teve como consequência a mudança de expectativa de inúmeras doenças infecciosas, antes de difícil tratamento, agora apresentando melhor prognóstico, com elevado índice de cura e pouca seqüela (Tabela 1).

A era da antibioticoterapia prosseguiu com a pesquisa de novos antimicrobianos, promovendo a descoberta da estreptomicina, da cefalosporina C, da eritromicina, das tetraciclina e de outros antibióticos naturais, obtidos a partir da fermentação de fungos ou de bactérias do meio ambiente. Acompanhado do aumento do número de fármacos antimicrobianos, passou-se a observar características de sensibilidade das bactérias em que diferentes cepas de microrganismos da mesma espécie eram sensíveis a um fármaco, enquanto outras cepas eram resistentes à sua ação, verificando-se o fenômeno da “resistência antimicrobiana”, foco de extrema preocupação nos dias atuais.



Figura 1. Paul Ehrlich.

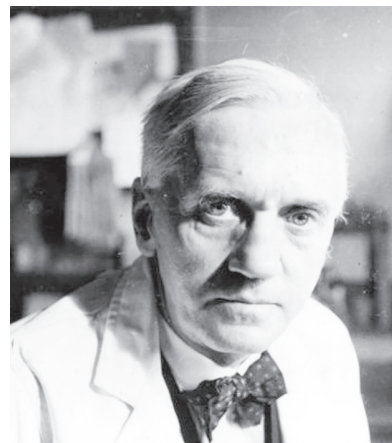


Figura 2. Alexander Fleming.

em que diferentes cepas de microrganismos da mesma espécie eram sensíveis a um fármaco, enquanto outras cepas eram resistentes à sua ação, verificando-se o fenômeno da “resistência antimicrobiana”, foco de extrema preocupação nos dias atuais.

**Tabela 1.** Efeito dos antibióticos no índice de letalidade de algumas infecções comuns (%).

Doença	Era pré-antibiótica	Era pós-antibiótica
Pneumonia Pneumocócica	20-85%	Cerca 5%
Endocardite Bacteriana Subaguda	99%	5%
Meningite por <i>H. Influenzae</i>	100%	2-3%
Meningite Pneumocócica	100%	8-10%
Meningite Meningocócica	20-90%	1-5%
Febre Tifoide	8-10%	1-2%

Fonte: Walter Tavares, 2014 (Adaptado).

### 1.3. DEFINIÇÕES

Antes de iniciar o estudo dos fármacos de forma mais aprofundada, deve-se ter em mente a definição de termos primordiais para o bom entendimento dos próximos capítulos. Alguns desses termos serão detalhados em capítulos específicos.

#### 1.3.1. ANTIBIÓTICOS

São substâncias produzidas por microrganismos, vegetais superiores e, até, pelo próprio organismo animal, capazes de agir como tóxicos seletivos, em pequenas concentrações, sobre outros microrganismos; podem passar por processos de modificação sintética gerando novos antimicrobianos de uma mesma classe.

### **1.3.2. QUIMIOTERÁPICOS**

São substâncias obtidas em laboratórios ou originadas de vegetais, utilizadas no tratamento de doenças infecciosas e neoplásicas, em concentrações que são toleradas pelo hospedeiro. Muitos antibióticos se enquadram no conceito de quimioterápicos, porém, muitas vezes, são estudados a parte, devido à sua vasta natureza.

### **1.3.3. RESISTÊNCIA**

É o mecanismo pelo qual os microrganismos se tornam insensíveis aos antibióticos, sendo um fenômeno genético, ligado à existência de genes contidos no microrganismo, que, por meio de mecanismos bioquímicos, produzem a inativação da droga.

### **1.3.4. EFEITOS ADVERSOS**

As reações adversas são uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para a modificação de função fisiológica.

## **1.4. CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS**

Atualmente, os antimicrobianos podem ser agrupados de várias formas. Classicamente, eles podem ser classificados de acordo com os seguintes aspectos: classificação quanto ao espectro de ação, classificação quanto à estrutura química e classificação quanto ao efeito sobre os microrganismos.

Os fármacos antimicrobianos ainda podem ser classificados, mais especificamente, de acordo com o seu mecanismo de ação, ou seja, o modo como eles exercem seu efeito sobre o microrganismo (inibindo a síntese de parede celular, como é o caso dos beta-lactâmicos, por exemplo), contudo esse tema será mais bem detalhado no capítulo 4.

### **1.4.1. CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO ESPECTRO DE AÇÃO**

Por espectro de ação, entende-se que cada antibiótico está associado a um espectro particular de atividade. Esse espectro de atividade descreve o número de diferentes espécies de microrganismos que são sensíveis a esse fármaco. Os antibióticos de amplo espectro são aqueles ativos contra várias espécies de bactérias, enquanto os de baixo espectro são ativos contra poucas espécies de bactérias.

Existem cinco grandes grupos de agentes patogênicos de importância médica: bactérias, vírus, fungos, protozoários e parasitos (multicelulares). As bactérias ainda podem ser divididas em seis categorias, que são gram-positivas, gram-negativas, micobactérias, riquetsias, espiroquetas e atípicas (micoplasmas, legionelas e clamídias).

**Tabela 2.** Classificação dos antimicrobianos segundo o espectro de ação.

Espectro de Ação	Antibióticos/ Quimioterápicos
Ativos sobre bactérias gram-positivas	penicilinas, macrolídeos
Ativos sobre bactérias gram-negativas	polimixinas, aminoglicosídeos
Ativos sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas (“amplo espectro”)	cloranfenicol, tetraciclina, ampicilina, cefalosporinas, sulfas, quinolonas
Ativos sobre micobactérias	rifampicina, estreptomicina, ciclosserina, claritromicina
Ativos sobre riquetsias e atípicas	tetraciclina, cloranfenicol, macrolídeos
Ativos sobre espiroquetas	penicilinas, eritromicina, tetraciclina
Ativo sobre protozoários	paromomicina, tetraciclina, anfotericina B
Ativo sobre fungos	nistatina, anfotericina B, griseofulvina
Ativo sobre algas	anfotericina B

Dessa forma, os fármacos antimicrobianos podem ser classificados de acordo com os diferentes tipos de microrganismos sobre os quais cada um é capaz de exercer efeito (Tabela 2). Contudo, essa classificação possui peculiaridades, pois alguns fármacos podem pertencer a mais de uma classe, não sendo, portanto, específicos para certo tipo de microrganismo. Um exemplo seria a anfotericina B, que é um antibiótico ativo contra fungos, algas e protozoários.

#### 1.4.2. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À ESTRUTURA QUÍMICA

Conhecer a estrutura química dos antibióticos e saber como eles são agrupados (Tabela 3) é importante do ponto de vista clínico, pois tais conhecimentos auxiliam o médico na escolha racional do medicamento, uma vez que antibióticos do mesmo grupo químico apresentam, em geral, o mesmo mecanismo de ação e possuem um espectro de ação muito semelhante entre si.

Além de partilharem mecanismo e espectro de ação semelhantes, o agrupamento dos antibióticos quanto à composição química é importante pelo fato de existir resistência cruzada entre os membros do mesmo grupo, na maioria dos casos. O conhecimento da resistência cruzada evita a terapêutica associada de duas drogas do mesmo grupo químico ou troca equivocada de um antibiótico por outro que será inibido pelo mesmo mecanismo de resistência.

**Tabela 3.** Classificação dos antibióticos segundo a estrutura química.

Grupo Químico	Antibióticos
Aminoácidos	ciclosserina, polimixinas, bacitracina, cloranfenicol, beta-lactâmicos, glicopeptídeos
Açúcares	macrolídeos, lincosamidas, aminoglicosídeos, estreptograminas
Acetatos/ Propionatos	nistatina, anfotericina B, tetraciclina, gliciliclinas, rifamicinas, griseofulvina

Fonte: Walter Tavares, 2014 (Adaptado).

### 1.4.3. CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO EFEITO SOBRE OS MICRORGANISMOS

Os antibióticos antibacterianos podem ser classificados em bacteriostáticos, ou seja, aqueles que suprimem a atividade bacteriana, ou em bactericidas, que são os que eliminam as bactérias do organismo humano (Tabela 4). Conceitos também válidos para antifúngicos e antivirais. Alguns antibióticos bacteriostáticos podem se tornar bactericidas dependendo da concentração no sítio infeccioso. Esse conceito é importante principalmente ao se tratar pacientes com imunodeficiência (Ex.: pacientes em quimioterapia têm pouca resposta imunológica e seriam melhor tratados com antibióticos bactericidas).

Tal classificação é feita de acordo com parâmetros farmacodinâmicos, como a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a Concentração Bactericida Mínima (CBM), que serão explicados com mais detalhes nos próximos capítulos.

**Tabela 4.** Classificação dos antimicrobianos quanto ao efeito sobre os microrganismos.

Efeito	Antibióticos/ Quimioterápicos
Bactericida	beta-lactâmicos, glicopeptídeos, polimixinas, rifampicinas, aminoglicosídeos, metronidazol e quinolonas
Bacteriostático	macrolídeos, lincosamidas, anfenicóis, linezolida, estreptograminas, tetraciclina e sulfonamidas

Fonte: Walter Tavares, 2014 (Adaptado).

### 1.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, A. A. et al. Efeito da penicilina G a cada três semanas sobre o surgimento de *Streptococcus viridans* resistentes à penicilina na microflora oral. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 98, n. 5, p.452-458, maio 2012.

ARIAS, C. A.; MURRAY, B. E. A New Antibiotic and the Evolution of Resistance. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 372, n. 12, p.1168-1170, 19 mar. 2015.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BITTENCOURT, J. M. T. Sulfamidoterapia em neurologia metodologia para seu emprego. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 1, n. 2, p.139-150, set. 1943.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed / McGraw Hill, 2012.

BUFFÉ, C.; ARAÚJO, B. V. de; COSTA, T. C.T. Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos na otimização de terapias antimicrobianas. **Caderno de Farmácia**, Porto Alegre, v. 7, n. 2, p.97-109, dez. 2001.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th. ed. Australia: Pearson, 2014.

FAUCI, A. S. et al. **Harrison's principles of internal medicine**. 19th. ed. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2015.

FLOWER, R. J. et al. **Rang e Dale, farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

GALLAGHER, J. C.; MACDOUGALL, C. **Antibiotics simplified**. 4th. ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2017.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

GOMES, E. S.; SCHUCH, V.; LEMOS, E. G.M. Biotechnology of polyketides: new breath of life for the novel antibiotic genetic pathways discovery through metagenomics. **Brazilian Journal Of Microbiology**, [s.l.], v. 44, n. 4, p.1007-1034, dez. 2013.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

LOURO, E.; ROMANO-LIEBER, N. S.; RIBEIRO, E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 41, n. 6, p.1042-1048, dez. 2007.

NATHAN, C.; CARS, O. Antibiotic Resistance — Problems, Progress, and Prospects. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 371, n. 19, p.1761-1763, 6 nov. 2014.

PASSOS, M.R.L., et al. Estudo da equivalência entre azitromicina e penicilina G benzatina no tratamento da sífilis, DST. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, [s.l.], v.16, n.1, p.52-66, 2004.

PAZIAN, G. M.; SASS, Z. F. S. Resistência Bacteriana a Antibióticos. **Revista Cesumar: Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**, Paraná, v. 11, n. 1, p.157-163, jun. 2006.

SPELLBERG, B.; BARTLETT, J. G.; GILBERT, D. N. The Future of Antibiotics and Resistance. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 368, n. 4, p.299-302, 24 jan. 2013.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

# 2 MICROBIOLOGIA E FLORA HUMANA NORMAL

Clarisse Barreira Teófilo, Leonardo Mendonça de Albuquerque,  
Luan Abdoral França Sousa, Melissa Soares Medeiros

## 2.1. MICROBIOLOGIA

### 2.1.1. INTRODUÇÃO

A microbiologia é o estudo de organismos microscópicos e de suas atividades. O estudo da distribuição natural, suas relações com outros seres vivos, seus efeitos benéficos e maléficos sobre os homens e as alterações que causam no meio ambiente são áreas de estudo da microbiologia.

Os microrganismos fornecem sistemas específicos para investigação das reações fisiológicas, genéticas e bioquímicas, que são base a vida. Podem ser estudados, em grande detalhes, os processos vitais dos organismos durante o crescimento, a reprodução, o envelhecimento e a morte.

Os principais grupos de microrganismos são os parasitas, os fungos e as bactérias. Os vírus, mesmo não sendo considerados seres vivos, têm algumas características semelhantes, sendo estudados como microrganismos.

### 2.1.2. VÍRUS

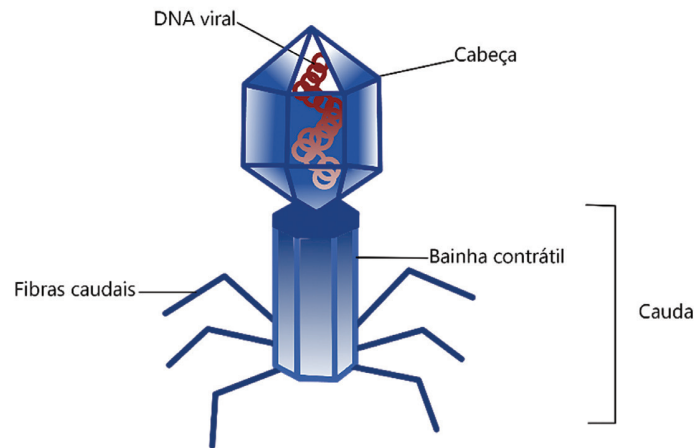
São mínimas partículas infecciosas que medem, em sua maioria, menos de 200 nm. São formados por uma cápsula proteica que envolve o material genético (capsídio) que pode ser formado por ácido desoxirribonucleico (DNA) ou por ácido ribonucleico (RNA) (Figura 1). Eles são parasitas intracelulares obrigatórios, pois só se replicam dentro de células de outro ser vivo.

As manifestações clínicas das doenças causadas por vírus variam conforme o tipo de célula infectada e conforme a resposta imune que o hospedeiro manifesta.

Existem cerca de 650 espécies de vírus que infetam e causam doenças nos seres humanos e outros animais. Os nomes das espécies podem caracterizar a doença que causam, o tecido que irão se localizar, as características do vírus e podem ser agrupados por pelas mesmas categorias dos nomes e ainda pelo meio de transmissão e pelo vetor.

Os vírus de DNA podem ser divididos em sete famílias, Poxviridae (vírus da varíola), Herpesviridae (vírus herpes simples, varicela-zóster), Hepadnaviridae (vírus da hepatite B), Adenoviridae, Papiloma viridae, Polyoma viridae (vírus JC), Parvoviridae (parvovírus B19). Os três primeiros são envelopados e os outros são desnudos.

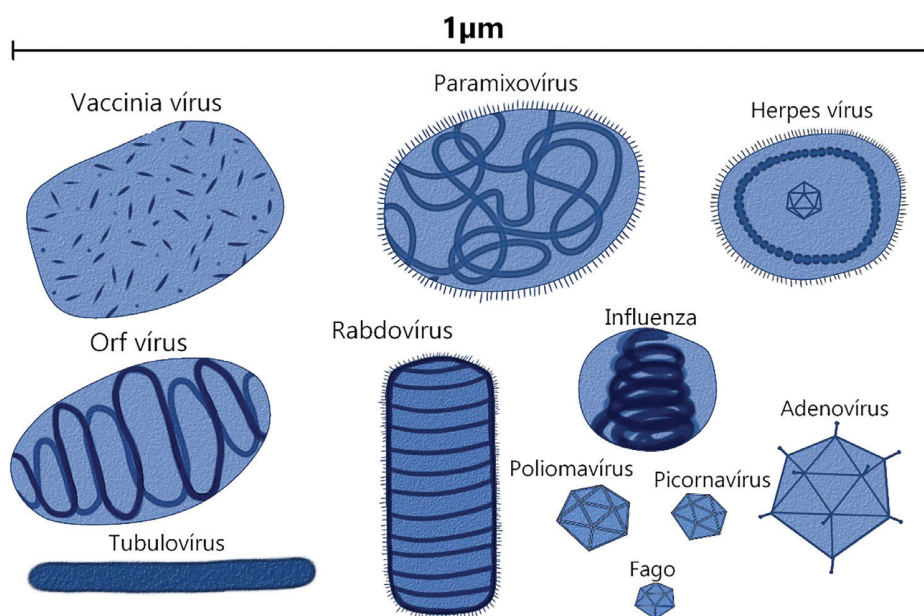




**Figura 1.** Estrutura do vírus. Fonte: Acervo de Stela de Castro Feitas

Os vírus de RNA podem ser divididos em treze famílias, *Paramyxoviridae* (vírus da parainfluenza, sarampo e caxumba), *Orthomyxoviridae* (vírus influenza A, B e C), *Arenaviridae* (vírus da febre de Lassa), *Rhabdoviridae* (vírus da raiva), *Filoviridae* (vírus Ebola), *Bunyaviridae* (vírus Sabiá), *Retroviridae* (HIV - vírus da imunodeficiência humana), *Reoviridae* (Rotavírus), *Delta*, *Picornaviridae* (poliovírus, rinovírus), *Caliciviridae* (vírus Norwalk), *Togaviridae* (vírus da rubéola), *Flaviviridae* (vírus da febre amarela, dengue e hepatite C) e *Coronaviridae* (Coronavírus). As cinco últimas famílias citadas têm RNA de sentido positivo, semelhante ao RNA mensageiro, sendo os dois primeiros desnudos e os outros três envelopados. Os seis primeiros têm RNA de sentido negativo e todos são envelopados. Já a família *Reoviridae* tem RNA positivo e negativo com capsídeo duplo, e a família *Retroviridae* tem RNA de sentido positivo que pode formar DNA e todos são envelopados (Figura 2).

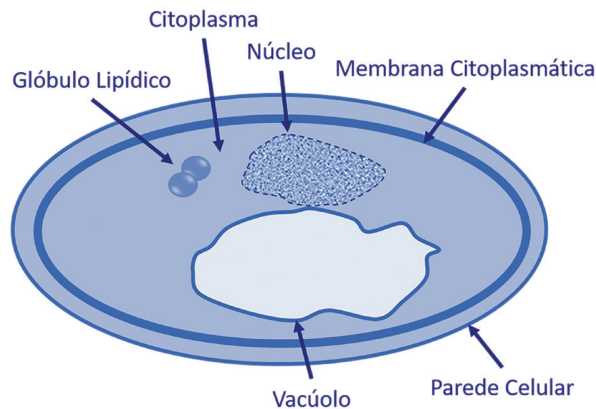
Existem vírus que não apresentam a estrutura padrão, como os “prions, que são bons exemplos de vírus atípicos, pois não apresentam ácido nucleico detectável, e os “mimivírus que apresentam tanto DNA como RNA.



**Figura 2.** Morfologia dos vírus. Fonte: Acervo de Stela de Castro Feitas.

### 2.13. FUNGOS

São seres eucariontes com membrana plasmática com ergosterol, parede celular de quitina e glicano, organelas citoplasmáticas e núcleo bem dividido (Figura 3). Eles podem ser unicelulares, que têm reprodução assexuada, e multicelulares ou filamentosos, que têm reprodução assexuada ou sexuada. Ainda existem fungos dimórficos que podem ter ambas as morfologias.



**Figura 3.** Organização celular da levedura.  
Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro

Os fungos têm nutrição heterotrófica como saprófitas, simbiontes, comensais ou parasitas. A respiração dos fungos é, geralmente, aeróbica, e alguns podem ser fermentadores facultativos. As doenças fúngicas ocorrem mais em indivíduos imunossuprimidos ou com doenças de base graves.

A maior importância clínica pode ser vista em: Zigomicetos (*Rhizopus* ou *Conidiobolus*) que causam zigomicose; Basidiomicetos (*Cryptococcus* ou *Malassezia*) causam criptococose; Arquisomicetos (*Pneumocystis jirovecii*) causam Pneumocistose; Hemiascomicetos (*Candida* sp.) causam candidíase; Euascomicetos (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*) causam dermatofitoses, histoplasmose, aspergilose, ceratite, pneumonia e micetoma.

As doenças causadas por fungos podem ser classificadas em micoses superficiais que atingem, superficialmente, a pele e os pelos como a pitiríase versicolor. As micoses cutâneas atingem uma camada queratinizada da pele e seus anexos podendo até ser sintomáticas como as dermatofitoses, que geram prurido, descamação, unhas espreçadas e opacas. As subcutâneas atingem as camadas mais profundas da pele e, geralmente, ficam localizadas, tendo como exemplos as cromoblastomicoses. As sistêmicas são as infecções mais graves que atingem até indivíduos saudáveis, como a histoplasmose e a coccidioidomicose. As oportunistas são as que ocorrem em indivíduos imunocomprometidos como pessoas com síndrome da imunodeficiência humana e transplantados, a candidíase, a criptococose e a pneumocistose são exemplos comuns.

### 2.1.4. BACTÉRIAS

As bactérias são seres procariontes pertencentes ao reino monera. Sua reprodução é assexuada e sua parede celular pode ser de dois tipos principais (figura 4); nas gram-positivas, a parede é uma espessa camada de peptidoglicano e, nas gram-negativas, a camada

de peptidoglicanos é fina e há também uma membrana externa sobreposta. A diferença da parede celular altera a forma de corar ou não com o corante gram; por causa disso, essa nomenclatura é utilizada.

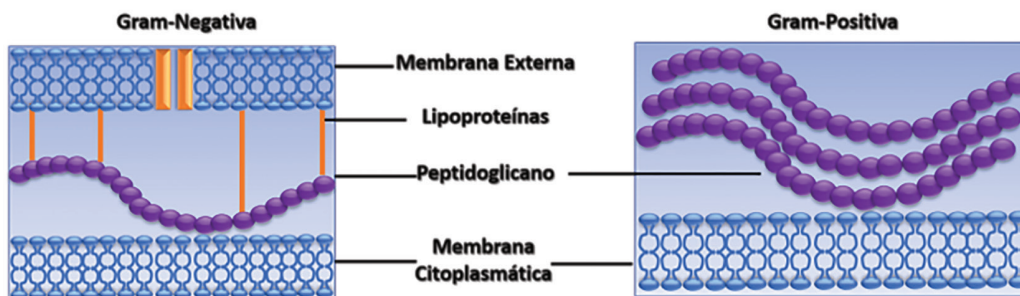
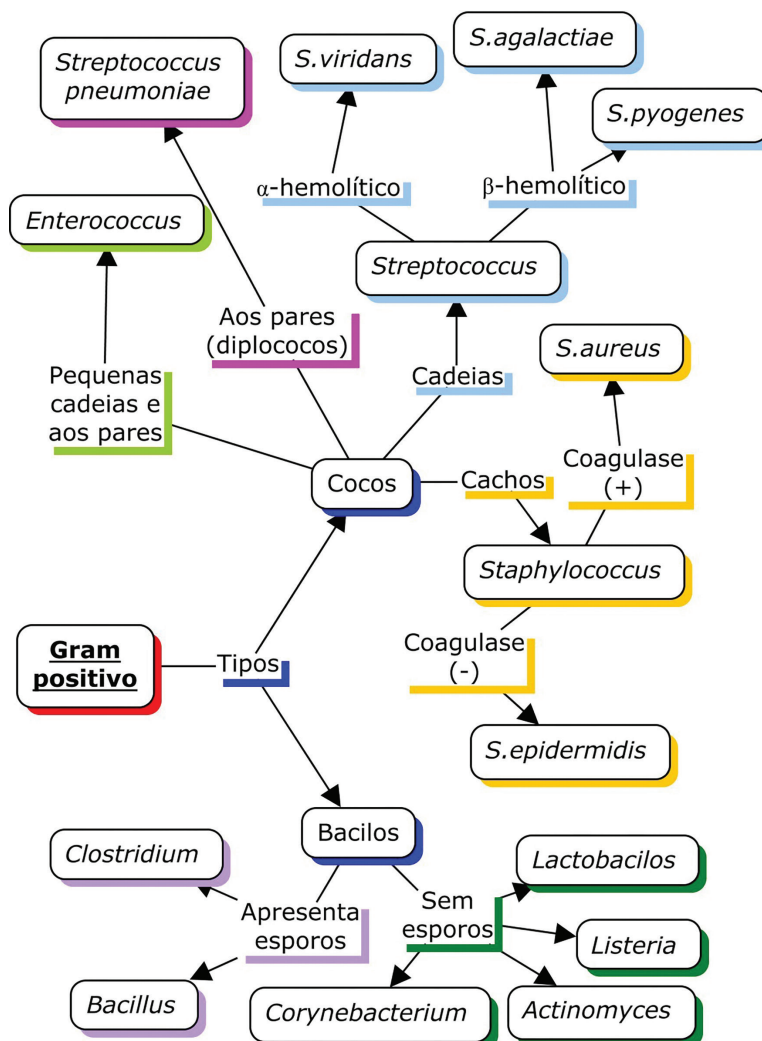


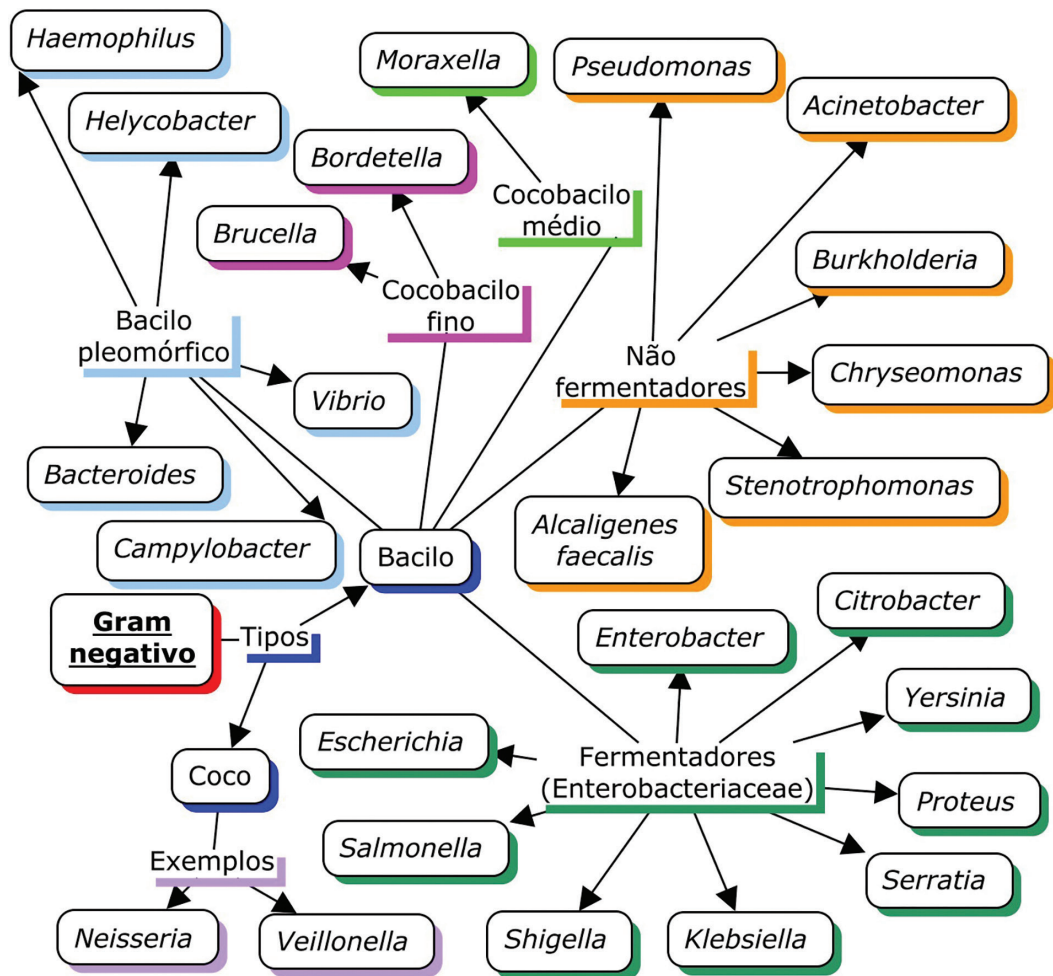
Figura 4. Parede celular bacteriana. Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

A classificação desses microrganismos é feita pelo tamanho, forma (bacilo ou coco) e arranjo espacial (aos pares ou em cachos). Outra maneira de diferenciar esses seres é por sua maneira de nutrição, produção de metabólitos e de enzimas e ainda as exigências do meio, necessitando de respiração anaeróbia ou aeróbia (Fluxogramas 1 e 2).



Fluxograma 1. Classificação Gram (+).

Autora: Clarisse Barreira Teófilo



**Fluxograma 2.** Classificação Gram (-).

Algumas bactérias são exceções às classificações de gram. As micobactérias são um bom exemplo disso, pois apresentam uma camada de peptidoglicano entrelaçada e ligada a um polímero de arabinoglicano, ficando envolvida por uma cobertura lipídica. Essa parede diferenciada confere a essas bactérias uma nova classificação, bacilo álcool ácido resistente (BAAR).

Outra exceção são os micoplasmas, que não possuem parede celular de peptidoglicanos e tomam posse de esteroides da célula hospedeira para formar sua membrana.

A reprodução da maioria das bactérias é assexuada, porém algumas gram-positivas produzem esporos que funcionam como uma autoproteção, pois, em condições desfavoráveis, a bactéria entra em estado de latência.

Em relação às exigências metabólicas, a grande parte das bactérias é anaeróbia facultativa, isto é, dependendo das condições do meio em que se encontra, altera seu metabolismo, mas existem bactérias aeróbias obrigatórias, como *Mycobacterium tuberculosis*, e anaeróbias obrigatórias, como o *Clostridium perfringens*. Doenças como tuberculose, celulite, pneumonia, uretrites gonocócicas, erisipela, impetigo, entre outras, são exemplos de afecções causadas por bactérias.

### 2.1.5. PARASITAS

São microrganismos complexos. Todos são eucariontes e, como os fungos, alguns são unicelulares e outros são pluricelulares. O seu tamanho e o seu ciclo de vida são variáveis de acordo com a espécie.

Esses seres podem ser classificados em dois reinos o Protozoa e Animalia (Metazoa). Eles são diferenciados pela morfologia intracitoplasmática. Os parasitas do reino Animalia podem ainda ser divididos em dois filos os *Nemathelminthes* e os *Platyhelminthes*.

#### 2.1.5.1. PROTOZOÁRIOS

Os seres vivos do reino Protozoa têm dimensão de 2 a 100 micrômetros. Seu núcleo é aderido à membrana, apresenta, ainda, vacúolos contráteis e digestivos que auxiliam sua nutrição. Podem mover-se por extrusões citoplasmáticas, pseudópodes, cílios ou flagelos.

Os protozoários com maior importância médica são a *Giardia sp.*, *Dientamoeba sp.*, *Trichomonas sp.*, *Leishmania sp.* (Figura 5), *Trypanosoma sp.*, *Acanthamoeba sp.*, *Entamoeba sp.*, *Cryptosporidium sp.*, *Isospora sp.*, *Toxoplasma sp.*, *Plasmodium sp.*, *Balantidium coli*). Esses microrganismos causam doenças sérias, como Giardíase e amebíase com manifestações clínicas, como diarreia. Podem gerar doenças sistêmicas como malária, doença de chagas ou até leishmaniose visceral.

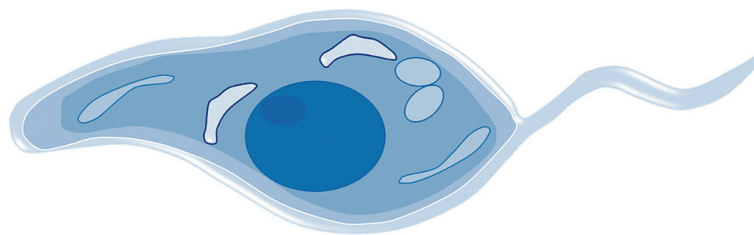


Figura 5. *Leishmania sp.* Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

#### 2.1.5.2. NEMATELMINTOS

São seres multicelulares, e a maioria é visível a olho nu. Apresentam simetria bilateral, são cilíndricos e têm tubo digestivo completo. A maioria é dioica. Seu pseudoceloma funciona como um sistema circulatório rudimentar e possuem cérebro.

O seu ciclo de vida inicia-se com a fecundação e posterior formação de um ovo envolto por três membranas. A maioria desenvolve o embrião (larva de primeiro estágio) no meio exterior. A partir dessa etapa, o embrião pode passar por um ciclo direto ou indireto, podendo necessitar de um hospedeiro intermediário. A larva infectante (larva de terceiro estágio) deve infectar o hospedeiro definitivo para continuar o ciclo e tornar adulto.

Os de maior importância médica são o *Ancylostoma duodenale*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Enterobius vermiculares*. Eles causam ancilostomose, ascariíase, strongiloidíase, enterobíase (oxiuríase), respectivamente.

#### 2.1.5.3. PLATELMINTOS

São seres multicelulares e, também, os helmintos mais inferiores. Apresentam simetria bilateral e órgãos sensitivos e de fixação na extremidade anterior. A maioria é achatada dor-

soventralmente. Eles são, geralmente, divididos em duas classes trematódeos e cestóides.

A classe Trematódea compreende ecto e endoparasitas, com corpo coberto por cutícula e tubo digestivo presente e dois gânglios cerebrais que representam seu sistema nervoso central. Existem espécies monoicas e dioicas.

O seu ciclo de vida é iniciado com a eliminação de um ovo com uma larva chamada miracídio. A larva continua seu ciclo de vida ao penetrar em um molusco (hospedeiro intermediário). A larva se desenvolve e forma o esporocisto, rédia e cercária. Esta última é a forma que parasita o ser humano (hospedeiro definitivo) por penetração ativa da pele e mucosas.

Os parasitas de importância médica são *Schistosoma mansoni* que causa esquistossomose e a *Fasciola hepatica* que causa a fasciolíase animal.

A classe Cestoda compreende endoparasitas, com corpo segmentado e cobertos por cutícula. Na extremidade anterior, ele apresenta órgãos de fixação, na intermediária apresenta o pescoço e, na terceira parte, apresenta o estróbilo. Possui gânglios e nervos laterais que representam seu sistema nervoso central. Geralmente, são hermafroditas tendo órgãos genitais femininos e masculinos e cada segmento do corpo (proglote).

O seu ciclo de vida é iniciado com a liberação de um ovo que contém uma oncosfera com ganchos. Um invertebrado torna-se hospedeiro intermediário ao ingerir o ovo que se desenvolve para formar uma larva chamada “cisticercoide”, que pode vir a formar um cisticerco que infecta suínos, bovinos e o homem. O ciclo termina após o cisticerco infectar o ser humano após o consumo de carnes cruas contaminadas com o parasita, que, nesse momento, irá se desenvolver e dará origem ao parasita adulto no ser humano (hospedeiro definitivo).

Os parasitas de importância médica são as *Taenia solium*, *Taenia saginata* que causam teníase e cisticercose; *Echinococcus granulosus* que gera hidatidose; *Hymenolepis nana* que ocasiona himenolepíase.

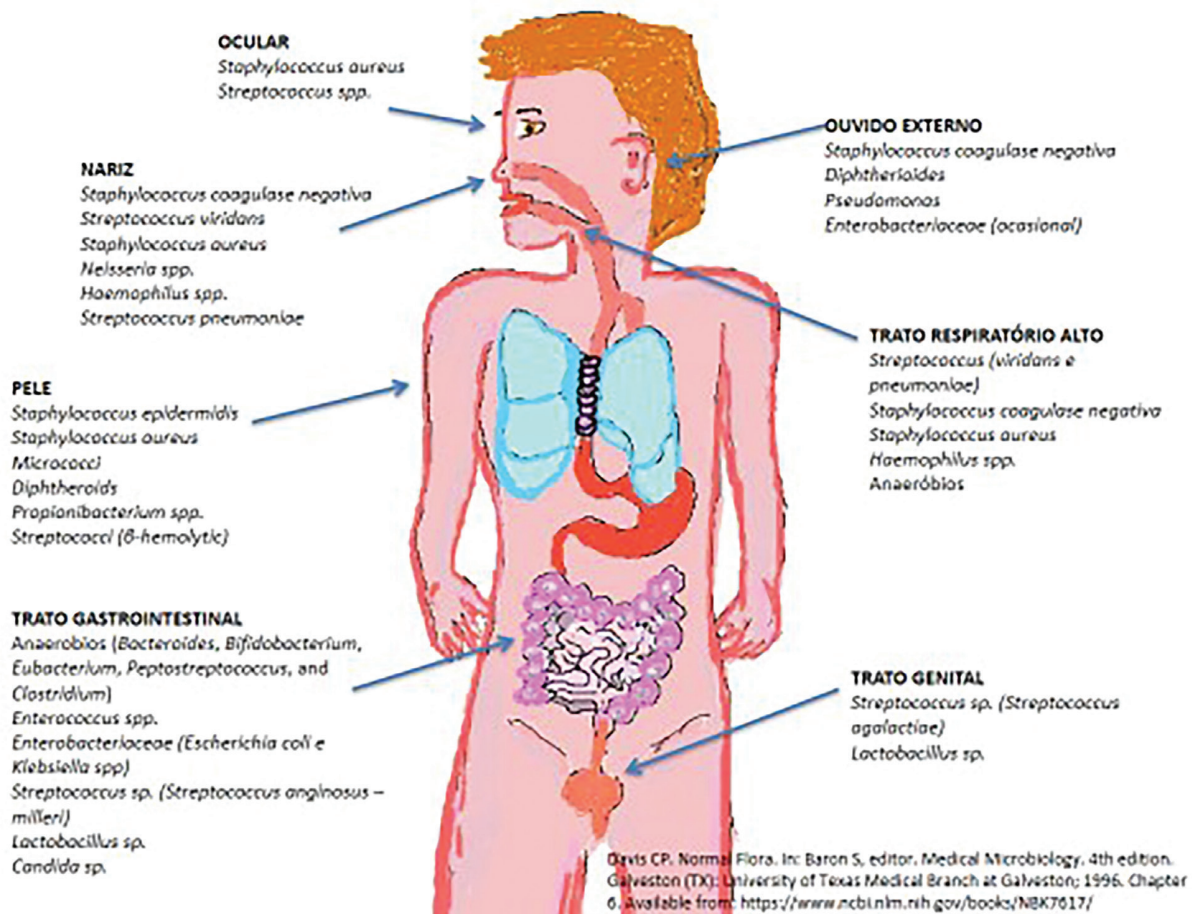
## 2.2. FLORA HUMANA NORMAL

O corpo humano é, continuamente, habitado por vários microrganismos. Essa flora é comensal é inofensiva no indivíduo hígido e pode gerar benefícios ao hospedeiro. Ela começa a surgir a partir do nascimento pelo contato com outros seres, com o ambiente e com os alimentos.

Esse conjunto de microrganismos varia conforme as condições fisiológicas, a idade, a alimentação e o lugar em que o ser humano vive.

Essa microbiota pode ser residente se os microrganismos daquela região tendem a ser fixos e em grande quantidade. Ela pode ser transitória se apresenta um caráter temporário e são facilmente removidos com facilidade por mecanismos naturais de defesa ou por ações de limpeza como lavagem das mãos.

A pele, os olhos, a boca, o trato respiratório superior, o trato gastrintestinal e o trato urogenital são os locais mais habitados por essa flora, principalmente, por apresentarem comunicação com o meio externo (Figura 6).



**Figura 6.** Exemplos da flora humana normal nos seus sítios (desenhado pelos autores) .

Fonte: Acervo de Melissa Soares Medeiros.

### 2.2.1. PELE E OUVIDO EXTERNO

Microbiota povoa toda a extensão da pele e apresenta-se em grande quantidade nos lugares mais quentes e úmidos. As bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus sp.* e *Streptococcus sp.* são as presentes em maior quantidade. Além dessas, ela apresenta *Bacillus sp.* e fungos como a *Candida sp.* e a *Malassezia furfur*.

### 2.2.2. VIAS AÉREAS SUPERIORES

Na cavidade oral e faringe, predominam *Streptococcus sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Velionella sp.*, *Neisseria sp.*, *Treponema sp.*, *Candida sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Mycoplasma sp.*. Na cavidade nasal, predominam *Corynebacterium sp.* e *Staphylococcus sp.*

### 2.2.3. TRATO GENITURINÁRIO

Predominam bactérias Gram-negativas. Os *Lactobacillus sp.*, *Streptococcus*, *Difteroides*, *Staphylococcus*. Fungos como a *Candida sp.* também são muito presentes nessa flora.

### 2.2.4. TRATO GASTROINTESTINAL

O esôfago não é muito povoado, apresentando uma, principalmente, microbiota transitória. Já no estômago, por causa do pH muito ácido, encontram-se poucas bactérias, como *Lactobacillus sp.*, *Streptococcus sp.* e *Helicobacter pylori*. No intestino delgado, predominam

*Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Lactobacillus sp.*, e poucas bactérias anaeróbias. A quantidade de anaeróbios aumenta quanto mais perto do íleo.

O intestino grosso é o local mais colonizado com uma grande predominância de bactérias anaeróbias, mas apresenta, também, *Eubacterium sp.*, *Bifidobacterium sp.*, *Bacterioides sp.* e *Escherichia coli*.

### 2.2.5. CONJUNTIVA

Pode ser estéril ou colonizada por *Difteroides*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus sp.*. Essa flora, geralmente, é controlada pela enzima lisozima que é liberada com a secreção lacrimal.

### 2.3. IMPORTÂNCIA DAS BACTÉRIAS

Algumas bactérias podem apresentar um papel de flora protetora, como a *E. coli*, que pode inibir o crescimento de *Shigela sp.* e outras bactérias patogênicas por competição. Os *Lactobacillus sp.* por sua vez, participam de duas formas, competem pelos sítios de adesão com outras bactérias e produzem substâncias que inibem o crescimento de outros microrganismos da microbiota.

Os subprodutos do metabolismo próprio das bactérias, principalmente das bactérias anaeróbias, como ácido acético, butírico e propiônico, promovem um ambiente intraluminal de restrito crescimento bacteriano, contribuindo para um equilíbrio da microbiota intestinal. Esparsas bactérias facultativas criam condições de anaerobiose por causa do seu alto consumo de oxigênio e, com isso, propiciam o crescimento de anaeróbios.

### 2.3. CONCLUSÃO

O estudo da microbiologia médica é de extrema importância para embasar a fisiopatologia das doenças infecciosas, e o uso de terapias antimicrobianas para determinadas etiologias. Com base no que foi visto neste capítulo, pode-se afirmar que a estrutura celular, material genético, reprodução e morfologia de cada microrganismo é primordial para o diagnóstico e tratamento adequado das afecções que acometem os seres humanos.

A flora humana normal é de suma relevância no estudo da medicina, pois, por causa desse conhecimento, sabe-se quais os microrganismos que geralmente são encontrados em determinados locais do corpo. É importante salientar, também, que esses seres vivos vivem em uma associação benéfica com o ser humano, porém isso pode mudar de acordo com a resposta imune do indivíduo e as possíveis terapias prévias com antimicrobianos, gerando infecções.

### 2.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, A.; TELLES, F. S. P. A parasitologia como exemplo da possibilidade de regras gerais para a ciência. **Hist. cienc. saude-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 211-214, Mar. 2010. Available from <<http://www.scielo.br/scielo.phpscript>. Access on 09 July 2017.

BENCHIMOL, J. L. A instituição da microbiologia e a história da saúde pública no Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 2, p. 265-292, Jan. 2000. Available from <[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid). Access on 08 July 2017.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.



BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th. ed. Australia: Pearson, 2014.

CASE, C. L.; FUNKE, B. R.; TORTORA, G. J. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

DAISY P, R. G. et al. Aprendizaje y consolidación de la asignatura de microbiología y parasitología medicas en la carrera de medicina. **Rev haban cienc méd**, Ciudad de La Habana, v. 9, n. 1, marzo 2010. Disponible en <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid). Access on em 08 jul. 2017.

DIAMENT, D. (edit.) et al. **Veronesi: tratado de infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

FILIPPIS, T.; NEVES, D. P. **Parasitologia básica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

BARROSO, H. (Coord.); MELIÇO-SILVESTRE, A. (Coord.); TAVEIRA, N. (Coord.). **Microbiologia médica**. Lisboa: Lidel, 2014.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis o drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

La microbiología médica, columna vertebral de la infectología. **Biomédica**, Bogotá, v. 36, supl. 1, p. 5-8, Dec. 2016. Available from <[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid). Access on 03 July 2017.

LEVINSON, W. **Microbiologia médica e imunologia**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

MARIANO, A. P. M.; MARIANO, M. L. M.; SILVA, M. M. **Manual de parasitologia humana**. 3. ed. Ilhéus: Editus, 2014.

MURRAY, P. R.; PFALLER, M. A.; ROSENTHAL, K. S. **Microbiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

PARIJA, S. C. Textbook of medical Parasitology, Protozoology & Helminthology. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 282, Oct. 2008. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid). Access on 08 July 2017.

PEDROSO, E. R. P.; ROCHA, M. O. C. (Edit.). **Fundamentos em infectologia**. Rio de Janeiro: Rubio, 2009.

ROBINSON RODRIGUEZ, R. J. et al. Perfeccionamiento de la microbiología y parasitología médicas mediante un enfoque interdisciplinario. **MEDISAN**, Santiago de Cuba, v. 18, n. 12, p. 1736-1747, dic. 2014. Disponible en <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid). Acesso em 08 jul. 2017.

SANCHEZ LERA, R. M.; OLIVA GARCIA, N. R. Historia del microscopio y su repercusión en la Microbiología. **Rev Hum Med**, Ciudad de Camaguey, v. 15, n. 2, p. 355-372, agosto 2015. Disponible en <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_artte](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_artte). Acesso em 08 jul. 2017.

# 3 FARMACOCINÉTICA DOS ANTIMICROBIANOS

Kathiane Moreira de Freitas Martins, Gláuber Alves Pereira,  
Melissa Soares Medeiros

## 3.1. INTRODUÇÃO

Para uma terapia farmacológica eficaz, é necessário que o fármaco consiga alcançar seu órgão-alvo em concentração suficiente para promover seu efeito. Essa premissa depende de diversos fatores intrínsecos aos seres humanos, os quais também estão envolvidos no processo de resistência dos microrganismos patológicos ou efeitos de substâncias tóxicas.

Todas as substâncias químicas precisam superar etapas mínimas para que alcancem a efetividade clínica. A princípio, o fármaco necessita atravessar barreiras fisiológicas do corpo humano (absorção). Após a absorção, o fármaco deve ser devidamente distribuído pelo organismo, através do um sistema sanguíneo e/ou linfático, até alcançar o órgão-alvo. Durante a distribuição, algumas barreiras são encontradas, como o metabolismo (principalmente hepático) – com a ativação ou inativação de substâncias – e a eliminação – sendo na forma inalterada ou metabolizada. Essas barreiras influenciam na capacidade do fármaco em atingir concentração mínima apropriada no órgão-alvo, a fim de exercer seu efeito desejado.

Este capítulo aborda uma visão geral das etapas farmacocinéticas de absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

## 3.2. ABSORÇÃO

Entende-se por absorção a passagem do fármaco de seu local de administração para o plasma sanguíneo, antes de chegar ao local de sua ação. As moléculas do fármaco devem-se mover pelo corpo de duas formas:

1. fluxo de massa (corrente sanguínea ou linfática): independe da natureza química molecular. Nesse contexto, as moléculas podem-se apresentar de forma livre ou ligadas a proteínas plasmáticas (visto mais adiante).
2. difusão (célula a célula): dependem de fatores como lipossolubilidade, transportadores, entre outros.

### 3.2.1. BARREIRAS FISIOLÓGICAS

Depois da administração do fármaco, este deve superar diversas barreiras para que seu transporte seja efetivado. Entre as principais barreiras celulares, estão a membrana biológica e a barreira hematoencefálica no sistema nervoso central (SNC).

#### 3.2.1.1. TRANSPORTE ATRAVÉS DE MEMBRANAS

As membranas celulares formam a barreira entre os meios intracelular e extracelular. Seu centro hidrofóbico é responsável por selecionar o tipo de molécula capaz de ultrapassar

sar os meios. Entretanto, a membrana não limita o transporte somente pela sua natureza química, mas também pelo tamanho molecular. Moléculas pequenas atravessam as membranas celulares de quatro maneiras principais: difusão direta, por transportadores de membrana, por pinocitose ou por difusão através de poros aquosos (aquaporinas).

### **3.2.1.2. TRANSPORTADORES DE MEMBRANA**

De maneira geral, os transportadores que regulam a entrada e a saída de solutos das células podem ser chamados de transportes carreadores ligados a solutos (*SLC – solute-linked carrier*), com destaque maior para os transportadores de cátions orgânicos (*OCT, organic cation transporters*) e de ânions orgânicos (*OAT, organic anion transporters*). A ligação do fármaco à sua proteína transmembrana ativa uma mudança de conformação, exigindo ou não energia para tal (difusão facilitada ou transporte ativo), permitindo a sua entrada na célula. Ao penetrar o meio intracelular, o fármaco é liberado da proteína, a qual retorna à conformação inicial. Moléculas que não possuem transportadores específicos podem ativar um processo de endocitose (pinocitose), com formação de vesícula por meio do englobamento molecular pela membrana celular.

### **3.2.1.3. DIFUSÃO DIRETA**

A difusão pela camada lipídica das membranas celulares ocorre livremente entre as moléculas apolares, respeitando-se a diferença de concentração entre os meios extracelular e intracelular. Além dessa diferença de concentração nos dois lados da membrana, o número de moléculas que atravessam por unidade de área em unidade de tempo é chamado de *coeficiente de permeabilidade (P)*. Outros fatores podem dificultar a passagem de fármacos, como a diferença de cargas elétricas entre a membrana e as moléculas (cargas elétricas iguais tendem a se repelir) e o pH do fármaco.

Muitos fármacos são ácidos ou bases fracas por natureza, e esse fator pode ser complicador de sua permeabilidade. Dependendo do ambiente onde se encontra o fármaco, este pode estar em sua forma ionizada ou não ionizada. Em ambientes de pH ácido, como estômago, as bases fracas tendem a estar dissociadas, dificultando a sua absorção pela mucosa. O mesmo ocorre em ambiente alcalino (intestino delgado por exemplo) com ácidos fracos. Portanto, pode-se dizer que ácidos fracos são mais bem absorvidos em ambientes ácidos, e bases fracas são melhor absorvidas em ambientes alcalinos.

### **3.2.1.4. SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

A barreira hematoencefálica é um grande desafio a ser vencido pelos fármacos, devido às suas estreitas junções intercelulares, especializadas em inibir a passagem de moléculas para o líquido. O fármaco destinado ao tratamento do SNC precisa ser pequeno e hidrofóbico para penetrar a barreira por difusão simples. Caso isso não seja possível, pode-se utilizar de proteínas carreadoras para o transporte facilitado ou ativo. Quando nenhuma dessas possibilidades foi atingida, é praticamente impossível transpor a barreira hematoencefálica, exceto utilizando a administração intratecal do fármaco, quando este é liberado diretamente no líquido cefalorraquidiano (via não utilizada para tratamento das meningites e encefalites).

### 3.2.2. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Todas as vias de administração de fármacos possuem vantagens e desvantagens, e delas depende a biodisponibilidade do fármaco. As principais vias de administração são: oral, sublingual, retal, cutânea (tópica) e injetável (subcutânea, intramuscular, intravenosa, intratecal e intravítrea), (tabela 1).

**Tabela 1.** Principais vias de administração de fármacos.

Via	Vantagens	Desvantagens
<b>Oral</b>	Simples, baixo custo, conveniência, sem quebra de solução de continuidade (risco de infecção)	Sofre metabolismo de primeira passagem e parte do fármaco não exercerá sua ação, além de demora no início da ação
<b>Sublingual</b>	Ação rápida, útil para fármacos instáveis no pH gástrico ou que sejam rapidamente metabolizados pelo fígado (escape de 1ª passagem)	Necessitam da cooperação do paciente; os fármacos devem apresentar sabor tolerável
<b>Retal</b>	Ação local ou sistêmica, pacientes impossibilitados de ingerir por via oral e sem possibilidade de acesso venoso, além do desvio da 1ª passagem	Desconforto na aplicação e constrangimento, microbiota local ampla, possibilidade de entrada para outra infecção
<b>Cutânea</b>	Simples, conveniente, indolor, não sujeita a metabolismo de 1ª passagem e a toxicidade	Exige fármaco altamente lipofílico, liberação lenta no local de ação; e sujeito à irritação local
<b>Injetável</b>	Rápida liberação no local de ação farmacológica e biodisponibilidade	Sujeita à toxicidade, eventualmente dolorosa, efeito irreversível, pode causar infecção, exige ambiente adequado e profissional treinado

Fonte: Kalant e Roschlau, 1991 (Adaptado).

Para atingir o órgão-alvo, o fármaco precisa passar pela etapa de absorção e, quando administrado por via oral também a etapa de metabolismo “de primeira passagem”, que se refere à circulação porta-hepática. A concentração que chega à circulação sistêmica para ser distribuída pelo organismo é entendida como biodisponibilidade do fármaco.

**Biodisponibilidade** = Fração do fármaco que chega à circulação sistêmica / Quantidade do fármaco administrada.

De maneira geral, a biodisponibilidade depende da via de administração, da composição química do fármaco e de fatores intrínsecos ao paciente. Diz-se que fármacos são bioequivalentes quando possuem a mesma biodisponibilidade.

### Quadro 1. Fatores que afetam a absorção gastrointestinal

Concentração, tamanho e formulação do fármaco  
Motilidade gastrointestinal  
Conteúdo intestinal (jejum ou com alimentos)  
Fluxo sanguíneo local  
Fatores físico-químicos e de interação entre fármacos

Fonte: Rang et al, 2016 (Adaptado).

## 3.3. DISTRIBUIÇÃO

A etapa seguinte à absorção do fármaco é a distribuição, realizada, principalmente, pela circulação sistêmica e, com menor percentual de participação, pelo sistema linfático. Após atingir níveis adequados na circulação, o fármaco precisa chegar ao órgão-alvo para exercer seus efeitos terapêuticos. Como não se consegue mensurar a concentração do fármaco no órgão-alvo, faz-se a medição dos níveis plasmáticos para estimar a concentração apropriada para o efeito terapêutico desejado.

A maioria dos fármacos, quando mensurados seus níveis no plasma, estão na sua forma ligada às proteínas plasmáticas. A albumina, por ser a proteína mais abundante, é a principal responsável por essas ligações. A quantidade de ligações depende da concentração do fármaco em sua forma livre, da afinidade do fármaco pelos locais de ligação e da concentração de proteínas no plasma. Qualquer alteração em um desses fatores desregula a distribuição do fármaco. Outro fator que pode alterar a distribuição é a competição pelo local de ligação comum por outro fármaco. Quando essa competição ocorre, um dos fármacos aumenta transitoriamente sua concentração plasmática na forma livre (não ligada). Entretanto, o organismo responde, na maioria das vezes, aumentando a sua excreção, para evitar efeitos tóxicos.

O volume de distribuição aparente ( $V_d$ ) se refere à proporção de fármaco dividido entre o plasma e os compartimentos corporais. Isto é, representa o volume necessário para conter a quantidade de fármaco total no organismo, em uma mesma concentração plasmática, em equilíbrio dinâmico:

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{[\text{Fármaco}]_{\text{plasma}}}$$

## 3.4. METABOLISMO

A eliminação de um fármaco refere-se à sua saída completa do organismo, por meio de dois processos: metabolismo e excreção. Fármacos de característica química polar são facilmente eliminados via renal (principal via de excreção), muitas vezes em sua forma inalterada. Fármacos de natureza lipofílica necessitam ser metabolizados para entrarem nessa via de excreção. Vários órgãos são capazes de metabolizar fármacos, mas essa função é exercida, principalmente, pelo fígado.

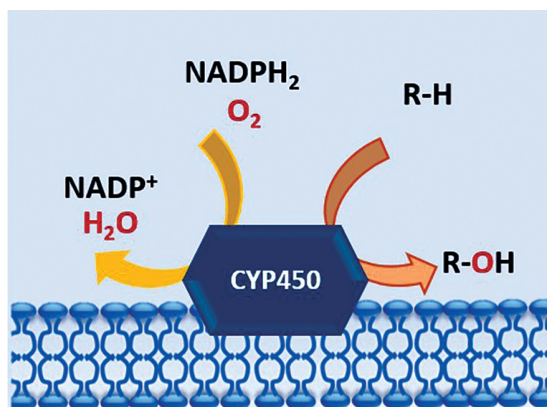
Para os fármacos administrados por via oral, o fígado realiza sua primeira ação atuando no metabolismo pré-sistêmico (“de primeira passagem”). Por meio da circulação porta, os hepatócitos têm a oportunidade de metabolizar fármacos antes que eles atinjam a circulação sistêmica. Isso

compromete a biodisponibilidade do fármaco, mesmo que ele seja bem absorvido pelos enterócitos. Além disso, a parede intestinal também realiza, em menor quantidade, o metabolismo pré-sistêmico.

Substâncias lipofílicas presentes na circulação sistêmica, apesar de maior capacidade de atravessar membranas celulares, precisam ser eliminadas do corpo. Dessa forma, faz-se necessária a metabolização desses compostos. O metabolismo de fármacos se dá por meio de duas fases, conhecidas como reação de fase 1 – que inclui oxidação, redução ou hidrólise – e reação de fase 2 – ou de conjugação.

### 3.4.1. REAÇÕES DE FASE 1

As reações de fase 1 são de caráter catabólico, formando espécies quimicamente mais reativas, podendo ser ou não mais tóxicas ou carcinogênicas. São, em geral, reações de oxidação, com a introdução de um grupo reativo à base de oxigênio à molécula (por exemplo hidroxila), tornando-a polarizada (figura 1). Esse grupo serve como local de sinalização para uma posterior reação de conjugação – frequentemente as reações de fase 1 precedem às de fase 2.



**Figura 1.** Reação de oxidação na fase1 catalisada pelo CYP450.

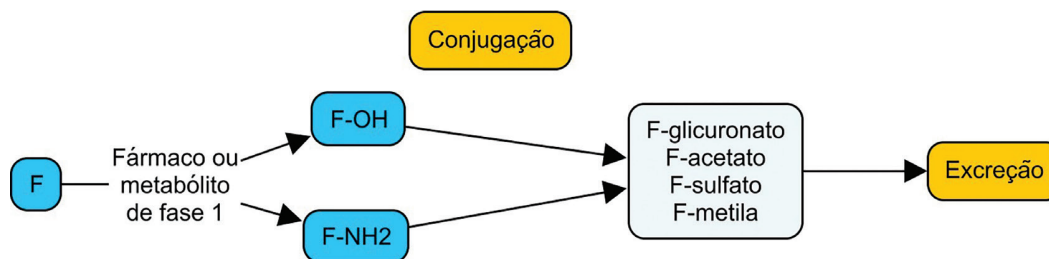
Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

O fígado é o órgão primordial nessa fase. Enzimas presentes no retículo endoplasmático dos hepatócitos são responsáveis por catalisar essas reações, em especial as do citocromo P450, hemoproteínas de uma grande família de enzimas relacionadas, porém distintas. Elas são abreviadas pela sigla CYP seguidas de um conjunto de letras e números que as diferenciam pela sequência de aminoácidos, pela sensibilidade a inibidores/indutores e pelas reações que catalisam. Entre as várias famílias já descritas do CYP, três principais estão envolvidas no metabolismo humano de fármacos: CYP1, CYP2 e CYP3.

A hidrólise pode ocorrer no plasma e em vários tecidos, sendo mais comum em ligações éster. A redução é menos comum na fase 1, mas pode estar relacionada ao metabolismo de alguns fármacos.

### 3.4.2. REAÇÕES DE FASE 2

Essas reações têm o objetivo de polarizar ainda mais a substância para sua excreção. São reações anabólicas (de síntese), que ocorrem, especialmente, no fígado e incluem conjugação. Seus substratos são fármacos com um grupo “polar” adequado ou um metabólito da fase 1 (figura 2). Insere-se, portanto, um grupamento químico, que pode ser glicuronil, sulfato, metil ou acetil, por enzimas de transferência, envolvendo, frequentemente, intermediários de alta energia.



**Figura 2.** Reações de conjugação. Esquema mostrando fármaco com grupamento polar ou metabólito polarizado. Inserção de grupamentos na reação de conjugação. Posterior excreção do fármaco e seus metabólitos. Fonte: Rang et al, 2016 (Adaptado).

### 3.5. EXCREÇÃO

As reações da fase de metabolismo aumentam a afinidade de fármacos ou seus metabólitos com a água (hidrofilia), permitindo, assim, a excreção renal (maioria dos fármacos). Outras vias de eliminação são utilizadas pelo organismo, com a via biliar, vias respiratórias e dérmica (em menor proporção) e via fecal (para fármacos pouco absorvidos pelo intestino delgado).

A reabsorção de fármacos desempenha importante papel na excreção biliar. Os hepatócitos movimentam diversas substâncias do plasma para a bile, os quais, quando concentrados, são novamente enviados para o intestino, para serem reabsorvidos, repetindo-se o ciclo (circulação êntero-hepática). Alguns fármacos possuem esse mecanismo permitindo o prolongamento de sua ação no organismo.

A taxa de excreção pelos rins depende do equilíbrio entre a filtração, secreção tubular ativa e reabsorção passiva. A via renal é mais bem quantificada pela medida da depuração, definida como taxa de eliminação de um fármaco do organismo em relação à concentração de plasma que o contém, em uma unidade de tempo. A depuração pode ser expressa da seguinte forma:

$$\text{Depuração} = \frac{\text{Metabolismo} + \text{Excreção}}{[\text{Fármaco}]_{\text{plasma}}}$$

O aumento do fluxo sanguíneo renal, associado ao aumento da taxa de filtração glomerular e à redução da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas aceleram a sua excreção. Outro fator importante na velocidade de depuração renal é a secreção tubular, mesmo quando o fármaco ainda está ligado às proteínas plasmáticas (penicilina por exemplo). A concentração tubular de um fármaco pode reduzir com a reabsorção nos túbulos proximais e distais. Isso pode ocorrer por influência do pH urinário, cuja característica nos túbulos proximais é ácida, favorecendo a eliminação de bases fracas. A alcalinização urinária tende a favorecer a eliminação de fármacos ácidos fracos.

### 3.6. MEIA-VIDA

Meia-vida ( $t_{1/2}$ ) é o tempo necessário para que a concentração plasmática do fármaco se reduza à metade durante a eliminação ou durante uma infusão constante. A meia-vida é importante, pois indica o tempo necessário para se atingir 50% do equilíbrio após mudanças na velocidade de administração da substância. Portanto, o conhecimento desse dado permite o médico calcular a frequência de doses necessária para manter a concentração plasmática do fármaco dentro do intervalo terapêutico. Entretanto, deve-se levar em consideração que alterações fisiológicas e patológicas do indivíduo alteram o cálculo das doses e seus intervalos de administração (tabela 2).

**Tabela 2. Fatores que influenciam a meia-vida do fármaco**

Fatores que aumentam	Fatores que reduzem
Inibição do citocromo P450 Insuficiência cardíaca Insuficiência renal Insuficiência hepática	Indução do citocromo P450

Fonte: Rang et al, 2016 (Adaptado).

### 3.7. CONCLUSÃO

Todos os fármacos precisam realizar todos os processos farmacocinéticos para desempenhar sua ação farmacológica no corpo humano. Esses processos englobam a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção desses fármacos. Apesar dos conceitos gerais, deve-se recordar que a aplicação dessas etapas deve levar em consideração as individualidades fisiológicas, químicas e estruturais de cada paciente com determinado fármaco.

### 3.8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th. ed. Australia: Pearson, 2014.

CORREIA, D. T. et al. Psychotropic drugs and liver disease: a critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. **World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics**. V. 8, n. 1, p. 26-38, feb/2017.

GOLAN, D. E. et al. **Principles of pharmacology basis of drugs therapy**. 4th. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2017.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

HU, G. et al. Availability, pharmaceuticals, security, pharmacokinetics, and pharmacological activities of patchouli alcohol. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. V. 1, 2017, p. 1-9.

KALANT, H.; ROSCHLAU, W. H. E. **Princípios de farmacologia médica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Basic & clinical pharmacology**. 13th. ed. California: Mc Graw Hill, 2015.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale: farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RIZK, M. L.; ZOU, L.; SAVIC, R. M.; DOOLEY, K. E. Importance of drug pharmacokinetics at the site of action. **Clin Transl Sci**. V. 10, p. 133-142, feb/2017.



# 4 FARMACODINÂMICA DOS ANTIMICROBIANOS

Matheus Arrais Alves, Carolina Sales Biermann, Gabriel Pinho Mororó,  
Danielle Maia Holanda Dumaresq, Melissa Soares Medeiros

## 4.1. INTRODUÇÃO

Um agente antimicrobiano pode promover dois tipos de efeitos sobre os patógenos. Um efeito pode ser inibitório sobre o crescimento e a replicação dos agentes microbianos (efeito estático, que pode ser bacteriostático, fungistático ou virustático) ou pode causar a morte do patógeno (efeito bactericida, fungicida ou viruscida). Tais efeitos são determinados pelos mecanismos de ação das drogas, por sua concentração no sítio de ação e pela sensibilidade do microrganismo.

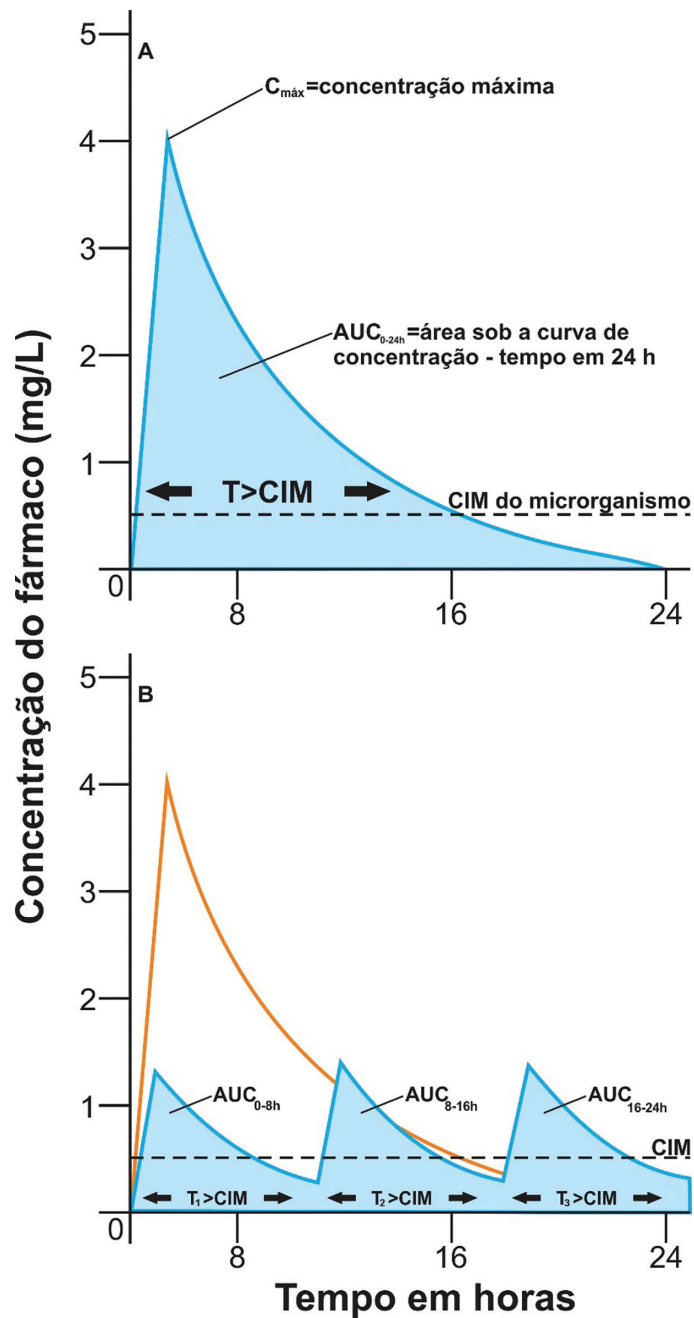
A eficácia dos fármacos antimicrobianos varia de acordo com os parâmetros e as propriedades farmacodinâmicas, sendo essencial para a compreensão desses conceitos.

## 4.2. PARÂMETROS FARMACODINÂMICOS

O parâmetro farmacodinâmico mais utilizado para otimizar terapias antimicrobianas é a concentração inibitória mínima (CIM), que pode ser definida como a menor concentração do fármaco que impede o crescimento bacteriano visível depois de 18-24h de incubação *in vitro*. Outro parâmetro utilizado é a concentração bactericida mínima (CBM), que é a concentração mínima do antibiótico que mata 99,9% do número original de bactérias após 18-24h de exposição. A relação entre a CIM e a CBM é importante para determinar se o antimicrobiano tem efeito bactericida ou bacteriostático. Quando a CBM é quatro vezes menor que a CIM, o medicamento é considerado como sendo bactericida, como os antibióticos beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas; se a relação CBM/CIM for maior que quatro, é considerada bacteriostática, como macrolídeos, tetraciclina e cloranfenicol.

A correlação da farmacocinética com a farmacodinâmica dos antimicrobianos, por meio da configuração da curva de concentração-tempo, é essencial para determinar a eficácia de determinado fármaco sobre os patógenos. Por exemplo, alguns esquemas posológicos podem potencializar o efeito antimicrobiano, pois a atividade microbicida ideal produzida pelo antibiótico pode ser alcançada mais facilmente pela maximização de determinadas configurações da curva concentração-tempo.

Algumas classes de antimicrobianos variam as posologias conforme a curva de concentração-tempo, sendo essencial para a compreensão desta curva. A figura 1A demonstra a curva de concentração-tempo de um antibiótico, com definições da concentração de pico ( $C_{pmáx}$ ), da área sob a curva (AUC), que é uma medida da concentração total do fármaco em um tempo específico e da fração do intervalo posológico durante o qual a concentração fica acima da CIM ( $T > CIM$ ).



**Figura 1.** Efeito dos diferentes esquemas posológicos na configuração da curva de concentração-tempo. Na curva B, a AUC total para a dose fracionada é determinada, somando-se a  $AUC_{0-8h}$ , a  $AUC_{8-16h}$  e a  $AUC_{16-24h}$ , totalizando a mesma  $AUC_{0-24h}$  da curva A. Em relação ao intervalo que a concentração do fármaco fica acima da CIM, soma-se o  $T_1 > CIM$ ,  $T_2 > CIM$  e  $T_3 > CIM$ , obtendo-se um intervalo maior que o da curva A. Fonte: Mandell, Douglas e Bennett, 2015 (Adaptado).

Pela análise da figura 1B, quando a dose é dividida e administrada em intervalos mais curtos, a razão  $C_{p\acute{m}a\acute{x}}/CIM$  diminui. Entretanto, o intervalo, durante o qual a concentração do antimicrobiano persiste acima da CIM ( $T > CIM$ ), aumenta com o esquema de doses mais frequentes, apesar de a dose total administrada ser a mesma.

### 4.3. PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Os agentes antimicrobianos diferem no esquema posológico de acordo com a curva de concentração-tempo para obter a melhor eficácia, sendo divididos em agentes que dependem do tempo (tempo-dependente) ou que dependem da concentração (concentração-dependente) para exercer sua ação eliminadora do patógeno.

#### 4.3.1. FÁRMACOS TEMPO-DEPENDENTES

Esse grupo de antimicrobianos tem maior atividade microbicida quando a concentração persiste acima da CIM por mais tempo durante o intervalo entre as doses ( $T > CIM$ ). A importância clínica deste fato é que um antimicrobiano otimizado pelo  $T > CIM$  deve ser administrado mais vezes durante o dia. Outra maneira para otimizar a eficácia do antimicrobiano é prolongar a meia-vida por outros fármacos, garantindo, assim, concentrações farmacológicas que persistam acima da CIM pelo maior tempo possível. Exemplos desse grupo são as penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, monobactâmico, macrolídeos, linezolida, tigeciclina, doxiciclina e clindamicina.

#### 4.3.2. FÁRMACOS CONCENTRAÇÃO-DEPENDENTES

Em contraste com os agentes que dependem do tempo para eliminar o patógeno, para outros antimicrobianos o que importa é a concentração de pico. Assim, fármacos como os aminoglicosídeos e as fluoroquinolonas exercem seu efeito nas bactérias quando as concentrações estão bem acima da CIM do patógeno. Esses antimicrobianos que apresentam dependência entre  $C_{pmáx}/CIM$  geralmente podem ser administrados a intervalos mais longos, ou seja, com uma grande dose única diária. A explicação para isso é que tais fármacos apresentam efeito pós-antibiótico (EPA) prolongado.

O EPA é definido como a persistência da atividade inibitória de um antibiótico sobre um determinado microrganismo por um período de tempo, após a concentração plasmática do fármaco estar abaixo da CIM.

#### 4.3.3. FÁRMACOS QUE DEPENDEM DA RAZÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO TOTAL (AUC) E CIM

Nesse grupo, o esquema posológico não tem qualquer efeito na eficácia, importando só a dose cumulativa. Assim a  $AUC/CIM$  é mais importante que o intervalo durante o qual a concentração persiste acima de determinado limite. Vancomicina, tetraciclina, macrolídeos e linezolida fazem parte desse grupo.

A Tabela 1 representa o que foi explicado acima sobre as propriedades farmacodinâmicas e os exemplos de cada grupo de fármacos:

**Tabela 1.** Parâmetros Farmacodinâmicos e fármacos.

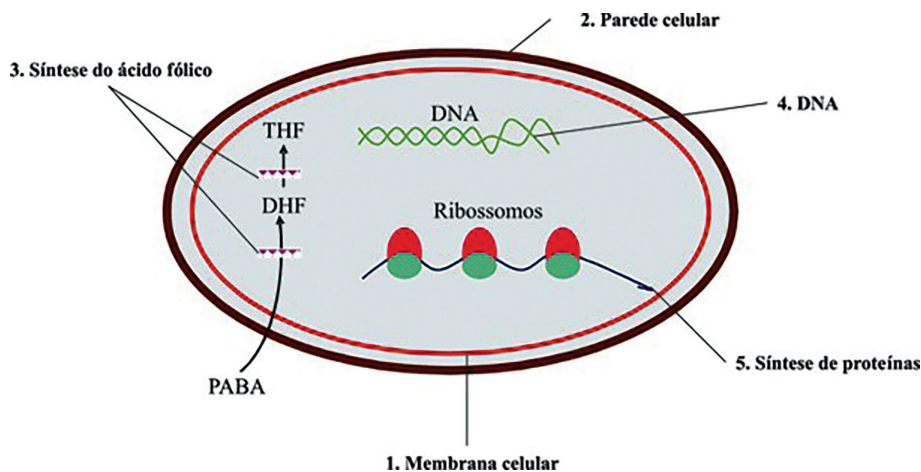
Parâmetro Farmacodinâmico	Drogas
T > CIM	Penicilinas Cefalosporinas Carbapenêmicos Monobactâmicos
AUC/CIM	Tetraciclina Vancomicina Macrolídeos Clindamicina Estreptograminas Tigeciclina Daptomicina
CP <sub>máx</sub> /CIM	Aminoglicosídeos Fluoroquinolonas

Fonte: Harrison, 2013 (Adaptado).

#### 4.4. MECANISMO DE AÇÃO

Além de conhecer os princípios farmacodinâmicos e como eles interferem na escolha do antimicrobiano, é necessário saber como tais fármacos agem para combater os microrganismos.

As drogas antimicrobianas exercem o seu mecanismo de ação de várias formas, por exemplo, interferindo na síntese da parede celular, alterando a permeabilidade da membrana citoplasmática, promovendo alterações na síntese proteica, inibindo a síntese de ácidos nucleicos e interferindo na replicação do cromossomo (Figura 2).



**Figura 2.** Locais de ação dos antimicrobianos.

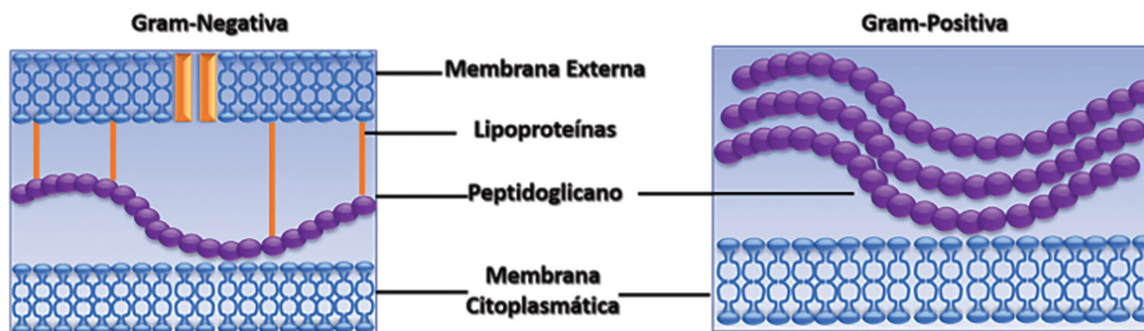
Legenda: PABA: ácido para-aminobenzoico; DHF: ácido diidrofólico; THF: ácido tetraidrofólico.

Autor: Matheus Arrais Alves (Adaptado da Internet)

##### 4.4.1. ANTIMICROBIANOS QUE INTERFEREM NA SÍNTESE DE PAREDE CELULAR

A parede celular é uma estrutura rígida comum às bactérias (exceto aos micoplasmas), leveduras e plantas. Essa estrutura envolve a membrana citoplasmática, tendo como função dar forma à bactéria e servir como barreira mecânica e osmótica.

A parede celular das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas apresentam constituição diferente, porém ambas apresentam o mesmo substrato, o peptidoglicano, que é um polímero mucopeptídeo, formado por longas cadeias de polímeros de açúcares, o N-acetilglicossamina e N-acetil-ácido-murâmico. Uma bactéria Gram-positiva tem uma parede celular simples e espessa, formada por múltiplas camadas, constituída, principalmente, de peptidoglicano envolvendo a membrana citoplasmática. Outros componentes, como os ácidos teicoico, lipoteicoico e polissacarídeos complexos, também fazem parte da parede celular dos germes Gram-positivos. Na bactéria Gram-negativa, a parede celular é mais complexa, composta por uma fina camada de peptidoglicano, envolta por uma membrana externa que é peculiar às bactérias Gram-negativas. O espaço entre a membrana externa e a membrana citoplasmática, que contém a parede celular, é chamado espaço periplasmático ou periplasma (Figura 3).



**Figura 3.** Estrutura das bactérias Gram-positiva e Gram-negativa.

Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

Para que o peptidoglicano cumpra sua função na bactéria é necessária a formação de longas cadeias desse mucopeptídeo. Essas cadeias são obtidas por meio de ligações cruzadas entre um peptídeo e outro, reforçando a parede celular e garantindo sua rigidez. A ligação cruzada do peptidoglicano é mediada por enzimas bacterianas chamadas Proteínas Ligadoras de Penicilina ou PBPs (do inglês *Penicillin-Binding Proteins*). Antibióticos como os beta-lactâmicos, fosfomicina, vancomicina e outros glicopeptídeos, bacitracina e cicloserina agem em várias etapas da formação do mucopeptídeo, inibindo a síntese da parede celular e, assim, promovendo um efeito bactericida (Tabela 2).

**Tabela 2.** Antibióticos que inibem a síntese de parede celular.

Bactericidas	Drogas
Beta-lactâmicos	Penicilinas Cefalosporinas Carbapenêmicos Monobactâmicos
Glicopeptídeos	Vancomicina Teicoplanina
Fosfomicina	-
Bacitracina	-

Fonte: Walter Tavares, 2014 (Adaptado).

As equinocandinas, uma classe de antifúngicos, agem ao nível da parede celular fúngica ao inibirem a síntese do 1,3-Beta-glicano, resultando em instabilidade osmótica e morte celular (Tabela 3).

**Tabela 3.** Antifúngicos que inibem a síntese de parede celular.

Fungicidas	Drogas
Equinocandinas	Caspofungina Micafungina Anidulafungina

Fonte: Katzung, 2014; e Walter Tavares, 2014 (Adaptado).

#### 4.4.2. ANTIMICROBIANOS QUE INTERFEREM NA PERMEABILIDADE DA MEMBRANA CITOPLASMÁTICA

A membrana citoplasmática tem uma estrutura bilipídica semelhante a membranas de eucariontes. Localiza-se abaixo da parede celular e circunda o citoplasma, sendo composta por proteínas, lipídios, principalmente, fosfolipídios, não havendo, entretanto, esteróis nas bactérias, os quais estão presentes nos fungos.

A permeabilidade seletiva é uma característica fundamental da membrana citoplasmática. É por meio dela que a bactéria controla a passagem de substâncias para o interior das células e a saída de dejetos provenientes do catabolismo celular. Quando a permeabilidade seletiva é rompida, por exemplo, quando há alterações físico-químicas da membrana citoplasmática, ocorre a morte bacteriana, pois essa alteração leva à saída de substâncias essenciais da célula, como ácidos nucleicos, fosfatos, purinas e íons, ou facilita a entrada de elementos nocivos ao metabolismo celular bacteriano.

Alguns antibióticos, como a polimixina e a tirotricina ligam-se aos componentes da membrana citoplasmática, atuando como detergentes catiônicos, promovendo uma desestruturação celular. Além disso, existem antifúngicos, como a anfotericina B e a nistatina, que agem, ligando-se ao ergosterol, alterando a permeabilidade da célula. Os azóis antifúngicos, como cetoconazol, fluconazol, itraconazol, agem inibindo a 14-alfa-esterol desmetilase, comprometendo a biossíntese do ergosterol na membrana citoplasmática, inibindo, assim, o crescimento dos fungos (Tabela 4). O efeito resultante desses antimicrobianos é a morte do organismo, ou seja, efeitos bactericida e fungicida.

**Tabela 4.** Antimicrobianos que interferem na permeabilidade da membrana plasmática.

Classe	Drogas
Antibióticos antibacterianos (bactericidas)	Polimixinas Tirotricina
Antibióticos antifúngicos (fungicidas)	Anfotericina B Nistatina Metil-partricina
Azóis antifúngicos (fungicidas)	Cetoconazol Fluconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol

Fonte: Walter Tavares, 2014 (Adaptado).

### 4.4.3. ANTIMICROBIANOS QUE INTERFEREM NA SÍNTESE PROTEICA

A síntese proteica é iniciada pelo processo de transcrição. Tal processo é responsável por sintetizar uma molécula de ácido ribonucleico (RNA) chamada RNA-mensageiro (RNA-m), em que é utilizado o código genético contido no DNA cromossômico da bactéria. Cada molécula de RNA-m contém a informação genética necessária para a produção da proteína desejada, funcionando, assim, como molde para a formação da proteína. Esse processo ocorre com a presença do complexo enzimático RNA-polimerase. A RNA-polimerase bacteriana apresenta muitas diferenças, tanto estruturais como funcionais, da RNA-polimerase eucariótica, sendo assim, um alvo ideal para a ação dos antimicrobianos. As rifamicinas agem inibindo a RNA-polimerase das bactérias, bloqueando a formação da molécula de RNA-m (Tabela 5). Isso leva ao comprometimento da síntese proteica e morte da bactéria.

Os ribossomos são estruturas macromoleculares responsáveis pela síntese proteica, a partir da informação contida no RNA-m, de eucarióticos e bactérias. Essa etapa da formação da proteína é chamada de translocação. Os ribossomos são compostos de RNA-ribossômico (RNA-r) e proteínas. Apesar de realizarem a mesma função em eucarióticos e bactérias, eles apresentam tamanhos diferentes. O ribossomo bacteriano tem um tamanho 70S, formado por uma subunidade 50S e por uma subunidade 30S, já o ribossomo eucariótico tem tamanho 80S e consiste em uma subunidade 60S e uma subunidade 40S.

Para que ocorra o processo de translocação, é necessário outro tipo de RNA, o RNA-transportador (RNA-t), que é responsável por levar os aminoácidos obtidos pela células para se ligarem à composição do peptídeo, fornecendo, assim, a matéria-prima para a formação das proteínas.

Os RNA-m fixam-se aos ribossomos em sua fração 30S. Nesse momento, o ribossomo lê a informação contida no RNA-m e, em seguida, os RNA-t ligam-se ao complexo RNA-m-ribossomo, promovendo várias reações catalisadas pela enzima peptidil-transferase. Essas reações são responsáveis por deslocar o ribossomo ao longo do RNA-m e ligar os aminoácidos fornecidos pelo RNA-t, formando, assim, o polipeptídeo (Figura 4).

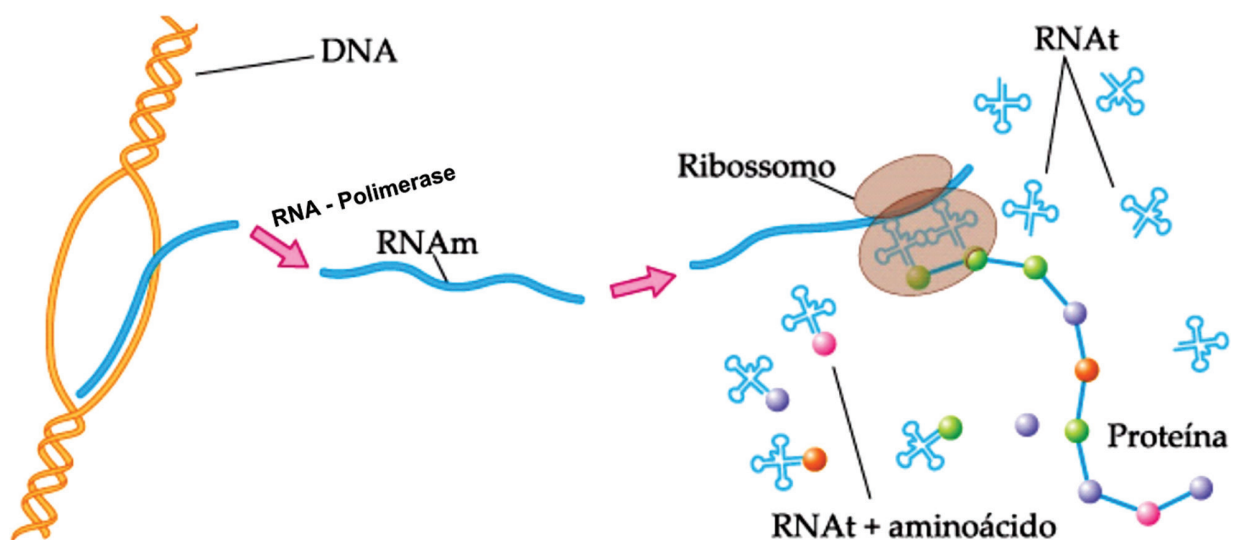


Figura 4. Etapas da síntese proteica bacteriana.  
Autor: Matheus Arrais Alves (Adaptado da Internet)

As tetraciclinas e as glicilciclinas exercem efeito bacteriostático por se ligarem, de maneira reversível, à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, bloqueando a ligação do aminoácido-RNA<sup>t</sup> ao complexo RNAm-ribossomo, impedindo, assim, a adição de aminoácidos ao peptídeo em crescimento. Os aminoglicosídeos ligam-se à subunidade 30S de forma irreversível, interferindo com o complexo de iniciação da formação do peptídeo, além de distorcer o RNA-m ligado à porção 30S. Essa distorção é responsável por uma leitura errônea do RNA-m, o que provoca a incorporação de aminoácidos errados no peptídeo, originando, assim, proteínas sem função ou tóxicas. Essas proteínas aberrantes promovem alterações na função bacteriana, levando à morte celular. Assim, os aminoglicosídeos são os únicos que interferem na síntese proteica, promovendo um efeito bactericida.

Os antibióticos macrolídeos, cloranfenicol, tianfenicol, lincosamidas, estreptograminas e as oxazolidinonas inibem a síntese proteica ao se ligarem à porção 50S do ribossomo, impedindo a ligação do RNA-t e, conseqüentemente, bloqueando a união dos aminoácidos ao peptídeo em crescimento, exercendo efeito bacteriostático.

**Tabela 5.** Antimicrobianos que interferem na síntese proteica.

Mecanismo de ação	Antimicrobianos
Inibem a formação do ARN	Rifamicinas
Originam proteínas erradas (bactericidas)	Aminoglicosídeos (30S)
Bloqueiam a síntese proteica (bacteriostáticos)	Macrolídeos (50S) Lincosamidas (50S) Anfenicóis (50S) Estreptograminas (50S) Oxazolidinonas (50S) Tetraciclinas (30S)

Fonte: Katzung, 2014; e Walter Tavares, 2014 (Adaptado).

#### 4.4.4. ANTIMICROBIANOS QUE INIBEM A SÍNTESE DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Os ácidos nucleicos são constituintes dos ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico, sendo, assim, essenciais para o metabolismo da bactéria. Por exemplo, o DNA constitui o cromossomo das células bacterianas e o RNA é importante para várias etapas da síntese proteica.

Para a síntese de ácidos nucleicos, existe um cofator, o ácido tetraidrofólico, que deve ser produzido pelas bactérias. O ácido tetraidrofólico é sintetizado como se segue (Figura 5). A enzima diidropteroato sintetase utiliza o ácido para-aminobenzoico (PABA) presente na matéria orgânica e pirofosfato de diidropterina para formar ácido diidrofolico, que será convertido posteriormente em diidrofolato. Pela ação da enzima diidrofolato redutase, o diidrofolato é convertido em ácido tetraidrofólico.

Essa via de síntese do ácido tetraidrofólico é o alvo dos quimioterápicos sulfamídicos e diaminopimidínicos. Como análogos estruturais do PABA, as sulfonamidas inibem a diidropteroato sintetase e a produção de folato. Essa classe de fármaco, frequente-



mente, é utilizada em associação com a trimetoprima, um derivado diaminopirimidínico, que atua como inibidor da diidrofolato redutase. Ambas as classes têm, como efeito final, bloquear a produção de ácidos nucleicos por inibir a síntese de ácido tetraidrofólico, precursor necessário para a formação dos ácidos nucleicos. Conseqüentemente à ação sobre a síntese do DNA, as bactérias deixam de se reproduzir, e o bloqueio da síntese do RNA causa inibição da formação de proteínas. Com isso, essas classes promovem um efeito bacteriostático.



Figura 5. Síntese de ácidos nucleicos.

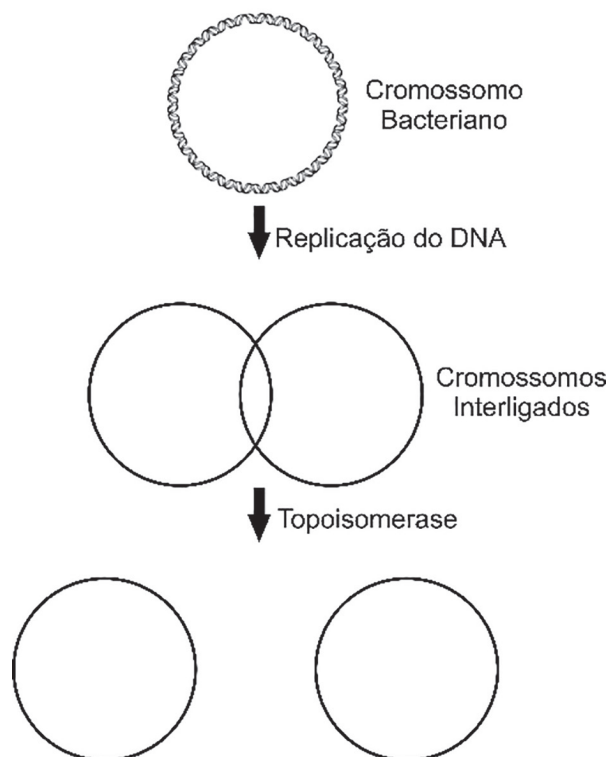
#### 4.4.5. ANTIMICROBIANOS QUE INTERFEREM NA REPLICAÇÃO

A replicação depende de enzimas bacterianas que usam o cromossomo já existente como molde para a síntese de um segundo cromossomo idêntico. O DNA do cromossoma bacteriano é formado por uma dupla-hélice de nucleotídeos, que se encontram enroladas fortemente (Figura 6). Esse estado forte de enrolamento é denominado superespiralamento do DNA e é fundamental para a sobrevivência da bactéria, tendo como objetivo ocupar o menor espaço na célula.

Para que ocorra a replicação, os filamentos individuais do DNA de dupla-hélice precisam ser separados. Essa separação é obtida pela enzima bacteriana DNA-girase (topoisomerase II). Quando as cadeias de nucleotídeos não estão mais ligadas, a enzima DNA-polimerase promove a formação de cadeias de nucleotídeos que é complementar às outras que estão separadas, sendo, então, ligadas novamente pela ação da DNA-girase, ocorrendo o superespiralamento.

Após o término da replicação, os dois cromossomos originados, frequentemente, são interligados, sendo um problema para a bactéria quando ela tenta separar um cromossomo para cada célula filha durante a divisão celular. Do mesmo modo que ocorre na separação do DNA de dupla-hélice, as topoisomerases II e IV são responsáveis por segregar os cromossomos interligados, e, por fim, promover o superespiralamento dos cromossomos formados.

**Figura 6.** Replicação do cromossomo bacteriano.



Autor: Matheus Arrais Alves (Adaptado de Alan Hauser, 2013)

As quinolonas bloqueiam a replicação bacteriana ao inibirem a DNA-girase e a topoisomerase IV, conseqüentemente não há o superespiralamento, e o DNA bacteriano passa a ocupar um espaço maior do que a bactéria pode suportar. O efeito final é bactericida por romperem a célula bacteriana.

#### **4.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BROOKS, G. F. et al. **Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg**. 26. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed / McGraw Hill, 2012.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th. ed. Australia: Pearson, 2014.

CASE, C. L.; FUNKE, B. R.; TORTORA, G. J. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

CLARK, D. P. et al. **Microbiologia de Brock**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

CZOCK, D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial drugs. **Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology**, [s.l.], v. 5, n. 5, p.475-487, maio 2009. Informa Healthcare.

- DIAMENT, D. **Veronesi: tratado de infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.
- FAUCI, A. S. et al. **Medicina interna de Harrison**. 18. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- FLOWER, R. J. et al. **Rang e Dale, farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- GALLAGHER, J. C.; MACDOUGALL C. **Antibiotics simplified**. 4th. ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2017.
- GARG, G. R.; GUPTA, S. **Review of Pharmacology**. 9th. ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2015.
- GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis o drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.
- HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.
- KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- LEVISON, M. E.; LEVISON, J. H. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. **Infectious Disease Clinics of North America**, [s.l.], v. 23, n. 4, p.791-815, dez. 2009. Elsevier BV.
- LEVINSON, W. **Microbiologia médica e imunologia**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.
- MUELLER, M. Issues in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-Infective Agents: Kill Curves versus MIC. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s.l.], v. 48, n. 2, p.369-377, fev. 2004.
- MURRAY, P. R.; PFALLER, M. A.; ROSENTHAL, K. S. **Microbiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

# 5 RESISTÊNCIA BACTERIANA

Stefanie Queiroz Ribeiro, Matheus Pinho Esmeraldo, Suélen Basso,  
Melissa Soares Medeiros

## CASO CLÍNICO:

Paciente do sexo feminino, 72 anos, foi admitida em uma emergência local após fratura do colo do fêmur por queda da própria altura. O tratamento de escolha foi redução fechada e fixação interna da fratura, sendo realizado no mesmo dia. No pós-operatório, o quadro da paciente evoluiu com retenção urinária, sendo necessária a introdução de sonda vesical de demora. Após 72 horas, a paciente começou a apresentar quadro de febre, letargia e queda do estado geral. Diante disso, solicitou-se urocultura com antibiograma e iniciou-se terapia empírica com ciprofloxacina 500 mg VO 12/12 horas. Após 24 horas de antibioticoterapia, a paciente evoluiu com quadro de desconforto respiratório e foi diagnosticada com Pneumonia. A hemocultura evidenciou *Klebsiella pneumoniae* sensível apenas à amicacina, à gentamicina, à tigeciclina e à colistina. O teste de Hodge foi realizado e o resultado foi positivo.

**HD: Cistite complicada com Sepse por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase.**

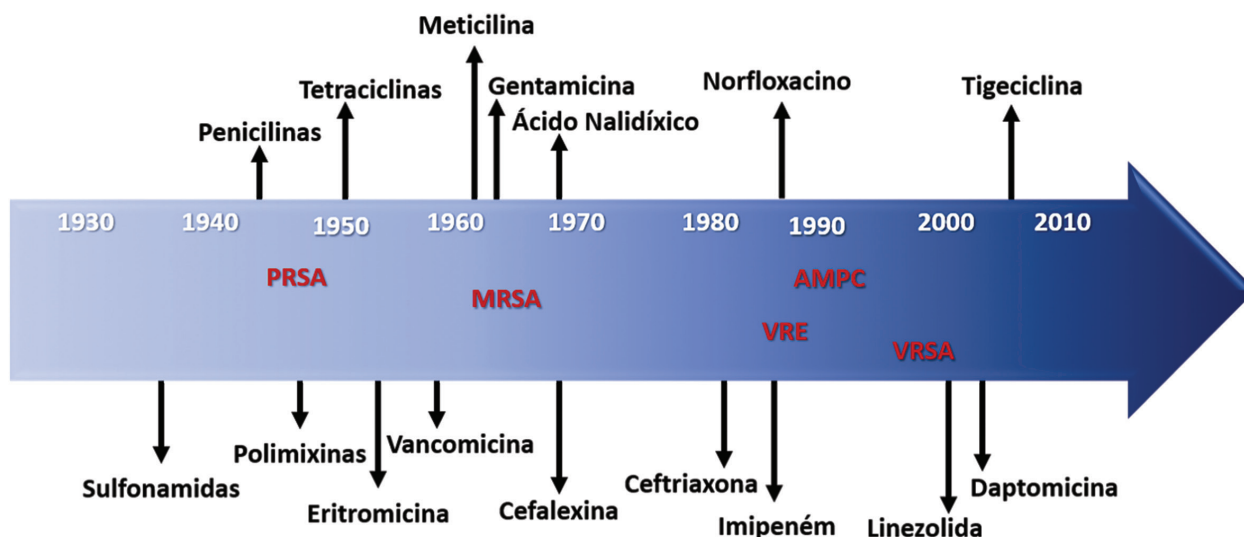
## 5.1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana ocorre quando a concentração necessária de um antimicrobiano para inibir o crescimento de uma bactéria é maior do que a concentração normalmente presente no sangue. A resistência pode ser natural ou adquirida, como será descrito mais adiante; porém, é a resistência adquirida por fenômenos genéticos que tem causado grande preocupação em órgãos de saúde mundiais, como a Organização Mundial de Saúde (OMS).

A descoberta do primeiro antibiótico deu-se em 1928, pelo pesquisador Alexander Fleming, que também foi o primeiro a observar a resistência natural dos micro-organismos aos antibióticos, descrevendo que as culturas de *Escherichia coli* não eram inibidas pela penicilina. A causa dessa resistência foi descoberta por Abraham e Chain, quando demonstraram que essas bactérias produziam uma enzima capaz de bloquear a ação da penicilina, chamada inicialmente de “penicilinase”.

Devido ao uso indiscriminado da penicilina, foram identificadas várias cepas bacterianas, incluindo *S. aureus*, com resistência adquirida ainda na década de 1940. Em 1961, apenas dois anos após a introdução da meticilina, surgiram as cepas de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) em hospitais britânicos e em 1996 foram identificadas cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina (VRSA).

Assim, ao longo dos anos, foram descritos vários outros exemplos de resistência aos antimicrobianos como demonstrado na figura 1.



**Figura 1.** Linha do tempo. Esta linha do tempo indica as datas aproximadas em que as principais classes de antibióticos ou importantes antibióticos de cada classe foram introduzidas no uso clínico. As datas em que os organismos resistentes foram identificados são mostradas no centro da linha do tempo. Abreviaturas: AmpC, enterobactérias produtoras de AmpC; ESBL, enterobactérias produtoras de  $\beta$ -lactamase de espectro estendido; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase – produzida por enterobactérias; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à metilina; NDM-1, Enterobactérias produtoras de New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1; PRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina; VRE, Enterococcus resistente à vancomicina; VRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina. Fonte: Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, et al. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. Clin Infect Dis. 2013;56: 1310-1318 (modificado). Desenho do acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

Apesar de a resistência aos antimicrobianos ser um fenômeno evolutivo natural, o uso inadequado dessas drogas impulsiona o desenvolvimento de cepas resistentes por pressão seletiva. Esse fato deve-se principalmente à escolha incorreta do medicamento, ao uso prolongado e a doses subclínicas. Dessa forma, os padrões de sensibilidade podem variar entre cepas de uma mesma espécie, determinando respostas diferentes ao longo do tempo e do espaço.

O problema da resistência antimicrobiana se estende além das bactérias, incluindo muitas infecções virais, fúngicas e parasitárias. No entanto, é a resistência bacteriana que causa maior preocupação, devido à frequência incomparavelmente maior e à maior morbimortalidade. A OMS destaca que o uso exagerado de antibióticos em humanos e animais, a disseminação de infecções hospitalares para as comunidades e a paralisação virtual no desenvolvimento de antibióticos em comparação ao aumento da resistência antibiótica que está chegando a níveis críticos.

## 5.2. CONCEITOS

### 5.2.1. RESISTÊNCIA NATURAL

A resistência natural ou intrínseca é comum a uma determinada espécie bacteriana, sendo transmitida verticalmente como herança cromossômica. Existem três principais mecanismos para que haja uma resistência natural:

- Ausência de receptor para o antibiótico, como pode ser observado em espécies de *Mycoplasma sp.* e *Ureaplasma sp.* que são naturalmente resistentes a  $\beta$ -lactâmicos por não possuírem parede celular.
- Impermeabilidade a drogas, impedindo-as de alcançar o alvo da ação, como ocorre em bacilos gram-negativos em relação à penicilina G, devido à presença de uma membrana externa à parede celular.
- Produção de enzimas que degradam o antibiótico, como as  $\beta$ -lactamases produzidas pela *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Serratia* que possuem resistência intrínseca à ampicilina. Obs: As  $\beta$ -lactamases também podem ser produzidas por mutação cromossômica ou plasmidial adquirida.

### 5.2.2. RESISTÊNCIA ADQUIRIDA

A resistência adquirida ocorre pela aquisição de mutações cromossômicas ou extracromossômicas (por meio de plasmídeos ou transposons), responsáveis por alterar estruturas-alvo ou impedir as drogas de alcançar seus alvos de ação. O resultado dessas mutações é a diminuição ou perda por completo da sensibilidade a determinado antibiótico.

Existem quatro grandes mecanismos de resistência aos antibióticos que são: a alteração da permeabilidade, a alteração do sítio de ação, a alteração da estrutura química do antibiótico por mecanismos enzimáticos e a bomba de efluxo.

## 5.3. BASES GENÉTICAS DA RESISTÊNCIA

### 5.3.1. RESISTÊNCIA MEDIADA POR CROMOSSOMOS

A resistência cromossômica é mais comumente encontrada em mutações de genes que codificam o alvo de um fármaco.

As mutações são mudanças esporádicas na sequência do material genético, que podem ser causadas por erros da cópia do material genético durante o processo de divisão celular ou podem ser induzidas por agentes mutagênicos, como raios X e raios ultravioletas.

Os antimicrobianos agem como elementos que selecionam as bactérias resistência e não como agentes mutagênicos. As mutações cromossômicas são processos espontâneos e raros, ocorrendo em uma frequência de  $10^{-7}$  a  $10^{-8}$ . Dessa forma, pode ocorrer uma mutação ao acaso em uma bactéria responsável pela resistência a um determinado antibiótico, caso esta bactéria sobreviva e consiga se reproduzir, possuirá uma vantagem seletiva em comparação com as cepas não mutantes.

Em geral, a resistência cromossômica é um processo seguido por várias mutações em um mesmo gene; logo, há um gradativo aumento na resistência a cada mutação adquirida. Por isso, altas doses do antimicrobiano podem controlar o crescimento da nova cepa resistente apenas no início do processo mutagênico.

### 5.3.2. RESISTÊNCIA MEDIADA POR PLASMÍDEO

Os plasmídeos de resistência (ou fatores de resistência, fatores R) são moléculas de DNA de dupla fita extracromossômicos e circulares que carregam genes de uma variedade de enzimas capazes, principalmente, de degradar antibióticos e modificar os sistemas de transporte de membrana.

A frequência de aquisição de plasmídeos resistentes é maior do que mutações cromossômicas. Para isso, os fatores R possuem propriedades importantes que garantem maior sucesso no processo de resistência:

- a. Os plasmídeos podem replicar-se independentemente do cromossomo bacteriano.
- b. Os plasmídeos podem mediar resistência a múltiplos fármacos.
- c. Os plasmídeos possuem alta taxa de transferência de uma célula para outra, geralmente por conjugação, podendo, inclusive, ocorrer troca de plasmídeos entre espécies e gêneros diferentes.

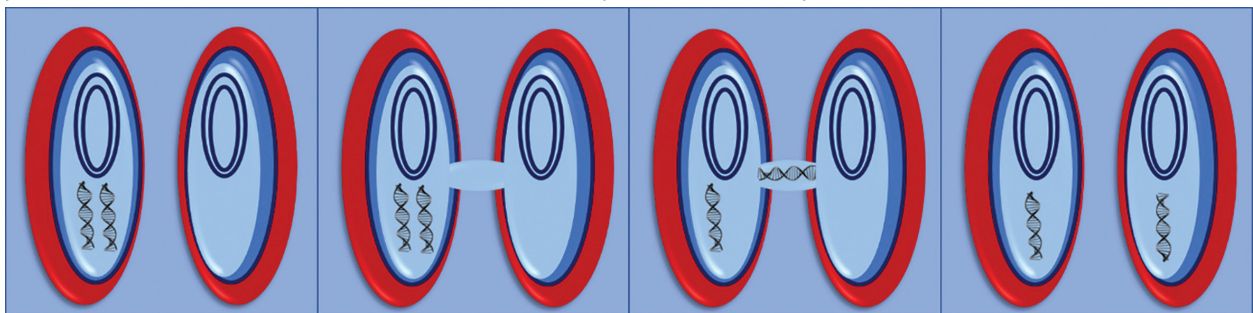
### 5.3.3. RESISTÊNCIA MEDIADA POR TRANSPÓSONS

Transpósons são segmentos de DNA que têm a capacidade de se mover de um local para outro (genes saltadores); esse movimento pode ocorrer no interior de um segmento de DNA ou entre grandes segmentos de DNA, como cromossomo bacteriano ou plasmídeo. Os transpósons, diferentemente dos plasmídeos, não são capazes de se replicar independentemente, apenas quando incorporado ao material genético. Por ser uma partícula contendo pequenos fragmentos de DNA, transportam poucos genes, logo codificam resistência simples ou no máximo a três drogas.

## 5.4. MECANISMOS DE TRANSFERÊNCIA DE RESISTÊNCIA

### 5.4.1. CONJUGAÇÃO

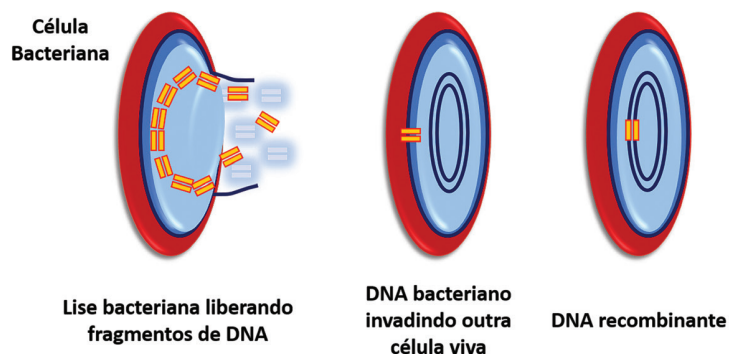
Processo de troca ou transferência de material genético de uma célula bacteriana viável para outra, por meio de contato físico direto ou mediado por uma fímbria sexual. Logo, um plasmídeo conjugativo, derivado de replicação do DNA plasmidial da célula doadora, pode ser transferido para a célula receptora por meio da fímbria ou contato célula a célula. É o processo de resistência bacteriana mais frequente nos hospitais.



**Figura 2.** Conjugação bacteriana. Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

### 5.4.2. TRANSFORMAÇÃO

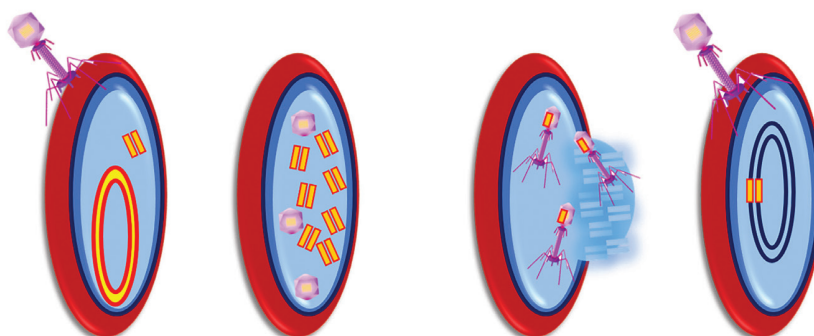
Captação de fragmentos de DNA cromossômicos ou plasmidiais dispersos no meio ambiente, sendo provenientes de uma bactéria doadora, com posterior incorporação do material adquirido ao DNA cromossômico ou plasmidial da célula receptora. Normalmente, ocorre quando a bactéria doadora sofre lise, liberando seu material no ambiente. A captação, em geral, ocorre por bactérias da mesma espécie.



**Figura 3.** Transformação bacteriana. Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

### 5.4.3. TRANSDUÇÃO

Transferência de informação genética de uma célula doadora a uma receptora por meio de um bacteriófago. Esse processo ocorre durante o modo replicativo do bacteriófago, que se incorpora no DNA cromossômico ou plasmidial da célula hospedeira. Assim, pequenos fragmentos de DNA com genes de resistência da célula parasita podem ser carreados no material genético do bacteriófago, podendo ser incorporados no DNA de uma próxima célula bacteriana durante seu processo replicativo. Esse mecanismo é mais frequente e eficaz na resistência plasmidial.



**Figura 4.** Transdução bacteriana. Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

## 5.5. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

### 5.5.1. ALTERAÇÃO DE PERMEABILIDADE

A permeabilidade do antibiótico por meio da membrana celular é essencial para sua ação, seja bacteriostática ou bactericida.

Como já mencionado, as bactérias gram-negativas apresentam uma característica natural que confere menor permeabilidade (resistência intrínseca), pois sua parede celular apresenta, além da camada de peptidoglicanos, uma membrana externa composta por fosfolipídeos, lipoproteínas, proteínas e lipopolissacarídeos (LPS). Por isso, há uma maior seletividade para fármacos hidrossolúveis, que dependem de estruturas chamadas porinas para penetrar na célula bacteriana. Pode-se citar como exemplo desses fármacos os  $\beta$ -lactâmicos, as fluoroquinolonas e as tetraciclina. Ademais, a limitação da permeabilidade pode ser exacerbada por alterações na estrutura, no número, na seletividade ou no tamanho das porinas.



A resistência adquirida por alteração da permeabilidade adquirida em gram-positivos já foi descrita em alguns lugares do mundo, com em cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina diante do espessamento da parede celular, limitando o influxo da droga.

### 5.5.2. ALTERAÇÃO NO SÍTIO DE AÇÃO

Geralmente, esse mecanismo de resistência é adquirido por mutação cromossômica, sendo mais incomum a resistência plasmidial. Podem ser citadas várias mutações que conferem alteração do alvo de ação de um antibiótico, por exemplo:

- Modificação das proteínas ligantes de penicilina (PBP) é o principal mecanismo de resistência dos estafilococos à ação da oxacilina e da meticilina. As PBP são enzimas importantes na síntese da parede celular bacteriana, pois são responsáveis pela formação de ligações cruzadas entre as moléculas que constituem a camada de peptidoglicano. Essas enzimas também são alvo dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Nesse aspecto, a presença do gene *Mec A*, integrante de um complexo chamado cassete estafilocócico do cromossomo *mec* (*SCCmec*), codifica uma enzima alterada denominada PBP2a ou PBP2', que leva a baixa afinidade aos  $\beta$ -lactâmicos, especialmente a oxacilina e a meticilina. Por isso, as espécies de *Staphylococcus aureus* com essa mutação são denominadas *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA).
- Modificação da DNA girase (ou topoisomerase tipo II) e da topoisomerase tipo IV, sítio alvo das quinolonas. Essas enzimas constituem-se de duas subunidades A, codificadas pelo gene *gyrA*, e 2 subunidades B, codificadas pelo gene *gyr B*, qualquer mutação nesses genes pode ocasionar resistência para esse medicamento.
- Modificação do sítio de ligação de glicopeptídeos. Os glicopeptídeos se ligam à porção terminal D-alanina-D-alanina da cadeia lateral de peptidoglicanos, interferindo na formação de pontes cruzadas. Logo, a codificação de um aminoácido diferente gera um novo rearranjo na cadeia lateral do peptidoglicano, alterando o sítio-alvo de glicopeptídeos, como ocorre na aquisição dos genes *Van A* e *VanB*, gerando terminações D-Ala-D-Lactato. Espécies de enterococos podem apresentar gene *Van A* que confere altos níveis de resistência à vancomicina e à Teicoplanina ou gene *VanB* que confere altos níveis de resistência apenas para vancomicina, esses são chamados Enterococos Resistentes à Vancomicina (VRE). Em 2002, foi isolado o primeiro *Staphylococcus aureus* com altos níveis de resistência à vancomicina em um paciente com úlcera de pé diabético, na qual havia também espécies de VRE. Neste caso, o sequenciamento de DNA revelou genes de *VanA* idênticos em ambos os isolados; posteriormente, houve a comprovação da transferência de resistência mediada por plasmídeo da cepa do VRE para a cepa do MRSA, tornando-a *S. aureus* resistente à Vancomicina (VRSA).
- Modificação de sítio alvo ribossômico, como ocorre em uma grande variedade de antimicrobianos, incluindo tetraciclina, macrólídeos, lincosamidas, estreptograminas e aminoglicosídeos. A incapacidade do antibiótico em se ligar a seu sítio alvo no ribossomo interrompe sua função de inibir a síntese proteica e, conseqüentemente, o crescimento celular. Para macrólídeos, lincosamidas e estreptogramina B (MLS), este é o principal mecanismo de resistência entre bactérias gram-positivas aeróbicas e anaeróbicas; neste caso, a resistência é mediada pelos produtos do gene **erm** (eritromicina metilação ribos-

sômica), uma variedade das enzimas metilase (MLSB-determinante) que dimetila resíduos de adenina da porção 23S do RNA ribossomal (rRNA) encontrada na subunidade 50S; dessa forma, impede a ligação de MLS. Tal mecanismo já foi descrito em espécies de *S. aureus*, *Streptococcus sanguini*, *B. fragilis*, and *Clostridium perfringens*.

### 5.5.3. BOMBA DE EFLUXO

O bombeamento ativo de antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular de forma ativa é um mecanismo cada vez mais encontrado. O principal exemplo é a resistência às tetraciclinas pela *Escherichia coli* e outras enterobactérias, geralmente as mutações nos genes ocorrem devido a concentrações subinibitórias da droga, podendo ser encontrados em genes cromossômicos ou extracromossômicos.

Ademais, foram descritas outros tipos de bombas de efluxo, por exemplo:

- Bombas de efluxo para macrolídeos e estreptograminas em espécies de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus pyogenes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*.
- Bombas de efluxo para  $\beta$ -lactâmicos encontradas em espécies de *Pseudomonas aeruginosa*.
- Bombas de efluxo para fluorquinolonas encontradas em enterobactérias e *Staphylococcus aureus*.

### 5.5.4. MECANISMOS ENZIMÁTICOS

A inativação enzimática de antimicrobianos é o mecanismo de resistência bacteriano mais importante e frequente. Nesse aspecto, as principais enzimas que atuam nesse mecanismo são as  $\beta$ -lactamases, as quais possuem como função hidrolisar a ligação amida do anel  $\beta$ -lactâmico, sítio ativo do fármaco que se ligaria às PBPs bacterianas. Essas enzimas são codificadas em cromossomos ou sítios extracromossômicos.

Ademais, alguns compostos, como ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam, são combinados com as penicilinas para restaurar sua atividade, sendo chamados inibidores de  $\beta$ -lactamases.

Atualmente, pode-se classificar as  $\beta$ -lactamases pelo sistema de Ambler em 4 classes, de acordo com a estrutura física das enzimas:

- A classe A compreende as penicilinases, incluindo as de amplo espectro (promovem resistência para benzilpenicilinas, aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas e cefalosporinas de espectro curto) e as de espectro estendido (promovem resistência aos substratos de amplo espectro + oximino- $\beta$ -lactâmicos: cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona + aztreonam). A fim de exemplificar, genes como o PC1 em *Staphylococcus aureus* e os TEM-1 e HSV-1 em *Escherichia coli* e outros gram-negativos produzem penicilinases de amplo espectro e genes como TEM-derivado e HSV-derivado produzem penicilinases de espectro estendido em enterobactérias. Também fazem parte desse grupo as carbapenemases, a que se acrescenta resistência às cefamicinas e aos **carbapenems**, produzidos por genes como KPC-1, KPC-2, KPC-3 em *K. pneumoniae*
- A classe B inclui metalo- $\beta$ -lactamases produzidas por espécies de *Klebsiella pneumoniae*, sendo consideradas enzimas do tipo **carbapenemases**. Inclui o gene NDM-1 encontrado em enterobactérias.

- A classe C é representada pelas **cefalosporinases**; nesta, encontra-se o gene Amp C produzido por enterobactérias, principalmente *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter sp.*, que produzem a resistência para as mesmas substratos das penicilinas de espectro estendido e para cefamicinas.
- Por último, a classe D possui o grupo da **oxacilinases**, incluindo as de amplo espectro presentes em *Pseudomonas aeruginosa* com genes da família OXA (promove resistência contra aminopenicilinas, ureidopenicilinas, oxacilina, metilicina e algumas cefalosporinas de espectro curto) e as de espectro estendido, com gene OXA-derivado (acrescenta-se ação sobre oximino-cefalosporinas e aztreonam). Um gene OXA-derivado, o OXA-48, é responsável pela *produção* de **carbapenemases** por espécies em *K. pneumoniae* e *E. coli*.

Vale ressaltar que as primeiras carbapenemases, descobertas em 1996 no leste dos EUA, foram do tipo KPC-2 na espécie *Klebsiella pneumoniae*. Posteriormente, essas enzimas foram encontradas em múltiplas espécies gram-negativas, como *E. coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Serratia* e *P. aeruginosa*. Por serem fracamente inibidas por  $\beta$ -lactamases e possuírem espectro de ação para muitos antibióticos, a terapia de escolha torna-se bastante limitada; dessa forma, as taxas de mortalidade são altas nos infectados, podendo chegar a níveis maiores que 50%.

Outros tipos de enzimas foram estudados, como aquelas que inativam os aminoglicosídeos, representadas pelas fosfotransferases e nucleotidiltransferases (agem nos grupos hidroxila livres) e acetiltransferases (agem nos grupos amino-livres).

Também, o principal mecanismo de resistência ao cloranfenicol é por inativação enzimática, por meio de acetiltransferases.

## 5.6. TESTES DE SENSIBILIDADE

A sensibilidade aos antimicrobianos pode ser determinada *in vitro* por meio do uso da introdução de antibiótico em meios de cultura contendo a bactéria a ser testada. Os testes quantitativos, microdiluição e macrodiluição, permitem determinar a concentração inibitória mínima (MIC), definida como a menor concentração do antimicrobiano capaz de inibir o crescimento do microrganismo (*in vitro*). Sua interpretação pode gerar três resultados: germe sensível, moderadamente resistente e resistente. Os testes qualitativos não conseguem informar com tanta precisão o MIC. Os principais testes usados, atualmente, são:

- Antibiograma quantitativo ou macrodiluição que pode ser realizado em meios líquidos ou sólidos. Nesse método, a mesma concentração de uma espécie bacteriana é diluída em vários tubos de ensaio, estando em um meio de cultura apropriado. Então, aplicam-se concentrações crescentes do antibiótico em cada tubo de ensaio. Após um período de incubação de 16 a 20 horas, os tubos são analisados; a presença de líquido turvo indica crescimento bacteriano; e o líquido límpido indica que não houve crescimento bacteriano. Dessa forma, o MIC pode ser determinado, sendo considerado equivalente à concentração bacteriostática. Para se determinar a concentração bactericida, retiram-se amostras da bactéria de cada tubo, transferindo-as para meios sem o antibiótico; dessa forma, o primeiro tubo em que não houve crescimento bacteriano indica a concentração bactericida.
- Antibiograma qualitativo (ou método de difusão em ágar) com uso de discos: é o mais utilizado, devido à maior facilidade e à rapidez do resultado. Utilizam-se antibióticos na

forma de discos de papel, que são introduzidos na semeadura da bactéria. O resultado é feito pela medida do diâmetro do halo formado em volta dos discos de inibição, sendo medido em milímetros e comparados com padrões pré-estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde e pela *Food and Drug Administration* (FDA); por meio desses parâmetro, é possível fazer uma correlação entre o diâmetro do halo de inibição e o MIC.

- E-teste: baseia-se no método de difusão em ágar, porém utiliza uma fita padronizada com concentrações crescentes de antibiótico, sendo considerado um método quantitativo. É uma alternativa rápida, porém seu elevado custo limita o uso na prática clínica.
- Microdiluição em caldo: corresponde à miniaturização da técnica de macrodiluição, porém esse utiliza **placas plásticas estéreis**, com 96 poços, com o fundo em formato de “U”. Nessa placa, um número variável de antimicrobianos, em torno de 12 drogas, é colocado em **distintas concentrações** (4 a 8 diluições logarítmicas). Dessa forma, vários antibióticos podem ser testados ao mesmo tempo de forma mais prática, sendo determinado o MIC de cada um (atualmente utilizado para testar sensibilidade a colistina em patógenos produtores de carbapenemase).
- Teste de Hodge: é amplamente utilizado em laboratórios de microbiologia no Brasil para detectar presença de carbapenemases. O teste é realizado em Ágar Müller Hinton e se assemelha ao antibiograma qualitativo. Primeiramente, um inóculo de *E. coli* (ATCC 25922) é semeado na placa, utilizando a escala 0,5 de McFarland. Após, coloca-se um disco de antibiótico (Imipenem ou Ertapenem de 10 µg) no centro da placa. Por fim, deve-se estriar a amostra teste, na qual há a suspeita de ser KPC, do centro do disco de antibiótico até a periferia da placa, tendo cuidado para não encostar no disco. Além disso, da mesma forma que a amostra-teste foi semeada, semea-se a cepa de *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603) como controle negativo.

A placa deve ser incubada a 37°C, em ar ambiente, durante 16-18 horas. Após esse período, deve ser observado o crescimento da *E. coli* (ATCC 25922). Caso a *E. coli* tenha crescido, deformando o halo de inibição, o teste será positivo, pois há a presença da enzima carbapenemase na amostra teste capaz de inativar o antibiótico.

## 5.7. CONCLUSÃO

A evolução da resistência bacteriana aos antimicrobianos tem sido acompanhada desde a descoberta da penicilina, surpreendendo profissionais da saúde e exigindo novos planos terapêuticos. Como já mencionado, foi o uso inadequado de antibióticos que impulsionou esse processo, contribuindo para o aumento da morbidade e da mortalidade, o prolongamento do tempo de internação e a elevação dos custos de tratamentos. Ademais, esse assunto tem gerado crescente preocupação diante de sua imprevisibilidade, podendo surgir, a qualquer momento, novos organismos resistentes.

Por isso, os órgãos de saúde, principalmente a Organização Mundial de Saúde (OMS), estão cada vez mais compromissados em combater o problema. A OMS ao promover a 68ª Assembleia Mundial da Saúde, em maio de 2015, aprovou um plano de ação global para enfrentar a resistência antimicrobiana, estabelecendo cinco objetivos: melhorar a consciência e a compreensão da resistência antimicrobiana; fortalecer o conhecimento por meio da vigilância e da pesquisa; reduzir a incidência de infecção; otimizar o uso de agentes antimi-

crobianos e aumentar o investimento em novos medicamentos, ferramentas de diagnóstico, vacinas e outras intervenções.

Logo, é perceptível que o uso racional de antimicrobianos associado a medidas de prevenção e controle de infecções podem retardar, e até impedir, o surgimento de novas mutações; enquanto isso, novos estudos científicos pretendem colocar no mercado drogas cada vez mais seguras.

## 5.8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BRUNTON, L. L. et al. **Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**. 12nd ed. McGraw-Hill, 2011.

CENTRES FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (US). **Antibiotic resistance threats in the United States**, 2013. Centres for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services, 2013. <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>

CETINKAYA, Y.; FALK, P.; MAYHALL, C. G. Vancomycin-resistant enterococci. **Clinical microbiology reviews**, v. 13, n. 4, p. 686-707, 2000. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa025025>

CHANG, S. et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 14, p. 1342-1347, 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88957/pdf/cm000686.pdf>

GOLAN, D. et al. **Princípios de farmacologia: A base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KAYSER, F.H. et al. **Medical Microbiology**, 10th ed. New York: Thieme, 2005.

LEVINSON, W. **Microbiologia médica e imunologia**. McGraw Hill, Brasil, 2016.

MADIGAN, M. T. et al. **Microbiologia de Brock**. 14ª Ed.. Artmed Editora, 2016.

MOLTON, J. S. et al. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. **Clinical infectious diseases**, v. 56, n. 9, p. 1310-1318, 2013.

MORAN, G. J. et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 7, p. 666-674, 2006. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa055356>

MURRAY, P.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiología médica**. 7ª ed. Elsevier Brasil, 2015.

NORDMANN, P.; NAAS, T.; POIREL, L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. **Emerging infectious diseases**, v. 17, n. 10, p. 1791, 2011. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310682/pdf/11-0655\\_finalP.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310682/pdf/11-0655_finalP.pdf)

SHAIKH, S. et al. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. **Saudi journal of biological sciences**, v. 22, n. 1, p. 90-101, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4281622/pdf/main.pdf>

SUN, J.; DENG, Z.; YAN, A. Bacterial multidrug efflux pumps: mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 453, n. 2, p. 254-267, 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2894812/pdf/nihms156704.pdf>

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3ªed. Atheneu, 2014.

VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 277, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/pdf/ptj4004277.pdf>

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**: v. 2. 4ª ed. Atheneu, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Global action plan on antimicrobial resistance**. 2015.

# 6 EFEITOS ADVERSOS DOS ANTIMICROBIANOS

Raquel Sampaio Serrano, Larissa de Alencar Araripe Gurgel,  
Sabrina Gomes Aguiar, Melissa Soares Medeiros

## CASO CLÍNICO:

Paciente de 33 anos, caucasiano, foi admitido em serviço de emergência com queixas de odinofagia há um dia, resistente à automedicação com ibuprofeno. Refere que fez uso de Clavulin-BD juntamente com seu almoço, começando quinze minutos depois, uma reação urticariforme, dispneia alta progressiva, disfonia e lipotimia, com perda de consciência por cinco minutos. Antecedentes pessoais e familiares de rinoconjuntivite alérgica. Nega antecedentes de asma brônquica e alergias alimentares. Ao exame físico, apresentava taquicardia, hipotensão, hiperemia de orofaringe e rash cutâneo eritematoso e pruriginoso disseminado, com extremidades quentes. O estudo laboratorial revelou hemograma, leucograma e bioquímica geral sem alterações. Foi realizada adrenalina intramuscular (0,3 mg), soro fisiológico (125 ml/h), clemastina (2 mg IV), ranitidina (50 mg IV), hidrocortisona (200 mg IV) e oxigênio suplementar (FiO<sub>2</sub> 100%), com melhora clínica e resolução completa do quadro em doze horas. Após esse momento, foi realizada investigação alergológica que revelou IgE total de 203 UI/MI, testes cutâneos para alergias alimentares negativos e testes cutâneos para etiologia medicamentosa não realizados pela gravidade da reação inicial apresentada. Teste de provocação com ibuprofeno negativo.

**HD: Anafilaxia por administração de penicilina em paciente alérgico.**

## 6.1. INTRODUÇÃO

A **farmacologia** é o estudo das substâncias químicas que reagem com os sistemas vivos promovendo ativação ou inibição de processos biológicos naturais. A **toxicologia**, em contrapartida, estuda as ações indesejáveis desses produtos químicos, ou seja, suas ações não pretendidas em tecidos-alvo.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as reações adversas às drogas (RAD) são definidas como todas as consequências não terapêuticas do uso de uma medicação, exceto falência terapêutica, envenenamento acidental ou intencional e abuso de drogas. Podem ser divididas em: previsíveis e não previsíveis. Ainda assim, qualquer medicamento, desde que tomado na posologia errada, pode ser tóxico para o organismo, como já dizia Paracelsus (1493-1541): “A dose faz o veneno”.

As reações **previsíveis** são responsáveis pela maioria dos casos e baseiam-se nas propriedades farmacológicas da medicação. Assim, a **superdosagem** ou a **toxicidade** acontecem por administração de dose em excesso, seja acidental ou deliberadamente, resultando em aumento de concentração sistêmica ou local. Os **efeitos colaterais**, por outro lado, acontecem em doses habituais por ação farmacológica da medicação diferindo do efeito desejado,

sendo as reações adversas mais comuns. Os **efeitos secundários** são consequências indiretas de sua ação farmacológica primária e a **interação medicamentosa**, por sua vez, resulta da modificação do efeito da droga pelo uso anterior ou concomitante de outro medicamento, como a administração da eritromicina com fluconazol, que altera o metabolismo hepático da anterior, aumentando sua concentração sérica.

As reações **não previsíveis** correspondem a 20-25% das reações adversas às medicações. Podemos citar a **hipersensibilidade** ou a **alergia** como uma reação imunologicamente imediata em pacientes previamente sensibilizados; a **idiosincrasia** como um efeito não esperado e não relacionado à ação farmacológica da medicação; a **intolerância** como um efeito indesejado que acontece em doses baixas ou terapêuticas de uma droga; as **reações pseudo-alérgicas** ou **anafilactoides** como reações sistêmicas imediatas com quadro clínico semelhante ao da anafilaxia, mas não mediadas por IgE, e a **anafilaxia** propriamente dita, seja alérgica ou não. Apesar de mais raras, as reações não previsíveis constituem a maior parte das notificações espontâneas recebidas pelos sistemas de farmacovigilância nos EUA, dado seu caráter peculiar e imprevisível, bem como sua gravidade.

**Tabela 1.** Classificação de Gell&Coombs.

Reação	Mecanismo fisiopatológico
Tipo 1 ou imediatas	Mediadas por anticorpos IgE específicos associados a mastócitos e basófilos
Tipo 2 ou citotóxico	Adesão de medicamentos ou metabólitos na superfície de células sanguíneas, propiciando ligação de anticorpos e lise celular
Tipo 3 ou “doença do soro”	Deposição de complexos imunes em vasos, membranas basais da pele ou do glomérulo e ativação do sistema complemento
Tipo 4 ou Tardia	Interação do antígeno com o linfócito T inflamatórios ou citotóxicos na ausência de anticorpos

Fonte: Kennedy, K., 2016 (Adaptado).

A administração das substâncias que alteram a fisiologia natural do organismo está sujeita a uma série de consequências, a depender dos seus mecanismos de ação, de suas posologias e das características genéticas ou adquiridas do paciente. Os efeitos tóxicos podem variar desde aqueles relativamente benignos, mas que podem contribuir para o abandono precoce do tratamento pelos pacientes, até os que causam lesão orgânica grave e consequente risco de vida.

## 6.2. NEFROTOXICIDADE

### 6.2.1. INTRODUÇÃO

Uma vez que os rins são órgãos para eliminação de muitos fármacos, esses estão mais vulneráveis às suas ações tóxicas. Além disso, possuem características que facilitam o acúmulo de nefrotoxinas, a saber: a grande vascularização e a presença da reabsorção do filtrado glomerular que aumenta a concentração das toxinas no lúmen tubular.



A nefrotoxicidade da maioria dos fármacos é, principalmente, reversível. Por essa razão, o seguimento cauteloso dos pacientes em uso de drogas sabidamente nefrotóxicas é imprescindível, uma vez que as manifestações clínicas são silenciosas no início e há a necessidade de ajustar a dose ou descontinuar seu uso.

### 6.2.2. INVESTIGAÇÃO

A nefrotoxicidade induzida por fármacos tem sido definida clinicamente como o aumento do valor da creatinina sérica basal em 20%. Esse valor varia de acordo com o fármaco, como no caso da vancomicina em que o valor considerado nefrotóxico é o aumento em 50% de sua concentração basal de creatinina sérica ou a diminuição de 50% de seu *Clearance*. Apesar dessa definição, a creatinina sérica não reflete danos renais agudos e, nesse sentido, novos marcadores estão sendo estudados para avaliar o dano renal precoce, como a cistatina C.

As principais manifestações incluem alterações ao equilíbrio ácido-básico, desequilíbrios hidroeletrólíticos, proteinúria, piúria e/ou hematuria. No entanto, a manifestação mais comum corresponde à diminuição da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), resultando em um aumento da creatinina sérica e da ureia.

Diversas drogas possuem potencial nefrotóxico, seja este agudo ou crônico. Drogas nefrotóxicas causam, aproximadamente, 20% dos episódios de injúria renal aguda (IRA) em pacientes internados e ambulatoriais. Entre adultos idosos, a incidência da nefrotoxicidade por drogas pode chegar a 66%. Na maioria das vezes, o seu uso pode ser indicado com monitorização frequente da função renal, porém algumas drogas possuem efeitos previsíveis no rim e devem ser evitadas sempre que possível, principalmente em pacientes com doença renal prévia.

### 6.2.3. AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos são uma classe de antibióticos muito utilizados com efeito bactericida contra patógenos gram-negativos e alguns gram-positivos, e são os mais comumente relacionados à insuficiência renal aguda (IRA) nefrotóxica. A incidência dessa toxicidade varia de acordo com a população estudada e com os critérios diagnósticos utilizados, podendo chegar a 76% em pacientes hospitalizados e 0-50% na população geral.

Os fatores de risco podem ser classificados em: **relacionados ao paciente** (idade avançada, função renal diminuída por doença renal prévia, gravidez, desidratação ou depleção de volume, redução da massa renal, hipotireoidismo, disfunção hepática ou acidose metabólica), **relacionados ao tratamento** (uso recente e/ou por mais de três dias, supradose, diminuição do intervalo entre as doses ou a administração em período de repouso pela acidificação da urina) e **administração concomitante de outros fármacos** (AINES, diuréticos, clindamicina, piperacilina, foscarnet, anfotericina B, cisplatina, ciclosporina, meios de contraste iodados, vancomicina ou cefalosporinas).

A nefrotoxicidade por aminoglicosídeo causa IRA não oligúrica e queda na filtração glomerular, geralmente ocorrendo após sete dias de tratamento. Na maioria dos casos, existe recuperação da função renal após 21 dias, em média, da descontinuação do uso. A evolução para lesão renal crônica é rara, mas pode ocorrer quando há outros fatores envolvidos, como tratamento prolongado com baixas doses e lesão renal prévia.

O tratamento é, basicamente, de suporte, consistindo em suspender o uso da droga se possível, substituindo-a por outro antibiótico não nefrotóxico. Caso isso não seja possível, deve-se corrigir a dose do aminoglicosídeo pela função renal, garantir uma hidratação adequada antes e durante o tratamento, e evitar o uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas.

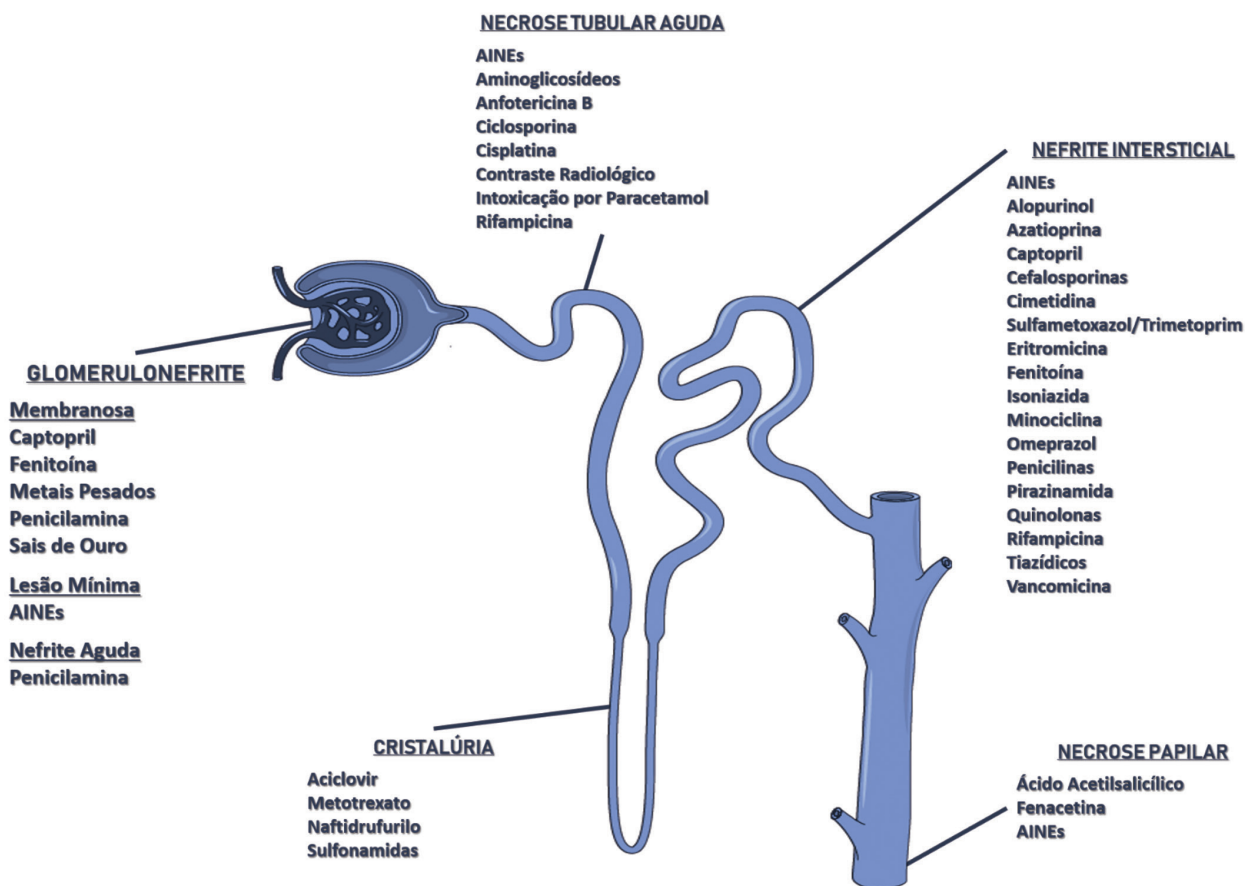


Figura 1. Efeitos adversos de fármacos com localização específica no néfron. Walker et al, 2012 (Adaptado).  
 Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

### 6.2.4. OUTROS ANTIMICROBIANOS

A incidência da nefrotoxicidade pela vancomicina pode variar entre 5 a 35%. Acontece, em média, entre 4 a 8 dias do início do uso, e os fatores de risco relacionados são: elevados valores séricos de vancomicina (>20 mg/L), administração de doses elevadas (>4 g/dia), uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, tratamentos prolongados (>7 dias), múltiplas comorbidades, estado debilitado, idade avançada, infusão intravenosa intermitente e obesidade.

A respeito das polimixinas, apenas a B e a E (colistina) são utilizadas clinicamente. A toxicidade renal é caracterizada pelo aumento dos níveis de ureia e creatinina sérica e diminuição da depuração da creatinina, bem como aparecimento de hematúria, proteinúria e oligúria. Além dos fatores de risco supracitados comuns à maioria das drogas, aqui emerge também a hipoalbuminemia. A polimixina E está menos relacionada a dano renal, sendo mais indicada em pacientes com lesão renal prévia ou no momento do tratamento. Porém, hoje não se recomenda redução ou ajuste de dose em pacientes com alteração de TFG. É reversível após a descontinuidade do tratamento, e o comprometimento da função renal pode resolver-se entre 3-9 semanas.

A única penicilina com relatos de complicação renal é a meticilina, em que cerca de 15% desenvolvem nefrite intersticial aguda com tempo de tratamento entre 2-3 semanas. No grupo das cefalosporinas, apenas a cefaloridina e a cefaloglicina são capazes de causar danos renais em doses terapêuticas e, por isso, não são comercializadas; das restantes, apenas doses muito mais elevadas do que as habitualmente usadas são capazes de causar dano renal. O potencial nefrotóxico dos carbapenemos é maior que das cefalosporinas e das penicilinas, sendo o Imipenem e o Panipenem os principais.

As toxicidades renais pelos macrolídeos e pelas quinolonas são consideradas raras. No caso de infecções fúngicas, é descrito que, aproximadamente, 80% dos pacientes com comprometimento sistêmico tratados com anfotericina B apresentam aumento da creatinina sérica, enquanto 15% evoluem com maior gravidade de disfunção renal e necessidade da terapia de substituição renal. Por fim, na classe das sulfonamidas, destaca-se a sulfadiazina como causa de dano pós-renal agudo por formação de cálculos e obstrução do trato urinário, acontecendo em 1,9 a 7,5% dos casos. A cristalúria é mais frequente e acontece em até 49%.

## 6.3. HEPATOTOXICIDADE

### 6.3.1. INTRODUÇÃO

O fígado é o órgão mais sensível à ação dos fármacos uma vez que é o principal responsável pela metabolização para posterior excreção de substâncias estranhas ao organismo. Além disso, a circulação desse órgão termina anatomicamente na veia cava inferior e, portanto, na circulação sistêmica, sendo a lesão hepática uma causa comum de aumento do potencial de toxicidade por fármacos. Nesse contexto, a hepatotoxicidade induzida pelos antimicrobianos pertence a um grupo maior chamado Lesão Hepática Induzida por Fármacos - LHIF.

A incidência da LHIF representa cerca de 30% das hepatites agudas em estatísticas mundiais e 10% das reações adversas medicamentosas. A mortalidade varia de muito baixa a muito alta, dependendo da toxina, da dose e de fatores do hospedeiro, como idade avançada, sexo feminino, etilismo, aumento do AST, comorbidades (diabetes, hepatite B ou C, obesidade) e aumento da dose de medicações, que constituem fatores de mau prognóstico. Pode ser classificada como hepatotoxicidade **intrínseca** quando a lesão é dependente da dosagem e, por isso, mais fácil de detectar, ou **indiossincrática** quando ocorre sem evidência da dependência da dose e de forma imprevisível, sendo esta a forma responsável pela maioria dos casos. A LHIF contribui para a morbimortalidade da doença hepática e é a principal causa de retirada de drogas do mercado.

### 6.3.2. INVESTIGAÇÃO

A abordagem inicial na avaliação envolve uma história completa e exame físico para descartar outras causas de hepatopatia, como abuso de álcool, uso de outros medicamentos que não antimicrobianos, risco para infecção, hepatites ou recentes episódios de hipoperfusão ou insuficiência cardíaca. Esses pacientes podem precisar de avaliações laboratoriais e de imagem específicos segundo protocolos investigativos para excluir doenças genéticas e metabólicas conhecidas por causar lesão hepática.

**Tabela 2.** Fatores de risco relacionados com possíveis etiologias hepáticas.

Fatores de risco	Doença hepática associada
História familiar	Hemocromatose, doença de Wilson, deficiência da 1 $\alpha$ -antitripsina, fibrose cística, talassemia
Etilismo	Cirrose alcoólica, esteatose hepática, hepatite alcoólica
Hiperlipidemia, diabetes e obesidade	Esteatose hepática
Doenças autoimunes	Hepatite autoimune, cirrose biliar primária
Exposições parenterais ou sexuais	Hepatites B e C

Fonte: Bittencourt, P., 2010 (Adaptado).

Para o diagnóstico de LHIF, é necessário o preenchimento dos seguintes critérios diagnósticos: a exposição deve preceder aparecimento da lesão hepática, deve ser descartada doença hepática prévia e haver melhora após interrupção da medicação, além de recorrência com maior gravidade quando novamente exposto.

### 6.3.3. ANTIMICROBIANOS

Em geral, a hepatotoxicidade induzida pelos antimicrobianos é pouco frequente, uma vez que são fármacos amplamente prescritos e com resolução após a interrupção do seu uso, na maioria das vezes. Dentro desse grupo, a amoxicilina/ácido clavulânico é o composto mais comumente relacionado a esse tipo de toxicidade, sendo responsável por cerca de 13-23% dos casos de LHIF. Embora a amoxicilina possua pouco potencial hepatotóxico quando administrada isoladamente.

A hepatotoxicidade pelas sulfonamidas é muito bem documentada. Entre essa classe, a sulfasalazina é a principal responsável, com incidência de 1 para 1.000 pacientes em uso. A maioria dos casos é reversível dentro de poucas semanas após a descontinuação, porém casos de falência hepática fulminante já foram descritos com o uso de sulfametoxazol com trimetoprim.

A tetraciclina, quando administrado por via oral e em baixas doses, raramente causa hepatotoxicidade. Contudo, com a administração de doses elevadas (>2g/dia) por via oral ou IV podem ocorrer vômitos, dores abdominais, icterícia, níveis elevados de AST e amilase plasmática. Os derivados semissintéticos da tetraciclina, como a doxiciclina e a minociclina, também têm demonstrado efeitos hepatotóxicos.

Relativamente, as quinolonas exibem poucos casos de toxicidade. Entre essas, a trovafloxacin destaca-se pelo risco de falha hepática aguda com tempo de uso variável, porém com efeitos observados reversíveis, atualmente não comercializada. A telitromicina representa os macrolídeos e, de uma forma geral, apresenta-se como início rápido de icterícia, febre, dor abdominal e, ocasionalmente, ascite. A linezolida, por sua vez, tem sido associada a falhas hepáticas severas e esteatose microvesicular.

O tratamento de primeira linha para tuberculose consiste no esquema “RIPE”, a saber: Rifampicina, Isoniazida, Pirimetamina e Etambutol. Os seus efeitos hepáticos consistem

desde a elevação das enzimas hepáticas até hepatite aguda fulminante. Fatores de risco incluem idade avançada (>60 anos), sexo feminino, má nutrição, coexistência de doença hepática ou infecção pelo HIV. Relativamente à isoniazida, 10% dos pacientes apresentam aumento das transaminases durante o tratamento, e 1-2% desenvolvem hepatite sintomática. A pirazinamida gera os mesmos efeitos em 10-20% dos casos, sendo, portanto, a principal responsável pelo efeito tóxico. A rifampicina possui baixo efeito hepatotóxico quando administrado isoladamente, porém, por ser indutor do citocromo P450, aumenta o potencial hepatotóxico da isoniazida e da pirazinamida quando administradas em associação. Por isso, em casos de hepatotoxicidade do esquema, recomenda-se sua suspensão e seu reinício individual e lento. Os efeitos hepáticos do uso do etambutol são considerados raros.

### 6.3.4. RECOMENDAÇÕES

A principal medida de manejo desses pacientes é a retirada da droga causadora do processo inicial e tratamento de suporte para as complicações da doença hepática. Uma vez que um paciente desenvolve insuficiência hepática aguda, as principais causas de mortalidade são infecção, edema cerebral e hipotensão refratária com falência de múltiplos órgãos, e, por isso, devem ser cuidadosamente avaliados para a detecção precoce dessas complicações.

Considerando que não há antídotos específicos para a maioria dos agentes hepatotóxicos, é importante considerar o transplante de fígado precoce em casos de injúria hepática fulminante induzida por fármacos.

Os critérios MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) podem ser utilizados para avaliar a sobrevivência em curto prazo dos pacientes com doença hepática em estado terminal e, assim, estratificar os candidatos para o transplante. Os parâmetros utilizados são a creatinina sérica, bilirrubina total, INR e a causa da cirrose.

Tabela 3. Indicação de transplante hepático em casos de lesão que não pelo paracetamol.

Idade < 10 anos ou > 40 anos
Hepatite medicamentosa ou indeterminada
Icterícia < 7 dias antes do aparecimento da encefalopatia
INR > 3,5
Bilirrubina total > 17,5 mg/dl

## 6.4. ANAFILAXIA

### 6.4.1. INTRODUÇÃO

Anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade aguda mediada por IgE potencialmente fatal, que envolve a liberação de mediadores dos mastócitos, basófilos e recrutamento de células inflamatórias. Na maioria dos casos, a anafilaxia é de intensidade leve, mas tem o potencial de evoluir para fatalidade. A evolução é usualmente rápida, atingindo pico em 5-30 minutos, raramente podendo perdurar por vários dias, e podendo, ocasionalmente, haver um período de acalmia de 1 a 8 horas antes do desenvolvimento de uma segunda reação (resposta bifásica). O custo dessas reações alérgicas para o serviço de saúde, muitas vezes, é subestimado, pois a maioria das reações ocorre em pacientes não hospitalizados.

Na população geral, estima-se que as reações anafiláticas por drogas ocorram em 0,95%. A penicilina é a causa mais comum de anafilaxia, não apenas entre os casos induzidos por medicamentos. Ocorre, sistemicamente, em 1 a 5% dos tratamentos com essa droga e desenvolve-se por mecanismo imediato (até 1h, em média, após a administração) na maioria das vezes. Fatores de risco incluem mulheres entre 20 a 49 anos e pacientes com história prévia de reação ao antibiótico quando submetidos a novos tratamentos. Curiosamente, história pessoal de rinite alérgica, asma brônquica, eczema ou atopia não constituem fatores de risco para o desenvolvimento de alergia à penicilina, porém predispoem o indivíduo a reações mais graves. As vias de administração que mais causam reação anafilática são a intramuscular e a endovenosa, especialmente se o uso for intermitente e repetido. A via oral, embora mais raramente, também pode induzir. Choque anafilático está presente em 0,2%, e a taxa de mortalidade é de 0,02% dos casos. Apesar de a anafilaxia por penicilina ser um evento raro, o medicamento continua sendo responsável por aproximadamente 75% dos casos fatais de anafilaxia nos Estados Unidos a cada ano.

Em crianças, os beta-lactâmicos são responsáveis pela maioria das reações alérgicas a fármacos (82%), seguida das sulfonamidas (5%).

#### **6.4.2. INVESTIGAÇÃO**

A história clínica deve ser a mais completa possível, colhendo dados como o intervalo de tempo entre a administração do medicamento e o início dos sintomas, a dose utilizada, o tempo de tratamento, a presença de manifestações clínicas sugestivas de reação da hipersensibilidade imediata (urticária, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e anafilaxia), o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a avaliação médica, a doença para a qual o paciente utilizou o medicamento que possam justificar os sintomas, a utilização de outros medicamentos no momento da reação, uso prévio de antibiótico beta-lactâmico (associação com sintomas, se voltou a usar e se desenvolveu tolerância), qual medicação foi utilizada para o tratamento da reação e se surgiu efeito.

O teste diagnóstico disponível comercialmente e com melhor perfil de padronização é a dosagem dos IgE específicos para penicilina, amoxicilina e ampicilina pelo ImmunoCAP®. A sensibilidade desse teste é baixa (12 a 25%), porém tem a vantagem de não apresentar risco direto ao paciente e poder ser realizado no início da investigação. Os testes cutâneos são outras opções para a avaliação da hipersensibilidade IgE específica a penicilina e a outros beta-lactâmicos, uma vez que são testes rápidos e de baixo custo. Embora a incidência de reação sistêmica adversa a penicilina durante o teste seja menor que 1%, cuidados especiais são necessários, e uma equipe bem treinada deve estar presente para a reversão de possíveis reações anafiláticas. O teste de provocação oral (TPO) é indicado apenas quando os testes cutâneos e dosagem de IgE específica são negativos e os cuidados supracitados são também necessários nesse procedimento.

#### **6.4.3. TRATAMENTO**

O tratamento das reações alérgicas consiste na retirada do agente causal e terapêutica habitual das manifestações clínicas. Em caso emergencial, o primeiro passo é garantir a via aérea pelo reposicionamento da cabeça e do pescoço, a intubação endotraqueal ou a cricotireoidotomia. O segundo passo é analisar a respiração, mantendo a ventilação e oxigenação suficiente para adequado estado mental e saturação de oxigênio de, no mínimo, 91%

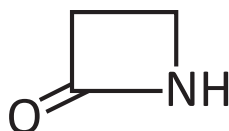
medida pela oximetria de pulso. O terceiro passo é a manutenção da circulação com medida da taxa de perfusão, da pressão arterial, do nível de consciência e do tempo de preenchimento capilar. O estabelecimento de acesso venoso IV com administração de solução isotônica deve ser feito caso necessário.

O tratamento farmacológico da reação anafilática consiste na administração de adrenalina, devendo ser realizada precocemente. Essa droga estimula os receptores beta e alfa adrenérgicos e inibe posterior liberação de mediadores de mastócitos e basófilos. A dose usual para adultos é de 0,3-0,5 mg de uma solução 1:1000 p/v administrada por via IM a cada 10-20 minutos ou quando necessário, devendo a taxa de infusão ser determinada pela resposta clínica do paciente. Anti-histamínicos não são úteis para o manejo inicial da anafilaxia, mas podem ser úteis uma vez que o paciente esteja estabilizado. Por fim, os corticosteroides não são benéficos na anafilaxia aguda, mas podem prevenir recidiva ou anafilaxia protraída. Hidrocortisona (100 – 200mg) ou equivalente pode ser administrada a cada 6 – 8 horas nas primeiras 24horas, devendo a dose ser ajustada para crianças.

#### 6.4.4. RECOMENDAÇÕES

Pacientes com alto risco para anafilaxia devem ser alertados para os sinais clínicos de reação anafilática iminente e para a necessidade de portar seringa autoinjetera de adrenalina IM, bem como usar adrenalina logo no início dos sintomas. Pré-tratamento com glicocorticoides e anti-histamínicos H1 e H2, é recomendado para prevenir ou reduzir a gravidade da reação, quando for necessário administrar o agente sabidamente causador de reação anafilática. As cadeias laterais dos anéis beta-lactâmicos podem ser reconhecidas pela IgE como determinantes alergênicos e, uma vez que os beta-lactâmicos possuem esse anel em comum, é possível que indivíduos não sensíveis à penicilina apresentem sensibilidade a um outro antibiótico beta-lactâmico ou que apresentem reatividade cruzada.

No caso das cefalosporinas, até 2% dos pacientes com testes cutâneos positivos para penicilina reagem a cefalosporinas, principalmente as de primeira geração, sendo, assim, cerca de 10 vezes menos frequentes do que as reações a penicilinas. Pacientes com história de hipersensibilidade imediata a uma cefalosporina deverão evitar o uso futuro de outras que possuem a mesma cadeia lateral, e o teste cutâneo deve ser considerado em casos de doentes com história de reação à penicilina e que possuam indicação de tratamento com cefalosporinas. Os monobactâmicos, em geral, apresentam menor perfil imunogênico quando comparados com os outros beta-lactâmicos. O Aztreonam, por exemplo, apresenta baixa reatividade cruzada com as outras drogas da mesma classe, à exceção da ceftazidima, que possui cadeia lateral idêntica em comum.



**Figura 2.** Estrutura conformacional comum ao grupo dos beta-lactâmicos.

Grupo	Estrutura
Penicilinas	
Cefalosporinas	
Monobactâmicos	
Carbapenêmicos	

**Figura 3.** Estrutura química dos principais beta-lactâmicos.

Atentar para o anel beta-lactâmico em comum. Williams, 1999 (Adaptado).

Da mesma forma, pacientes com hipersensibilidade à penicilina poderão receber carbapenens de forma segura, caso o teste cutâneo seja negativo para essa classe. A incidência de reação a essa classe em pacientes com hipersensibilidade prévia a penicilina emerge por volta de 0,9%.

A proibição do uso de todo o grupo dos beta-lactâmicos é uma conduta que pode ter mais riscos do que benefícios e, por isso, deve ser feita mediante uma investigação cautelosa. Só é mandatório em casos de reação sabidamente comprovada a 2 ou mais classes diferentes de beta-lactâmicos, como a penicilina e a amoxicilina, sendo considerado alérgico dirigido ao anel beta-lactâmico, estrutura comum a todas as classes. Em caso de alergia somente à amoxicilina ou à cefalosporina, a reação é considerada como contra a cadeia lateral e, então, as drogas que devem ser proibidas são aquelas que compartilham dessa mesma cadeia lateral, e não todo o grupo dos beta-lactâmicos.

## 6.5. CONCLUSÃO

A toxicidade medicamentosa em relação aos antimicrobianos é um efeito adverso comum na prática e deve ser investigada precocemente pelo risco de evolução para disfunção de órgãos de acordo com seu envolvimento específico, sendo os rins e o fígado os locais



prioritariamente afetados. O diagnóstico precoce e o manejo correto são imprescindíveis tanto nos departamentos de emergência quanto em âmbito ambulatorial para tratamento e prevenção de complicações.

## 6.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, J.; ODIN, J. A. Epidemiology and Genetic Risk Factors of Drug Hepatotoxicity. **Clin Liver Dis.** V. 21(1), p. 55-72, fevereiro 2017.

ALVES, R. R. et al. Anafilaxia – Caso clínico. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, Lisboa, v. 13 (3), p. 259-264, 2005.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES.** 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology.** 7th. ed. Australia: Pearson, 2014.

DAVERN, T.J. Drug-induced liver disease. **Clin Liver Dis.** v. 16, n. 5, p. 231-245, 2012.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis o drug therapy.** 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent.** 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica.** 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KUSCHNIR, F. C.; FELIX, M. M. R. Alergia à penicilina: aspectos atuais. **Revista Adolescência e Saúde**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 3, p. 43-53, setembro 2011.

JORGE, SG. Hepatopatia induzida por drogas. **Hepcentro.** 2006. Disponível em: [http://www.hepcentro.com.br/hepatopatia\\_induzida\\_por\\_drogas.htm](http://www.hepcentro.com.br/hepatopatia_induzida_por_drogas.htm). Acesso em: 12 de junho de 2017.

LEE, W. M. Drug-induced hepatotoxicity. **N Engl J Med.** v. 349, p. 474-485, 2003.

MALAMAN, M. F.; RODRIGUES, A.T.; FELIX, M.M. et al. Recomendações para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediatas aos antibióticos beta-lactâmicos. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, Aracaju-SE, v. 34, n. 6, p. 257-262, dezembro 2011.

MAYORAL, W.; LEWIS, J. H.; ZIMMERMAN, H. Drug-induced liver disease. **Curr Opin Gastroenterol.** v. 15, n. 3, p. 208-216, maio 1999.

MOREIRA, M. M. M. **Efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos dos antimicrobianos.** 2012. 69 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto.

NAGÃO-DIAS, A. T.; BARROS-NUNES, P.; SOLÉ, D. Reações alérgicas a medicamentos. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 80(4), p. 259-266, março 2004.

NUNES, T. F.; BRUNETTA; D. M., LEAL C. M.; PISI, P. C. B.; RORIZ-FILHO, J. S. Insuficiência renal

aguda. **Revista de Medicina USP**, Ribeirão Preto-SP, v. 43(3), p. 272-282, 2010.

OLIVEIRA, F. P.; CIPULLO, J. P.; BURDMANN, E. A. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Jornal Brasileiro de Cirurgia Cardiovascular**, São José do Rio Preto, v. 21(4), p. 444-452, setembro 2006.

PERES, L. A. B.; JÚNIOR, A. D. C.; Nefrotoxicidade aguda da cisplatina: Mecanismos moleculares. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Cascavel-Paraná, v. 35, n.4, p. 332-340, agosto 2013.

PINTO, P. S.; CARMINATTI, M.; LACET, T. et al. Insuficiência renal aguda nefrotóxica: prevalência, evolução clínica e desfecho. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Juiz de Fora, v. 31 (3), p. 183-189, agosto 2009.

REUNIÃO COM EXPERTOS EM HEPATOTOXICIDADE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA: ANALGÉSICOS, ANTITÉRMICOS, INSUMOS VEGETAIS, FITOTERÁPICOS, HOMEOPÁTICOS E AINES. 2010, São Paulo. **Epidemiologia da Hepatotoxicidade por drogas**. Paulo Bittencourt.

RUSSO, J. I. S. **Nefrotoxicidade Induzida por Fármacos: Caracterização da Realidade Hospitalar, Medidas Preventivas e Oportunidades de Intervenção**. 2013. 88 f. Tese (Mestrado em Farmácia Hospitalar) – Universidade de Lisboa.

WALKER, R. et al. **Clinical Pharmacy and Therapeutics**. 5ª ed. Livingstone, Churchill, 2012.

# 7 USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS

Alicy Antônia da Silva Araújo, Lucca Drebes,  
Jorge Madeira Camelo Costa, Melissa Soares Medeiros

## 7.1. INTRODUÇÃO

A descoberta da penicilina por Alexandre Fleming, em 1928, despertou a expectativa da erradicação de todas as infecções até então existentes, as quais apresentavam elevados índices de mortalidade. Os investimentos na farmacologia começaram a crescer, possibilitando a formulação de drogas sintéticas de melhor desempenho, as quais foram utilizadas, pela primeira vez, em humanos no ano de 1941.

A demonstração dos benefícios dos antimicrobianos em patologias infecciosas garantiu a ampla disseminação do uso deles em todo o mundo. Em contrapartida, facilitou a aplicação indiscriminada das drogas em diversas situações, justificando o surgimento de resistência bacteriana resultante da pressão seletiva exercida sobre a microbiota que possibilita a sobrevivência de microrganismos que possuem genes de resistência, os quais podem ser transmitidos a outros microrganismos, retardando ainda mais a resolução de muitas infecções.

Alguns fatores contribuem para o uso inadequado de antimicrobianos, como a disponibilidade de compra sem prescrição médica nas farmácias, aumentando, ainda mais, a automedicação indevida; a ausência de programas que implementem protocolos de uso racional nos hospitais; a errônea diferenciação entre infecções bacterianas e virais, levando ao uso desnecessário de antibióticos; a falsa ideia de que, com a melhora clínica, não se torna mais necessário concluir o tratamento, entre outros.

Esse é um problema que tem afetado diversos serviços de saúde no mundo todo, acarretando maior tempo de internamento, o aumento da morbimortalidade, a piora dos indicadores hospitalares e a ampliação dos custos financeiros.

Desse modo, o uso racional de antimicrobianos evita a progressão da resistência bacteriana, sendo essencial conhecer os princípios gerais que direcionam uma escolha adequada e eficaz para determinada infecção.

## 7.2. COMO ESCOLHER CORRETAMENTE?

A escolha adequada de um antimicrobiano requer o conhecimento básico sobre a situação do indivíduo, o agente causador e as opções terapêuticas. A seguir, serão descritos nove passos essenciais a serem seguidos para uma seleção eficaz do antimicrobiano a ser usado.

### 7.2.1. PASSO 1- AVALIAÇÃO CLÍNICA

Inicialmente, é fundamental identificar a presença ou não de infecção bacteriana. Os sinais e os sintomas do paciente podem contribuir para o raciocínio diagnóstico, mas nem sempre é possível a diferenciação entre os diferentes agentes causadores. Nesses casos, os

testes laboratoriais, como hemograma e bacterioscopia, podem ajudar na confirmação de infecção bacteriana.

Sabe-se que a cultura dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos garantem um tratamento muito mais eficaz, no entanto a demora para se obter os resultados impossibilita a espera para o início da terapia.

Em seguida, a localização do sítio de infecção é de suma importância na escolha do antimicrobiano adequado, pois a diferenciação entre foco sistêmico e foco específico auxilia na determinação da via de administração, do tempo necessário de tratamento e a necessidade de associação de múltiplas drogas. Além disso, as diferentes capacidades de penetração e concentração dos antimicrobianos nos diversos tecidos do corpo tornam fundamental a identificação do foco específico infectado.

A avaliação da infecção, se é grave e urgente, como sepse, leucopênico febril, endocardite aguda possível e meningite bacteriana, direciona para um tratamento mais agressivo, necessitando de administração venosa, de maiores doses e tratamentos coadjuvantes que contribuam para uma resolução mais rápida do quadro infeccioso.

### **7.2.2. PASSO 2 - IDENTIFICAÇÃO MICROBIOLÓGICA**

Alguns exames podem contribuir para a identificação do agente etiológico da infecção. A bacterioscopia é realizada pelo método gram que permite uma rápida análise das características morfotinturiais das bactérias em questão, diferenciando-as entre gram-positivas e gram-negativas. A cultura possibilita a identificação específica do agente infeccioso, sendo, muitas vezes, associada ao antibiograma, que demonstra o perfil de sensibilidade da bactéria aos antimicrobianos.

Caso não seja possível identificar o patógeno, alguns tópicos podem auxiliar no direcionamento dos principais agentes possíveis para determinada condição. A idade do paciente é um importante fator a ser analisado, tendo em vista a predominância de alguns agentes etiológicos em determinadas faixas etárias; o uso prévio de antimicrobianos, aumentando o risco de falha terapêutica pelo desenvolvimento de resistência bacteriana; a presença de comorbidades, como diabetes e imunossupressão, pois apresentam maior susceptibilidade a bactérias atípicas; os dados epidemiológicos sobre o local em que ocorreu a infecção também são úteis, tendo em vista o predomínio de algumas bactérias.

De acordo com o sítio da infecção, pode-se pensar em alguns microrganismos mais frequentes; por exemplo, no comprometimento de meninges, a principal possibilidade é *Neisseria meningitidis*; na infecção pulmonar, tem-se o *Streptococcus pneumoniae*; já em infecções de partes moles e abscessos, pensa-se em *Staphylococcus aureus* e, por fim, bacilos gram-negativos e anaeróbios em infecções abdominais.

De acordo com os resultados dos exames ou da análise das condições do paciente, pode-se direcionar o tratamento de acordo com o perfil de ação de cada antimicrobiano. No caso de gram-positivos, as drogas mais utilizadas são as penicilinas e as cefalosporinas de primeira geração (MSSA) e Vancomicina para MRSA. Em contrapartida, para gram-negativos, usa-se, com frequência, as cefalosporinas de terceira ou quarta geração, além dos carbapenênicos. Por fim, cloranfenicol, metronidazol e clindamicina são úteis para [anaeróbios](#).

### 7.2.3. PASSO 3 - CONTRAINDICAÇÕES ÀS DROGAS DE PRIMEIRA LINHA

A ocorrência de alergia anterior ao fármaco é um dos principais fatores que contraindicam seu uso novamente, por isso é essencial questionar o paciente sobre o uso prévio de medicações e possíveis efeitos colaterais. Analisar a penetração do antimicrobiano no sítio de infecção também é fundamental, tendo em vista que a baixa penetração e a baixa concentração no local infectado garantem um tratamento ineficaz. Deve-se ter atenção nos casos de infecção liquórica, pois muitas drogas não apresentam boa penetração nas meninges, como cefalosporina de primeira geração, aminoglicosídeos, anfotericina B, clindamicina, macrolídeos, polimixinas e teicoplanina.

Gravidez e lactação são contraindicações absolutas a muitas drogas, tendo em vista efeitos teratogênicos ao feto e efeitos tóxicos ao lactente. Em relação à capacidade de atravessar a barreira placentária, pode-se avaliar a segurança dos antibióticos, como mostra o quadro 1.

**Quadro 1.** Segurança dos antimicrobianos em gestantes

Seguros	Penicilinas, cefalosporinas, eritromicina base
Usar com cautela	Aminoglicosídeos, vancomicina, clindamicina, trimetropim, nitrofurantoína, imipenem
Contraindicados	Cloranfenicol, tetraciclina, eritromicina (estolato), fluoroquinolona, sulfonamidas

Fonte: Antibiotic basics for clinicians, 2013 (Adaptado).

A presença de lesão renal contraindica a utilização de drogas que apresentem excreção renal, como aminoglicosídeos, aztreonam, cefalosporinas, carbapenênicos, fluorquinolonas, penicilinas e derivados, polimixina, teicoplanina e vancomicina. Alguns cuidados precisam ser reforçados em pacientes com nefropatias; por exemplo, modificar a dose e o intervalo entre administrações, visando diminuir o dano renal, tendo em vista que esses pacientes tendem a apresentar maior período de ação da droga, pela elevada concentração resultante da dificuldade de excreção renal.

Pacientes que apresentam hepatopatias não podem fazer uso de antimicrobianos que tenham metabolização hepática, como cloranfenicol, clindamicina, cefoperazona, doxicilina, macrolídeos, metronidazol, rifampicina, fluconazol, itraconazol e nitrofurantoina. De rotina, prescreve-se uma dose reduzida inversamente proporcional à intensidade da lesão hepática.

### 7.2.4. PASSO 4 - ESPECTRO DE AÇÃO

Os antimicrobianos podem ter um espectro de ação largo ou estreito. Os de largo espectro são mais indicados em casos de antibioticoterapia empírica, visando abranger o maior número de bactérias possíveis.

Sabe-se que a cultura dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos garantem um tratamento muito mais eficaz; no entanto, a demora para se obter os resultados impossibilita a espera para o início da terapia. Assim, torna-se essencial o estabelecimento de uma terapia empírica até a obtenção dos resultados dos exames. Logo, para se estabelecer um tratamento empírico, é necessário responder a algumas perguntas como as listadas no quadro 2.

**Quadro 2.** Perguntas a serem respondidas para a escolha adequada do antimicrobiano empírico

Qual o provável diagnóstico?

Quais os microrganismos mais comuns para o sítio da infecção?

Qual o perfil de sensibilidade deles aos antimicrobianos?

Que droga tem boa penetração e boa concentração nesse sítio infeccioso?

Fonte: Acervo de Melissa Soares Medeiros

### **7.2.5. PASSO 5 - ASSOCIAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS**

O uso de mais de um antimicrobiano é útil para algumas situações ditas especiais. Geralmente, associam-se drogas que possuem mecanismos de ação diferentes, o que garante múltiplos pontos de ação dos antibióticos, reduzindo, assim, a chance de persistência da bactéria.

As indicações correntes para essa prática são, em geral, objetivando reduzir a seleção de germes multirresistentes, principalmente nos casos de tuberculose devido à elevada carga microbiana e ao alto poder de mutação do *Mycobacterium*. O tratamento é dividido em duas fases: a primeira é a intensiva, na qual se utilizam rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por 2 meses, em seguida, tem-se a fase de manutenção, com rifampicina e isoniazina por 4 meses.

Outra possibilidade de adesão é quando há infecções com múltiplos microrganismos causadores, como ocorre na sepse abdominal e nas infecções pélvicas, necessitando de um maior espectro de ação das drogas. Além disso, a busca por um melhor resultado clínico por meio do sinergismo entre os antimicrobianos, justifica essa prática clínica, com destaque para infecções por enterococos.

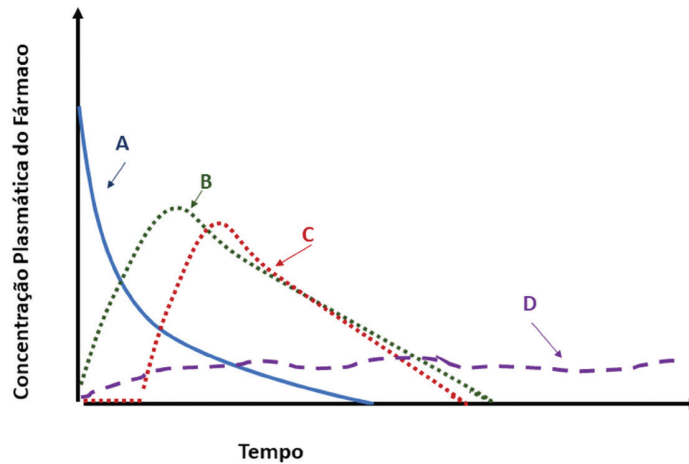
### **7.2.6. PASSO 6 - ESCOLHA DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Alguns fatores determinam a escolha do método de administração dos medicamentos, como a velocidade com a qual se deseja alcançar a ação da droga, a natureza e a quantidade do antibiótico a ser administrado e as condições do paciente.

A via parenteral corresponde à administração por injeção, em que se institui a droga no sangue ou no líquido tecidual, logo não atravessa a mucosa intestinal, reduzindo a irritação gástrica e a interferência com alimentos. Apresenta ação rápida e segura, apesar de ser uma técnica invasiva e dolorosa. Pode-se optar por três vias, que são a intramuscular, a qual apresenta rápida absorção e é menos dolorosa; a intravenosa, que é a de mais rápida ação, sendo realizada uma administração durante minutos ou horas na veia do paciente; e a subcutânea, que apresenta absorção mais lenta do que as demais.

A via enteral pode ser administrada de forma oral, sendo o método mais seguro, apesar de apresentar início de ação mais lento, necessitar da colaboração do paciente e ocorrer interação com a mucosa gastrointestinal. A forma sublingual é possível apenas nos casos de drogas lipossolúveis e não irritantes, apresentando rápida absorção e ausência de passagem pelo fígado. Por fim, tem-se a forma retal, a qual apresenta absorção irregular e imprecisa, mas é uma escolha nos casos de pacientes inconscientes ou com vômitos persistentes.

Logo, o pico de concentração sanguínea varia de acordo com a escolha da via de administração do fármaco, como mostra a figura 1. Opta-se pela via intravenosa nos casos de infecções graves devido à necessidade de uma rápida resposta antimicrobiana para conter a infecção e evitar sua generalização. Também se opta por essa via de administração em casos de pacientes inconscientes, com dificuldade de deglutição ou com vômitos persistentes, impossibilitando a ingestão oral da medicação.



**Figura 1.** Relação concentração plasmática do fármaco x tempo. A= via intravenosa, B= via intramuscular, C= via subcutânea, D= via oral.

Fonte: Acervo de Melissa Soares Medeiros

### 7.2.7. PASSO 7 - RESULTADO DA CULTURA – HÁ NECESSIDADE DE TROCAR O ESQUEMA INICIAL?

O resultado da cultura demonstrará a bactéria causadora da infecção. Algumas vezes, o esquema empírico instaurado, inicialmente, pode não ser efetivo contra o agente infectante detectado pelo exame, sendo necessário realizar a troca por um antibiótico eficaz para se obter êxito na terapêutica.

A presença de bactérias com perfis de resistência é mais comum nos casos de pacientes internados por longos períodos ou internados em unidades com alta prevalência de microrganismos multirresistentes, com destaque para as unidades de terapia intensiva. A realização de procedimentos invasivos também é um fator importante que contribui para a aquisição de bactérias resistentes, tendo em vista que uma considerável parte das infecções hospitalares são causadas por microrganismos resistentes a algum tipo de antimicrobiano. Pacientes que usaram antibiótico recentemente, em especial, se utilizado por tempo inadequado, podem ter induzido algum padrão de resistência nas bactérias, o que torna a infecção mais agressiva, dificultando o tratamento.

### 7.2.8. PASSO 8 - O PACIENTE PODE SER TRATADO EM DOMICÍLIO?

O tratamento em domicílio é benéfico tanto para o paciente, pelo menor risco de aquisição de uma infecção hospitalar, quanto para o hospital, que apresentará redução dos custos globais. No entanto, para se optar por essa forma de terapêutica, devem-se avaliar alguns fatores, como a gravidade da infecção, tendo em vista que aquelas de moderada

a grave intensidade devem ser tratadas em nível hospitalar. Além disso, o paciente e a família devem estar motivados a seguir as orientações médicas, a fim de concluir a terapia instituída, caso contrário, recomenda-se que o tratamento seja realizado sob supervisão médica.

### **7.2.9. PASSO 9 - QUAL A DURAÇÃO IDEAL DO TRATAMENTO?**

A duração da antibioticoterapia precisa ser analisada cuidadosamente, a fim de ser o menor tempo possível para se alcançar êxito no tratamento. É importante explicar ao paciente a necessidade de não abandonar o tratamento após melhora clínica, deixando clara a necessidade de que ele seja realizado no total de dias estipulado pelo profissional de saúde. A interrupção do tratamento induz resistência bacteriana pela não destruição de todos os agentes infecciosos, tornando as bactérias remanescentes resistentes àquele determinado antimicrobiano e capazes de dar continuidade ao processo infeccioso.

O tempo será determinado de acordo com a bactéria causadora, a extensão de órgãos infectados e a concentração sanguínea da droga escolhida. Geralmente, a duração deve variar de sete a quatorze dias. Como exemplo, tem-se a pneumonia, em que, caso o paciente, tenha uma boa resposta clínica nas primeiras horas da administração do antimicrobiano, o tratamento poderá ser realizado em até dez dias. As meningites apresentam um tempo médio de dez a quatorze dias de antimicrobiano, dependendo do agente causador. Infecções com abscessos apresentam um tempo de tratamento indeterminado, devendo ser realizado enquanto houver coleção. Nos casos de osteomielites agudas, artrites sépticas e endocardites preconiza-se de quatro a seis semanas de tratamento.

Algumas patologias necessitam de um longo período de tratamento, como a tuberculose, tendo em vista a elevada disseminação do *Mycobacterium*. O esperado é que, após quinze dias de tratamento, a baciloscopia do paciente torne-se negativa, indicando cura do foco da infecção pulmonar. No entanto, é necessário que o tratamento seja continuado para que as bactérias presentes em outros órgãos também possam ser alcançadas pelos efeitos dos antimicrobianos.

### **7.2.10. PASSO 10 - USO RACIONAL = BOM SENSO**

O uso racional de antimicrobianos envolve uma série de considerações importantes, como a individualidade do paciente, as condições da infecção vigente e as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de cada droga, condições como a concentração inibitória mínima e a biodisponibilidade no sítio da infecção.

Quando se tem mais de um antibiótico adequado para o caso, deve-se optar pelo que apresenta menor toxicidade, melhor penetração no sítio de infecção e menor indução à resistência. Além disso, a via de administração mais adequada para o paciente deve ser levada em consideração, além da posologia e o custo da medicação.

Por fim, a escolha adequada do antimicrobiano traduz benefícios para o paciente e para o amplo setor de saúde. O **quadro 3** apresenta, resumidamente, os 10 passos a serem seguidos para que essa escolha seja bem-sucedida.



### Quadro 3. Resumo de passos para o uso racional de antimicrobianos

Passo 1	Identificar a infecção bacteriana
Passo 2	Detectar o agente causador
Passo 3	Avaliar contraindicações às drogas de primeira escolha
Passo 4	Avaliar necessidade um antimicrobiano de amplo espectro de ação
Passo 5	Observar se é preciso associar a antibióticos
Passo 6	Decidir a via de administração adequada
Passo 7	Avaliar necessidade da troca do esquema após resultado da cultura
Passo 8	Decidir se o tratamento pode ser domiciliar
Passo 9	Determinar o tempo ideal de tratamento

Fonte: Acervo de Melissa Soares Medeiros

## 7.3. CONCLUSÃO

O uso racional de antimicrobianos envolve uma série de considerações importantes, como a individualidade do paciente, as condições da infecção vigente e as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de cada droga, condições como a concentração inibitória mínima e a biodisponibilidade no sítio da infecção.

Quando se tem mais de um antibiótico adequado para o caso, deve-se optar pelo que apresenta menor toxicidade, melhor penetração no sítio de infecção e menor indução à resistência. Além disso, a via de administração mais adequada para o paciente deve ser levada em consideração, além da posologia e o custo da medicação.

## 7.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R. (org.). **Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman e Gilman**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th ed. Australia: Pearson, 2014.

DIAMENT, D. (edit.) et al. **Veronesi: tratado de infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

FLOWER, R. J. et al. **Rang e Dale, farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

FONSECA, A. L. **Antibióticos: como usar?** Petrópolis: EPUB, 2005.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

HEIN, L.; LÜLLMANN, H.; MOHR, K. **Farmacologia: texto e atlas**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

STEVENS, V. W. et al. Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole for the prevention of recurrence and death in patients with clostridium difficile infection. **JAMA Internal Medicine**, 177(4):546-553, 2017.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

# 8

## PENICILINAS E INIBIDORES DE $\beta$ -LACTAMASES

Lucas Eliel Beserra Moura, Cláudio Felipe Vasconcelos Patrocínio, Sérgio Filizola Queiroz, Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

### CASO CLÍNICO:

Paciente de 27 anos, pardo, solteiro, segurança, natural e procedente de Fortaleza, previamente hígido, apresenta lesões numulares, circinadas eritêmato-edematosas crostosas em antebraço, tórax e dorso. Não foram observadas outras lesões. Referia febre periódica não aferida, perda ponderal e artralgia de intensidade variável.

Ao exame físico, apresentava adenopatia cervical e esplenomegalia. Refere sorologia anti-HIV positiva realizada há 6 meses, não iniciado tratado com TARV. Foram solicitados sorologia para HIV e VDRL, ambos positivos e VDRL com valor de 1:128.

**HD: Sífilis maligna precoce.**

## 8.1. PENICILINAS

### 8.1.1. INTRODUÇÃO

A penicilina G é um antibiótico natural da classe dos beta-lactâmicos produzida pelo *Penicillium chrysogenum*. Foi descoberta em 1928, pelo médico inglês Alexander Fleming no St. Mary's Hospital em Londres. Após voltar de uma viagem, percebeu que as culturas de *Staphylococcus aureus* estavam contaminadas por bolores do fungo e, nesses locais, não cresciam bactérias, logo Fleming concluiu que o fungo produzia alguma substância que impedia o crescimento das bactérias e chamou-a de Penicilina.

Existem diversos produtos da fermentação do fungo *P. chrysogenum*; entretanto, só são empregadas na prática médica as formas mais ativas que são as penicilinas G e V. Atualmente, essas não são as únicas penicilinas utilizadas, pois, por meio de modificações químicas adicionadas ao ácido 6-aminopenicilânico, foram criadas as penicilinas semissintéticas, as quais apresentam parte da sua molécula derivada das antigas penicilinas naturais e outra parte derivada de síntese química, conferindo maior resistência às enzimas inativadoras de penicilinas (penicilinas).

Com o uso indiscriminado das penicilinas naturais, os estafilococos resistentes se disseminaram de forma rápida. Buscando combater essa nova ameaça, foram desenvolvidas as isoxazolilpenicilinas ou penicilinas antiestafilocócicas. Estas constituem um grupo de penicilinas resistentes à hidrólise das penicilinas produzidas por diversas cepas de estafilococos, sendo a meticilina a primeira desenvolvida. No Brasil, a única representante da classe é a oxacilina.

Em 1961, foi desenvolvida a primeira penicilina da classe das aminopenicilinas, a ampicilina. Esses antibióticos são mais ativos contra bactérias gram-negativas, patógenos não

bem combatidos pelos outros beta-lactâmicos da época. No Brasil, são usadas a ampicilina e a amoxicilina.

Por sua vez, as penicilinas de aspecto expandido, produzidas posteriormente, apresentam maior ação contra bactérias gram-negativas que as aminopenicilinas, por possuírem cadeia lateral mais polar, fato que facilita a penetração nas porinas. A principal droga da classe é a piperacilina.

### 8.1.2. QUÍMICA

Todas as penicilinas apresentam uma mesma estrutura básica que consiste em um anel tiazolidínico (B) ligado a um anel  $\beta$ -lactâmico (A), formando o ácido penicilânico. Este, ao ligar-se a um grupamento amina no carbono 6, torna-se o ácido 6-aminopenicilânico (6-APA). A adição de radicais (C) na posição 6 origina as diversas variações de penicilinas com diferentes propriedades.

Na penicilina G ou benzilpenicilina, o radical que é fixado ao grupo amino do 6-APA é um grupo fenilmetila (Figura 1).

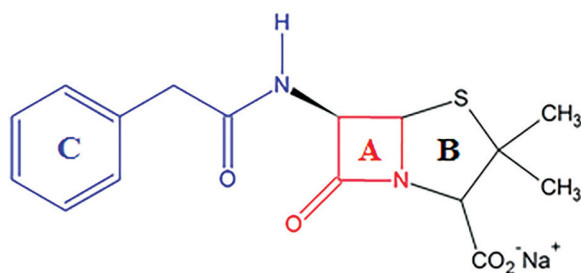


Figura 1. Estrutura da Penicilina G.

A oxacilina tem como seu radical um grupo isoxazolil (A), o qual confere resistência a algumas das penicilinases.

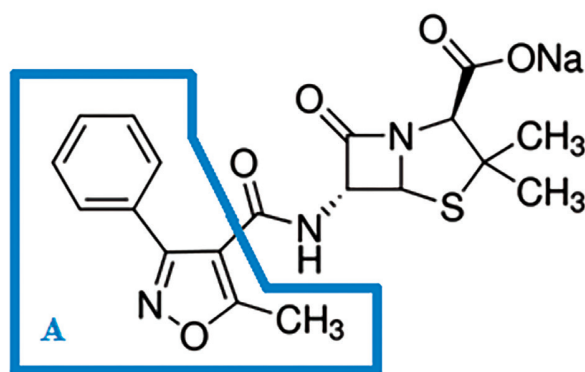


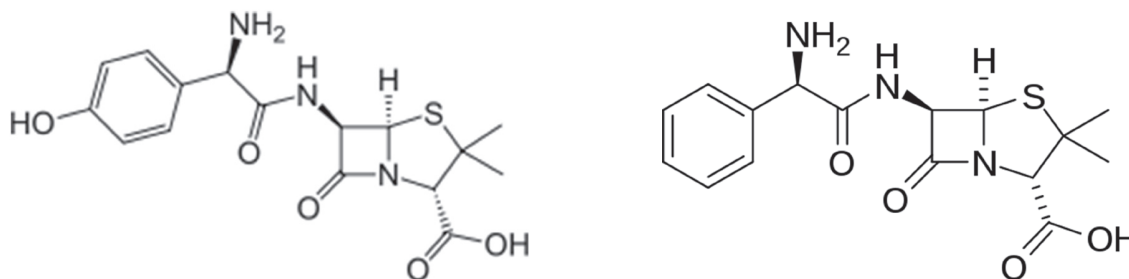
Figura 2. Estrutura da Oxacilina.

As aminopenicilinas possuem estrutura semelhante à das penicilinas naturais, diferindo pela presença de um grupo amino inserido a suas cadeias laterais (Figura 3). Desse modo, sua molécula torna-se mais hidrofílica, penetrando melhor nas porinas de alguns bastonetes gram-negativos entéricos.

As penicilinas de espectro expandido são divididas em dois grupos:

- carboxipenicilinas: carbenicilina e ticarcilina
- ureidopenicilinas: piperacilina e mezlocilina

A mais relevante, na prática médica, é a piperacilina, droga que possui um radical ureído, derivado da ureia, que dá nome ao grupo.



**Figura 3.** Estrutura da Amoxicilina à esquerda e Ampicilina à direita.

### 8.1.3. MECANISMO DE AÇÃO

Assim como os demais betalactâmicos, as penicilinas são bactericidas para os germes sensíveis, pois agem na parede celular, impedindo que as camadas de peptidoglicano mantenham-se estáveis, tornando a bactéria mais susceptível à lise osmótica.

Contudo, os beta-lactâmicos, de forma geral, só exercem sua ação bactericida quando as células bacterianas estão em crescimento e sintetizando parede celular. Dessa forma, a associação dessas drogas com outras classes de antibióticos bacteriostáticos, como as tetraciclina, reduz a efetividade dos beta-lactâmicos.

A penicilina possui conformação semelhante à da D-Ala-D-Ala do peptidoglicano que compõe a parede celular. Desse modo, liga-se, de forma irreversível, às proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs) e impede que estas retirem a alanina terminal na formação de uma ligação cruzada com um peptídeo adjacente, impossibilitando a transpeptidação da síntese da parede celular.

Esse mecanismo de ação é comum para todos os beta-lactâmicos e bastante semelhante para os glicopeptídeos, como a vancomicina.

### 8.1.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Por serem drogas bastante antigas, diversas bactérias mostraram-se resistentes às penicilinas. Atualmente, no Brasil, é elevada a resistência do gonococo e do *S aureus* às penicilinas; entretanto, a maioria dos pneumococos e meningococos mantém a sensibilidade a esse antibiótico.

Existem, basicamente, quatro mecanismos de resistência às penicilinas:

1. inativação pelas beta-lactamases
2. penetração reduzida
3. bomba de efluxo
4. alteração do sitio de ligação às PBPs

O principal mecanismo de resistência aos beta-lactâmicos, e em especial às penicilinas, é a produção de enzimas que clivam essa classe de antibióticos, as betalactamases.

Diversas bactérias são naturalmente resistentes às penicilinas; entre elas, os bacilos gram-negativos anaeróbios, pois o antibiótico não consegue ultrapassar a parede celular para agir corretamente, as bactérias, que não possuem parede celular, alvo desses antibióticos, como *Mycoplasma* e *Ureaplasma*, e as que possuem localização intracelular, como *Chlamydia* spp e *Legionella*, já que as penicilinas não possuem boa penetração nas células.

#### **8.1.4.1. $\beta$ -LACTAMASES AmpC**

São enzimas produzidas por algumas bactérias gram-negativas (gêneros *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella* e *Citrobacter*) e codificadas pelo gene ampC que geram a hidrólise de cefalosporinas e penicilinas, fato que culmina na falência terapêutica.

#### **8.1.4.2. $\beta$ -LACTAMASES DE ESPECTRO AMPLIADO (ESBL)**

Essa enzima é produzida, principalmente, por *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. A produção dessa betalactamase é mediada por plasmídeos, os quais conferem resistência aos antibióticos que possuem o anel betalactâmico como parte de sua estrutura.

#### **8.1.4.3. *Staphylococcus aureus* RESISTENTE À METICILINA (MRSA)**

É um patógeno comum responsável por diversas infecções. Inicialmente, combatido com as penicilinas, mas o uso indiscriminado selecionou algumas cepas resistentes, principalmente em ambientes hospitalares. A resistência à meticilina é determinada pelo gene *MecA*, o qual codifica a proteína PBP2, não possuindo relação com a produção de beta-lactamases.

### **8.1.5. FARMACOCINÉTICA**

#### **8.1.5.1. PENICILINAS NATURAIS**

De forma geral, a penicilina G tem baixa absorção quando administrada por via oral, pois ela é rapidamente destruída pelo suco gástrico que possui pH muito ácido. Além disso, a absorção é modificada pela ingestão de alimentos, sendo necessário que a administração ocorra no mínimo 30 minutos antes ou 2 horas depois das refeições.

A penicilina V ou fenoximetilpenicilina, apesar de não ter uma absorção regular por via oral e também sofrer alteração pelos alimentos, possui maior estabilidade em meio ácido e pode ser administrada por via oral de forma satisfatória.

A penicilina G benzatina é administrada apenas por via IM e mantém um nível sérico baixo por longo período, até 30 dias. A dose interfere no tempo de circulação da droga e não no seu nível sérico, ou seja, caso seja administrada uma dose maior de penicilina Benzatina, a sua concentração sérica não sofrerá variações significantes, porém o tempo de circulação da droga será alongado.

A penicilina G procaína, assim como a Benzatina, é um éster da penicilina cristalina, só pode ser administrada por via IM. Também possui ação prolongada, atingindo o pico sérico em, aproximadamente, 4 horas, sendo mantidos níveis terapêuticos por até 24 horas.

Já a penicilina G cristalina atinge pico sérico maior e de forma mais rápida que as outras penicilinas G, entretanto a sua eliminação ocorre em poucas horas. Pode ser utilizada por via parenteral, sendo a administração IV indicada em casos que necessitem de concentrações séricas mais elevadas.

A concentração da penicilina no líquido é pequena em condições normais, porém, na vigência de inflamação das meninges, como na meningite bacteriana, é alcançado um nível terapêutico desse fármaco.

Normalmente, a eliminação da penicilina ocorre, prioritariamente, pela urina, sendo 90% por secreção tubular e 10% por filtração glomerular. É necessário o ajuste da dose em recém-nascidos e em pacientes com insuficiência renal grave.

#### **8.1.5.2. PENICILINAS ANTIESTAFILICÓCICAS**

A oxacilina pode ser administrada por via oral ou parenteral, porém, além de sofrer interferência da alimentação, possui baixa disponibilidade quando usado por via oral. A concentração máxima é atingida após 1h e varia entre 5 e 10 µg/ml depois de 1g de oxacilina oral. Apresenta meia-vida sérica de 30 minutos e liga-se amplamente à albumina, chegando a apresentar apenas 5% de fração livre.

Apesar de ter sua eliminação predominantemente renal, a excreção pela bile não é desprezível. O ajuste na insuficiência renal não é necessário, e a remoção pela hemodiálise é quase nula.

#### **8.1.5.3. AMINOPENICILINAS**

A ampicilina é estável em meio ácido, facilitando sua absorção por via oral, porém sua absorção é irregular e sofre interferência de alimentos. A via intravenosa também é uma opção, principalmente em casos graves, nos quais é importante manter uma concentração elevada de forma constante.

Apresenta concentrações terapêuticas nas meninges inflamadas e no líquido amniótico, podendo ser usada em infecções do feto. A eliminação ocorre por via renal e biliar, não sendo removida por diálise peritoneal, apenas por hemodiálise e necessitando de ajuste em nefropatas graves.

A amoxicilina é a aminopenicilina ideal para o uso oral, já que apresenta espectro quase idêntico à ampicilina e, além da estabilidade em meios ácidos, não sofre interação com alimentos e apresenta concentração plasmática duas vezes maior que a outra droga da classe quando administrada por via oral.

#### **8.1.5.4. PENICILINAS DE ESPECTRO EXPANDIDO**

A piperacilina só é absorvida por via parenteral. Apresenta uma baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas cerca de 30% e meia-vida de 1,5h. A sua excreção é, predominantemente, renal, 70%, mas, como a secreção biliar é bastante significativa, o ajuste renal só é necessário em casos de *clearance* de creatinina < 10 ml/min. A eliminação por diálise é parcial, chegando a 50% na hemodiálise e 21% na diálise peritoneal.

## 8.1.6. USO CLÍNICO

### 8.1.6.1. PENICILINAS NATURAIS

A penicilina é o fármaco de escolha nas infecções causadas por diversas bactérias: estreptococo, meningococo, pneumococo sensível, *Treponema pallidum*, entre outras.

Penicilina G benzatina é a primeira escolha no tratamento da sífilis não neurológica. Também pode ser usada na faringite por estreptococos beta-hemolítico, no impetigo por estreptococo e na profilaxia do acometimento cardíaco da febre reumática.

A penicilina G procaína pode ser usada em infecções de pele, como erisipela e escarlatina, ou pulmonares, como as pneumonias comunitárias.

Em casos de infecções mais graves, a penicilina G cristalina é a mais indicada, sendo usada no tratamento da meningoencefalite estreptocócica e da sepse por pneumococo. Além disso, é utilizada na neurosífilis e na sífilis congênita com alterações liquóricas, já que penetra melhor na barreira hematoencefálica.

#### DILUIÇÃO

##### Penicilina G procaína

300.000 UI de penicilina procaína + 100.000 UI de benzilpenicilina potássica + 2mL de água

##### Penicilina G cristalina

Infusão IV: 1.000.000/2mL OU 5.000.000/5mL. Diluir em 20 ou 100 mL de SF 0,9%/SG 5% respectivamente

#### DOSES HABITUAIS

Benzatina depende da patologia (600.000-1.200.000 U IM)

Procaína varia com o diagnóstico (300.000-600.000 U IM a cada 12h)

Cristalina 1 a 5.000.000 UI dividida em 4 intervalos de 2 a 6h IV

Penicilina V 0,25-0,5 g 4 x/dia

#### AJUSTE RENAL

##### Penicilina G benzatina

- **ClCr 10-50:** 75% da dose
- **ClCr < 10:** 20-50% da dose

##### Penicilina G procaína

- **ClCr 10-50:** reduzir a dose em 25%
- **ClCr < 10:** reduzir a dose em 50 a 70%
- **Hemodiálise:** dose extra após sessão

##### Penicilina V

- **ClCr > 50-90:** 6/6h ou 8/8h
- **ClCr 10-50:** 6/6h
- **ClCr < 10:** 6/6h
- **Hemodiálise:** dose extra após sessão

### 8.1.6.2. PENICILINA ANTIESTAFILICÓCICA

É o antibiótico de escolha nas infecções por *S. aureus* e *S. epidermidis* sensíveis à meticilina (MSSA). Assim, são utilizados em infecções da pele ou dos tecidos moles, como síndrome



da pele escaldada, impetigo bolhoso e furunculose generalizada. Também pode ser usado em associação com outros antibióticos em casos de sepsé estafilocócica e na endocardite.

#### **DILUIÇÃO**

##### **Oxacilina**

IV direto: 500 mg + 5 mL de SF 0,9% ou Infusão IV: 500 mL + 500 mL SF 0,9%/SG 5%/RL

#### **DOSE HABITUAL**

A oxacilina é usada na dose de 100 mg/kg/dia por via oral ou parenteral, fracionada de 4/4 ou 6/6h. Em casos graves, a dose recomendada é de 200 mg/kg/dia.

### **8.1.6.3. AMINOPENICILINAS**

São indicadas para infecções das vias aéreas superiores e inferiores, gastroenterites bacterianas, endocardite bacteriana, meningite e infecções do trato urinário, causadas por germes susceptíveis, como enterococo, *Listeria monocytogenes* e *S. agalactiae*.

Contudo, o uso isolado dessas drogas tem poucas indicações, sendo útil em infecções respiratórias por pneumococo e na faringoamigdalite pultácea (ampicilina).

Atualmente, são muito usados em associação aos inibidores de beta-lactamase:

- ampicilina + sulbactam = sultamicina ou Unasyn®
- amoxicilina + sulbactam = Trifamox - IBL®
- amoxicilina + clavulanato = Clavulin®

A sultamicina é empregada nas infecções por *A. baumannii* e na profilaxia de cirurgias abdominais e ginecológicas.

Já o Clavulin® é bastante utilizado em infecções respiratórias causadas por *H. influenzae*, como otites médias, pneumonias nos extremos de idade e sinusite. É indicado, ainda, para infecções causadas por estafilococos e *Moraxella*.

#### **DILUIÇÃO**

##### **Ampicilina+sulbactam**

3,0 g/6,4 mL + 50-100 mL de SF 0,9%/SG 5%

##### **Amoxicilina + clavulanato**

Injeção IV: 600-1200 mg + 10 mL de água para injeção

Infusão IV: 600-1200 mg + 50 mL de água para injeção

#### **DOSE HABITUAL**

##### **Amoxicilina**

250-500 mg/dose, 3x/dia VO ou 500-875 mg, 2x/dia

##### **Ampicilina + sulbactam**

Infecções leves: 1,5 a 3 g/dia IV, em doses a cada 6-8h

Moderadas: até 6 g/dia IV, em doses a cada 6-8h

Graves: até 12 g/dia IV, em doses a cada 6-8h

##### **Amoxicilina + clavulanato**

Infecção leve a moderada: 500 + 125 mg/dose, 3x/dia VO

Grave: 500-1200 mg/dose, 2 a 3x/dia VO ou IV

## AJUSTE RENAL

### Amoxicilina

- **ClCr 50-90:** sem ajuste
- **ClCr 10-50:** 500 mg, 12/12h
- **ClCr <10:** 500 mg, 24/24h
- **Hemodiálise:** dose adicional pós-hemodiálise

### Ampicilina+sulbactam

- **ClCr <30:** diminuir frequência

### Amoxicilina + clavulanato

- **ClCr >30:** sem ajuste
- **ClCr 10-30:** 250-500 mg, 12/12h
- **ClCr <10:** 250-500 mg, 24/24h
- **Hemodiálise:** mesma dose de ClCr < 10

## 8.1.6.4. PENICILINAS DE ESPECTRO EXPANDIDO

A piperacilina é usada em associação com tazobactam (Tazocin®) em infecções graves, pacientes normalmente hospitalizados, por bactérias gram-negativas. Os principais patógenos envolvidos são *P. aeruginosa*, *Enterobacter* e *Proteus* indol-positivos.

## DILUIÇÃO

### Piperacilina + Tazobactam

4,5 g/10 mL ou 4,5 g/20 mL; Infusão IV: 4,5 g/20 mL + 100 mL de SF 0,9%/SG 5%.

## DOSE HABITUAL

3,375-4,5 g IV de 6/6h ou de 8/8h

## AJUSTE RENAL

- **ClCr >40:** sem ajuste
- **ClCr 20-40:** 12g/1,5g/dia em doses divididas 4 g/500 mg a cada 8h
- **ClCr <20:** 8 g/1 g/dia em doses divididas 4 g/500 mg a cada 12h
- **Hemodiálise:** dose adicional de 2 g/250 mg

## Toxicidade

De modo geral, as penicilinas são bem toleradas, sendo a hipersensibilidade seu efeito colateral mais comum. Apesar de o choque anafilático ser bastante raro, a sua utilização deve ser cautelosa e, nos casos de histórico de anafilaxia anterior, o fármaco é contraindicado. Em casos em que a penicilina é a droga de escolha, como na neurosífilis, pode ser indicada a dessensibilização.

Irritação, dor e flebite podem ocorrer no local da injeção, associados ou não à febre e às erupções cutâneas.

As penicilinas de uso oral alteram a microbiota normal do intestino, podendo causar alterações gastrointestinais e superinfecções, como a colite pseudomembranosa.

Foram relatados casos de hepatotoxicidade relacionada ao uso de oxacilina.

Com o uso da ampicilina, foram descritos casos de surdez, nefrite intersticial e trombocitopenia, sendo todos associados à hipersensibilidade.

Leucopenia e aumento transitório das transaminases foram registrados com o uso de amoxicilina.

A neutropenia pode ocorrer pelo uso em altas doses de diversas penicilinas, contudo é bem mais frequente quando o antibiótico utilizado é a piperacilina.

Pode ocorrer ainda a intensificação dos efeitos colaterais quando as drogas se acumulam, caso não seja feito o ajuste correto da dose em pacientes com insuficiência renal.

## 8.2. INIBIDORES DE BETALACTAMASES

### 8.2.1. VISÃO GERAL

Um grande empecilho que surgiu na atuação dos fármacos da classe dos betalactâmicos foi a existência de enzimas bacterianas com a capacidade de destruí-los. Para contornar esse obstáculo, a indústria farmacêutica desenvolveu drogas inibidoras de betalactamases, garantindo, assim, a integridade e a atuação dos betalactâmicos.

Os inibidores das betalactamases são mais ativos contra as enzimas provenientes da codificação plasmidial e têm dificuldade de atuar contra as betalactamases cromossômicas tipo 1, que podem ser induzidas pelo tratamento com cefalosporina de segunda e terceira gerações, contra os bastonetes gram-negativos.

O ácido clavulânico é produzido pelo *Streptomyces clavuligerus* e é um inibidor irreversível de betalactamases plasmidiais, sendo bem absorvido por via oral e parenteral e muito utilizado em associação com amoxicilina para o tratamento de infecções urinárias, respiratórias, ginecológicas, do tecido subcutâneo e da pele, em especial por hemófilos, estafilococos, coliformes e *Moraxella*. Também tem indicação em abscessos periamigdalianos e retrofaríngeos, nos quais estão implicados germes anaeróbios produtores de betalactamases. Além disso, tem utilidade na profilaxia e terapêutica de mordeduras humanas, por ter atuação contra estafilococos produtores de penicilinase, estreptococos, *Eikenella corrodens* e cocos anaeróbios.

Outro fármaco com propriedades inibidoras sobre as betalactamases é o sulbactam. Este pode ser administrado por via oral, parenteral, intramuscular e intravenosa, com seus níveis ajustados para os pacientes com insuficiência renal. É bastante usado em associação com ampicilina para tratamento de infecções graves, oriundas de anaeróbios e gram-negativos. Tem boa eficácia contra *Acinetobacter baumannii*, entretanto o mesmo não ocorre para *Pseudomonas aeruginosa*. Pacientes com meningite causada por *Acinetobacter baumannii* multirresistente podem ser tratados com ampicilina mais sulbactam, na dose de 2 g (em ampicilina), a cada 6h, por via intravenosa. Já para crianças, a dose é de 100-150 mg/kg/dia. A associação ampicilina com sulbactam também tem utilidade para infecções ginecológicas e obstétricas (aborto séptico, endometrite, pelveperitonite, abscesso tubovariano), intra-abdominais, osteoarticulares, pneumonias hospitalares, celulite, colecistite e colangite.

Tazobactam é um inibidor de betalactamase plasmidial e pertence ao grupo das sulfonas. É usado junto com a piperacilina por via parenteral. Como a resistência a *Pseudomonas aeruginosa* se deve betalactamases de origem cromossômica e a redução da permeabilidade da piperacilina no espaço periplasmático, a associação não altera a resistência a essa bactéria.

### 8.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAMIAN, F. M.; MORAN, G. J.. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 357, n. 20, p.2090-2090, 15 nov. 2007. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).

ARCILLA, M. S. et al. Import and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.78-85, jan. 2017. Elsevier BV.

BUKHARIE, H. A review of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus for primary care physicians. **Journal of Family and Community Medicine**, [s.l.], v. 17, n. 3, p.117-120, 2010. Medknow.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. **Microbiology And Molecular Biology Reviews**, [s.l.], v. 74, n. 3, p.417-433, 30 ago. 2010. American Society for Microbiology.

DECK, D. H. Et al. Antibióticos beta-lactâmicos e outros antibióticos ativos na parede e membrana celular. In KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. Cap. 43. p. 769-787.99

DOI, Y.; CHAMBERS, H. F. Penicillins and beta-lactamase inhibitors. In: BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. Cap. 20. p. 263-277.

FOX, S.; PARK, M. A. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, [s.l.], v. 106, n. 1, p.1-7, jan. 2011. Elsevier BV.

GALLAGHER, J. C.; MACDOUGALL, C. Penicillins. In: GALLAGHER, J. C.; MACDOUGALL, C. **Antibiotics simplified**. 2. ed. London: Jones & Bartlett Learning, 2012. Cap. 5. p. 39-51.

GILBERT, D. N. et al. **Guia de Terapêutica Antimicrobiana 2015**. 45. ed. São Caetano do Sul: Guia Sanford, 2015. 265 p.

GREEN, B. N. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an overview for manual therapists. **Journal of Chiropractic Medicine**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.64-76, mar. 2012. Elsevier BV.

GREMA, H. A. Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA): A Review. **Advances In Animal and Veterinary Sciences**, [s.l.], v. 3, n. 2, p.79-98, 2015. Nexus Academic Publishers.

HAUSER, A. Antibiotics that Target the Cell Envelope. In: HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: WoltersKluwer, 2013. Cap. 5. p. 17-29.

HOLMES, A. H. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. **The Lancet**, [s.l.], v. 387, n. 10014, p.176-187, jan. 2016. Elsevier BV.

JACOBY, G. A.. AmpC -Lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.161-182, 1 jan. 2009. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00036-08>.

LUPOLI, T. Pharmacology in bacterial and mycobacterial infections. In GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis o drug therapy**. 4. ed. Philadelphia: WoltersKluwer, 2017. Cap. 34. p. 1250-1287.

MACHADO, A.; SILVA, R. G. Penicilinas. In: BARROS, E.; MACHADO, A.; SPRINZ, E. **Antimicrobianos: consulta rápida**. 5. ed. São Paulo: Artmed, 2013. Cap. 17. p. 215-234.

NOSSA CAPA: Alexander Fleming e a descoberta da penicilina. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro , v. 45, n. 5, p. I, Oct. 2009.

PERENCEVICH, E. N.; DIEKEMA, D. J. Decline in Invasive MRSA Infection. **Jama**, [s.l.], v. 304, n. 6, p.687-689, 11 ago. 2010. American Medical Association (AMA).

PETRI, W. A. Penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos beta-lactâmicos. In: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. Porto Alegre: Artmed / Mcgraw Hill, 2012. Cap. 53. p. 1477-1493.

SHAIKH, S. et al. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. **Saudi Journal Oof Biological Sciences**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.90-101, jan. 2015. Elsevier BV.

SOUSA JUNIOR, M. A.; FERREIRA, E. S.; CONCEIÇÃO, G. C. Betalactamases de Espectro Ampliado (ESBL): um Importante Mecanismo de Resistência Bacteriana e sua Detecção no Laboratório Clínico. **Newlab**, Salvador, v. 63, n. 1, p.152-174, jan. 2014.

ZELLER, J. L.; GOLUB, R. M. MRSA Infections. **Jama**, [s.l.], v. 306, n. 16, p.1818-1818, 26 out. 2011. American Medical Association (AMA).

# 9 CEFALOSPORINAS

Gabriel Pinho Mororó, Hermano Freire Bonfim, Gláuber Alves Pereira, Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## CASO CLÍNICO:

Criança do gênero masculino com 1 ano de idade, natural e procedente de Crateús-CE, foi admitida na UTI pediátrica com história de febre nos últimos três dias, vômitos no dia anterior à admissão e sonolência nas últimas 12 horas. A criança apresentou pneumonia três meses antes da internação, sem outros antecedentes relevantes. Seu calendário vacinal estava completo. À admissão, a temperatura era de 38,2°C; apresentava irritabilidade alternada com letargia e sinais de irritação meníngea. O líquido cefalorraquidiano revelou 4.110 leucócitos/mm<sup>3</sup> (83% de neutrófilos), proteinorraquia de 440 mg/dL, glicorraquia <20 mg/dL e lactato de 107 mg/dL. A aglutinação por látex para *Haemophilus* spp foi inconclusiva. A tomografia computadorizada do crânio apresentou resultado normal. Administrou-se ceftriaxona 30 minutos após a admissão. A perfusão periférica melhorou após 80mL/kg de solução salina. Nas culturas de LCR e sangue, houve crescimento de *Haemophilus influenzae*. O tempo de hospitalização na UTIP foi de dois dias. A criança recebeu alta após 12 dias de internação.

**HD: Meningite bacteriana por *Haemophilus influenzae***

## 9.1. INTRODUÇÃO

Inicialmente extraídas do fungo *Cephalosporium acremonium* em 1948, as cefalosporinas são antibióticos betalactâmicos. Observaram, nos estudos iniciais, que filtrados não purificados do fungo eram ativos contra *S. aureus*. Ao analisarem o filtrado fúngico, observaram que ele era composto de três antibióticos distintos, os quais foram denominados cefalosporinas P, N e C. O primeiro era um antibiótico esteroide, similar ao ácido fusídico. Os outros eram, quimicamente, relacionados à penicilina. Seguiram os estudos, constatando que apenas a cefalosporina C possuía ação contra gram-positivos e gram-negativos, além de uma maior resistência às penicilinas. Foi, então, isolado o núcleo ativo da cefalosporina C e, por meio da adição de cadeias laterais, foi possível produzir as cefalosporinas semissintéticas.

A variedade de cefalosporinas semissintéticas desenvolvidas pelas alterações nas cadeias laterais fez que fosse necessária a organização dessas em gerações. Essas gerações foram organizadas conforme o espectro de ação observado, havendo, atualmente, cinco gerações.

A ampla gama de uso das cefalosporinas na medicina atual decorre, entre outros fatores, do amplo e variado espectro, toxicidade reduzida e facilidade na administração.

## 9.2. QUÍMICA

As cefalosporinas são compostas de um núcleo associado a duas cadeias laterais. O núcleo é formado pelo ácido 7-aminocefalosporânico, um sistema de anel di-idrotiazina betalactâmico. Tal ácido confere relativa estabilidade em ácidos diluídos e alta resistência às penicilinas. A cadeia lateral R1 é situada na posição 7 do anel betalactâmico. Modificações nessa cadeia alteram ação antibacteriana do fármaco. Já a cadeia lateral R2 encontra-se na posição 3 do anel de di-idrotiazina. Modificações nessa região estão relacionadas a alterações farmacocinéticas da droga.

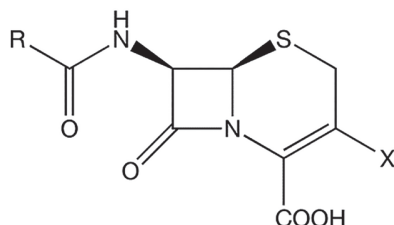


Figura 1. Estrutura das Cefalosporinas.

## 9.3. MECANISMO DE AÇÃO

As cefalosporinas possuem ação bactericida. Atuam inibindo a síntese da parede celular bacteriana. Essa inibição se faz por meio de ligação às proteínas ligantes de penicilina (PBPs), enzimas essenciais na formação da camada de peptidoglicano da parede. Dessa forma, a bactéria sofre lise osmótica.

## 9.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência às cefalosporinas decorre, basicamente, de três mecanismos:

1. incapacidade do antibiótico em atingir seus locais de ação
2. beta-lactamases
3. alterações nas proteínas ligantes de penicilina (PBPs)

A incapacidade de atingir o sítio de ação pode ser decorrente de características inerentes à bactéria ou adquiridas. Na primeira situação, há o exemplo da *Rickettsia* e *Legionella*, que, por serem intracelulares, impossibilitam ação das cefalosporinas. No segundo caso, está a *P. aeruginosa*, a qual, por meio de modificações nas porinas e desenvolvimento de bombas de efluxo, impede que o beta-lactâmico atinja concentrações ideais no periplasma.

As principais betalactamases envolvidas com a resistência às cefalosporinas são as ESBL (beta-lactamases de espectro estendido) e ampC.

As ESBL são pertencentes à classe molecular A de Ambler. São codificadas por plasmídeos, sendo, em geral, derivadas dos genes TEM e SHV. São capazes de hidrolisar cefalosporinas de amplo espectro, tais como as de terceira e quarta gerações. Apesar disso, não possuem ação contra as cefamicinas (cefalosporinas falsas de segunda geração). As principais bactérias relacionadas à sua produção são a *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e a *Pseudomonas aeruginosa*.

As AmpC são conhecidas como cefalosporinas cromossômicas, sendo codificadas a partir de genes oriundos do cromossomo ou do plasmídeo. São capazes de hidrolisar cefalosporinas até terceira geração, incluindo as cefamicinas. As principais bactérias relacionadas à sua produção são *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Citrobacter spp.*

## 9.5. CLASSIFICAÇÃO

As cefalosporinas são divididas em cinco gerações conforme o espectro de ação antimicrobiana.

As cefalosporinas de primeira geração possuem bom espectro contra gram-positivos, sendo ativos contra a maioria dos cocos gram-positivos, exceto enterococo, *S. epidermidis* e *S. aureus* resistentes à meticilina. Apesar disso, sua atividade contra gram-negativos é limitada. Possuem, ainda, ação contra bactérias anaeróbias da cavidade oral (menos *B. fragilis*).

Na segunda geração, há um leve aumento no espectro de ação para gram-negativos, passando a cobrir *Haemophilus influenzae* e *Neisseria spp.* As cefamicinas, subgrupo das cefalosporinas de segunda geração, possuem atividade contra *B. fragilis*.

As cefalosporinas de terceira possuem estreita ação contra gram-positivos, contudo sua ação contra gram-negativos é ampliada, passando a abranger as enterobactérias.

As cefalosporinas de quarta geração são mais resistentes às betalactamases gram-negativas, tais como a AmpC. Em decorrência disso, amplia seu espectro ao englobar *P. aeruginosa* e enterobactérias.

Por fim, as cefalosporinas de quinta geração possuem um amplo espectro de atividade contra gram-positivos, incluindo MRSA e *S. epidermidis*. Além disso, têm ação contra anaeróbios gram-positivos. Sua ação contra bactérias gram-negativas é similar à observada nas cefalosporinas de terceira geração.

**Tabela 1.** Espectro de ação das Cefalosporinas.

Geração	Espectro de ação
Primeira geração	Estreptococo sensível à penicilina <i>Staphylococcus aureus</i> sensível à meticilina
Segunda geração	Ação reduzida contra gram-positivo <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Haemophilus Influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> OBS: cefamicinas: atividade limitada contra <i>S. Aureus</i> e atividade ampliada contra <i>B. Fragilis</i>
Terceira geração	Algumas enterobactérias (não produtoras de AmpC) <i>Serratia</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Ação contra gram-positivo similar às cefalosporinas de primeira geração OBS: ceftazidima: ativa contra <i>P. Aeruginosa</i>
Quarta geração	Espectro similar à terceira geração, mas englobando maior resistência às beta-lactamases, tendo boa ação contra <i>P. aeruginosa</i> e <i>enterobacteriaceae</i>
Quinta geração	<i>S. aureus</i> resistente à meticilina Estreptococo resistente à penicilina Ação contra gram-negativos: similar à terceira geração

Fonte: Goodman & Gilman, 2012 (Adaptado).

### 9.5.1. CEFALOSPORINAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

Os principais representantes das cefalosporinas de primeira geração consistem na cefadroxila, cefalexina, cefalotina, cefadrina e cefazolina. Possuem bom espectro de ação contra



cocos gram-positivos aeróbicos. Importante lembrar que esse grupo de cefalosporinas não possui atividade contra MRSA, MRSE e estreptococo resistente à meticilina. Possuem, ainda, ação contra cocos anaeróbios, exceto *B. fragilis*. A cefazolina é ativa contra algumas cepas de *Enterobacter*. O espectro para bactérias gram-negativas é limitado, sendo ativo contra algumas cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella Pneumoniae*.

#### **9.5.1.1. FARMACOCINÉTICA**

Por via oral, é possível utilizar a cefalexina, cefadroxila e cefadrina. A absorção intestinal dessas é variável. Concentração nos tecidos é variável, sendo, em geral, inferior à do soro. Concentração urinária é elevada. A excreção destes fármacos é, prioritariamente, por filtração glomerular e secreção tubular. Importante lembrar que agentes bloqueadores da secreção tubular acabam por aumentar nível sérico das cefalosporinas. Exemplo desses bloqueadores é a probenecida.

A cefalexina é um pouco menos ativa contra *S. aureus* que as demais drogas dessa geração. A cefadroxila, por sua vez, é um análogo para-hidroxi da cefalexina. Nenhuma das drogas sofre metabolização, sendo eliminada na forma inalterada.

A cefazolina é administrada via parenteral, podendo ser feita IV ou IM. Possui boa penetração na maioria dos tecidos, exceto SNC. Possui excreção renal e, em decorrência disso, necessita de ajustes da dose em pacientes com insuficiência renal.

#### **9.5.1.2. USO CLÍNICO**

As preparações orais podem ser utilizadas no tratamento de infecções geniturinárias e infecções por MSSA e estreptococos resistentes à penicilina, exceto nos casos de infecções sistêmicas graves.

A cefazolina, por via parenteral, possui penetração boa em grande parte dos tecidos, sendo considerado o fármaco de escolha para profilaxia cirúrgica. Nesse caso, deve ser administrada antes da indução anestésica. Pode ser repetida a dose a cada quatro horas em decorrência de sua meia-vida. A sua manutenção no pós-operatória será dependente do procedimento cirúrgico realizado e do grau de contaminação relacionado. De maneira geral, não se deve deixá-la por mais de 24h.

Nas infecções estafilocócicas ou estreptocócicas, em que o paciente apresente alergia à penicilina diferente da hipersensibilidade imediata, pode-se optar pela cefazolina. Em 2014, JULIUS et al. evidenciaram, em estudo realizado na Universidade do Texas, que o tratamento de infecções por MSSA com cefazolina tinha a mesma eficácia que, quando feito com a oxacilina e possuía, ainda, menos efeitos adversos. Apesar disso, mais estudos precisam ser realizados para corroborar a conclusão.

#### **DOSE HABITUAL**

A cefalexina possui apresentações em comprimido (500 mg ou 1 g), cápsula (500 mg) ou suspensão oral (100 mg/ml, 250 mg/5 mL ou 500 mg/5mL). No adulto, a dose habitual é de 250 a 500 mg, via oral, quatro vezes ao dia. Em casos de infecções graves, pode ser feita a dose de 1000 mg a cada seis horas. Seu uso em gestante deve ser feito com cautela. Na lactação, é liberado.

A cefadroxila tem duas formas de apresentação: cápsulas (500 mg) e suspensão oral (250 mg/5 mL ou 500 mg/5 mL). A dose habitual realizada no adulto é de 500-1000 mg de

12/12horas. Assim como a cefalexina, deve-se ter cuidado com seu uso durante gestação.

A cefazolina está disponível na forma de pó para solução injetável, podendo ser de 250 mg, 500 mg ou 1 g. Sua diluição:

- IV direta: 250/500/1000 mg/2,5ml + 7,5mL de SF0,9% ou SG 5%
- Infusão IV: 250/500/1000 mg/2,5 mL + 50-100 mL de SF0,9% ou SG 5%

#### **AJUSTE RENAL**

Devido à excreção da cefazolina ser predominantemente renal, a dose deve ser ajustada conforme o *clearance* renal do paciente:

- **CICr 35-54:** intervalo de 8/8h ou 12/12h
- **CICr 11-34:** 50% da dose de 12/12h
- **CICr inferior a 10:** 50% da dose de 18/18h ou 24/24h

### **9.5.2. CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GERAÇÃO**

As cefalosporinas de segunda geração são subdivididas em dois grupos: cefalosporinas verdadeiras e cefamicinas. As cefamicinas, ditas como cefalosporinas falsas, recebem tal titulação pela natureza do seu composto original, o qual é derivado do fungo *Streptomyces lactamdurans*, tornando-as diferentes das demais representantes dessa classe de antibióticos. Estruturalmente, as cefamicinas diferem pela substituição do hidrogênio no anel beta-lactâmico por um grupo metoxi.

Os principais representantes das cefalosporinas de segunda geração consistem no cefaclor, cefamandol, cefonicida, cefuroxima, ceforanida e cefprozila. Entre as cefamicinas, há os exemplos da cefoxitina, cefmetazol e cefotetana.

As cefalosporinas de segunda geração possuem espectro similar às de primeira geração para gram-positivos, mas ganham atividade contra os gram-negativos, tornando-se ativos contra *Klebsiella* e *H. influenzae*. Por sua vez, as cefamicinas ganham espectro de ação contra algumas bactérias anaeróbias tais como *B. fragilis* e *Serratia*, contudo perdem atividade contra cocos gram-positivos e *H. influenzae*.

Similar às cefalosporinas de primeira geração, não possuem atividade contra enterococos e *P. aeruginosa*.

#### **9.5.2.1. FARMACOCINÉTICA**

O cefaclor e a cefprozila são agentes orais. Em geral, possuem razoável biodisponibilidade por essa via, mas podem chegar até 90% com o uso do cefaclor. Apesar disso, nenhuma das drogas orais chega a níveis terapêuticos no líquido cerebrospinal. O cefaclor possui baixa tolerância à hidrólise por  $\beta$ -lactamases, portanto algumas cepas de *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis* são resistentes. Além disso, deve ser administrada a cada 8 horas, o que justifica a diminuição do seu uso. Já a cefprozila permite uma posologia mais confortável e pode ser administrada a cada 12 horas.

#### **9.5.2.2. USO CLÍNICO**

Pelo espectro aumentado contra *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, produtores de beta-lactamases são muito utilizados para as infecções de vias aéreas, tanto

superiores, quanto inferiores. Nesse âmbito, a cefuroxima, pela sua boa atividade contra *S. Pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, pode ser utilizada nos casos de infecções respiratórias adquiridas na comunidade em que não há a identificação do agente etiológico responsável.

As cefamicinas, por possuírem atividade ampliada contra bactérias anaeróbias, podem ser usadas no tratamento de infecções anaeróbias mistas de tecido mole, infecções da cavidade abdominopélvica (a exemplo da diverticulite, doença inflamatória pélvica e peritonite) e infecções do pé diabético.

A região colorretal possui como principais patógenos os bacilos gram-negativos, anaeróbios gram-positivos, *E. coli* e *Bacteroides fragilis*. Por esse perfil microbiano, cirurgias coloproctológicas podem utilizar cefoxitina parenteral para antibioticoprofilaxia. Nessa situação, o fármaco deve ser administrado trinta minutos antes da indução anestésica, devendo-se repor a cada duas horas, devido à sua meia-vida da droga. Pode, ainda, ser usada na antibioticoprofilaxia de cirurgias urológicas e de trato biliar também.

## DOSE HABITUAL

**Tabela 2.** Doses usuais das cefalosporinas de 2ª. Geração.

Antibiótico	Apresentação	Dose	Uso clínico
Cefaclor	suspensão oral cápsula comprimido	adulto: 10-15 mg/kg criança: 20 a 40 mg/kg	infecções de vias aéreas otite média aguda
Cefuroxima	pó para solução injetável	adulto: dose habitual de 750-1500 mg 3x/dia criança: 50 a 100 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses	infecções de vias aéreas infecção urinária infecções ginecológicas
Cefprozila	Comprimido suspensão oral	adulto: 10-15 mg/kg criança: 20 a 40 mg/kg	infecção vias aéreas infecções de pele
Cefoxitina	pó para solução injetável	adulto: dose habitual de 1-2g a cada 6-8 horas criança: 75-150 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses	profilaxia cirúrgica infecções mistas

Fonte: Goodman & Gilman, 2012 (Adaptado).

A cefuroxima exige diluição:

- infusão intravenosa: 750 mg/10mL + 40/90 ml de SF0,9% ou SG5%.

A cefoxitina exige, também, diluição:

infusão intravenosa: 1 g/10 mL + 40/90 mL de SF0,9% ou SG5%

## AJUSTE RENAL

As cefalosporinas de segunda geração são depuradas pelos rins, necessitando de ajustes nas doses no paciente com quadro de insuficiência renal. Abaixo, alguns ajustes de acordo com o clearance de creatinina:

### 1. Cefoxitina

- **CICr 30-29:** 1-2 g a cada 8-12 horas
- **CICr 10-29:** 1-2 g a cada 12-24 horas

- **ClCr 5-9:** 0,5-1 g a cada 12-24 horas
- **ClCr inferior a 5:** 0,5-1 g a cada 24-48 horas

## 2. Cefuroxima

- **ClCr 10-20:** 750 mg a cada 12-12 horas
- **ClCr menor 10:** 750 mg a cada 24-24 horas

## 3. Cefprozila

- **ClCr menor ou igual a 30:** fazer apenas 50% da dose

### 9.5.3. CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO

São drogas amplamente utilizadas na prática clínica. Comparadas à geração anterior, apresentam melhor espectro contra gram-negativos além de sua melhor penetração na barreira hematoencefálica. Além disso, apresentam boas propriedades farmacocinéticas e baixo potencial de efeitos adversos. São bem ativas contra *Providencia*, *Citrobacter*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella spp.* e *Neisseria spp.* Também é a primeira geração de cefalosporinas a apresentar alguma ação contra *P. aeruginosa*. Dessa forma, são utilizadas nas mais diversas infecções desde moderadas infecções do trato urinário, até infecções do Sistema Nervoso Central, como as meningites.

Dessa forma, são alvos para terapia de diversas infecções por seu baixo potencial de toxicidade e posologia confortável. Apesar de serem excelentes drogas, devido ao seu amplo espectro, não apresentam boa ação contra ESBL, carbapenemases ou  $\beta$ -lactamases AmpC.

Os compostos incluem cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima proxetil, cefdinir, cefditoren pivoxil, ceftibuteno e moxalactam.

#### 9.5.3.1. FARMACOCINÉTICA

Cefdinir, cefditoren, cefixima, cefpodoxima e ceftibuteno são agentes orais e possuem meia-vida em torno de 2 horas, com exceção da cefixima que pode chegar até 4 horas. O uso dessas drogas é feito com intervalos de 12 horas, com o cefibuteno permitindo um intervalo de 24 horas. Em geral, penetram bem em fluidos corporais, mas não chegam em níveis terapêuticos ao líquido cerebrospinal, portanto não são muito efetivos em infecções do sistema nervoso central. Esses agentes possuem excreção renal e devem sofrer ajuste nos casos de pacientes com clearance diminuído.

Já os agentes injetáveis, com exceção da cefoperazona, possuem boa penetração nos fluidos corporais, incluindo no líquido cerebrospinal, e são largamente utilizados para infecções como a meningite e, até mesmo, na doença de Lyme com envolvimento do SNC – como no caso da ceftizoxima. Outro uso excepcional da cefoperazona é em pacientes com insuficiência renal, não necessitando de ajuste, assim como a ceftriaxona, pois ambas têm excreção biliar. Em média, os agentes parenterais são utilizados a cada 8 horas. Nesse caso, merece destaque a ceftriaxona, pela sua alta afinidade a proteínas plasmáticas que permitem o uso a cada 12 horas. Ademais, a ceftriaxona apresenta uma meia-vida de até 8 horas, o que permite que uma única dose seja efetiva para o tratamento de agentes com a gonorreia. Outros agentes parenterais incluem cefotaxima, ceftazidima e moxalactam.

### 9.5.3.2. USO CLÍNICO

As cefalosporinas de terceira geração são os compostos mais utilizados da classe das Cefalosporinas. Em geral, apresentam razoável atividade contra gram-positivos aeróbicos, assim como as de segunda geração, e são ativos contra a maioria das cepas de *S. pneumoniae*. Cefalosporinas de 3ª geração são diferenciadas de outras gerações por sua atividade antiespiroqueta vista com a *Borrelia burgdorferi*, mas possuem pouca atividade contra bactérias anaeróbicas. Também são bastante utilizadas para terapia empírica da sepse.

Comparadas com os agentes de segunda geração, essas drogas possuem maior cobertura para gram-negativos, e algumas podem ser utilizados em infecções do SNC por *H. Influenzae*, *Enterobacteriaceae*, meningococos e pneumococos, mas deve ser evitada em infecções por *L. monocytogenes*. As drogas de terceira geração podem ter difícil uso contra *Citrobacter*, *S. marcescens* e *Providencia* devido à produção de mutágenos resistentes. Entretanto, são ativas contra a maioria das cepas de *Haemophilus* e *Neisseria* produtores de  $\beta$ -lactamase. Na terceira geração, inicia-se o espectro contra *P. Aeruginosa*, sendo a Ceftazidima e a Cefoperazona as únicas drogas que são úteis. Assim como as drogas de segunda geração, as cefalosporinas de terceira geração também são hidrolisadas por AmpC  $\beta$ -lactamases.

As cefalosporinas de 3ª geração orais são aprovadas para terapia de infecções respiratórias moderadas, como otite média, sinusites e exacerbações da bronquite crônica. Essas drogas possuem forte ação contra *H. influenzae*. A potente ação das cefalosporinas orais para *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter* e *Serratia spp.* demonstra a eficácia da classe para o tratamento de infecções urinárias complicadas. Apesar de apresentar ação *in vitro* contra *Enterobacter*, não deve ser usada clinicamente para infecções por essa bactéria.

A ceftazidima, assim como a cefoperazona, é usada para infecções sérias de *P. aeruginosa*. Comumente é uma das drogas recomendadas para a terapia empírica da neutropenia febril, tanto isoladamente como com efeito sinérgico associado ao uso de aminoglicosídeos. Além disso, é utilizada para agudizações de infecções respiratórias.

A ceftriaxona é a droga de escolha para diversos patógenos causadores de pneumonias e meningites; sendo, portanto, uma droga essencial no tratamento dessas infecções. A ceftriaxona intramuscular é altamente efetiva contra *N. gonorrhoeae* sendo a droga de escolha em infecções sexualmente transmissíveis e também para profilaxia nas vítimas de violência sexual. Apesar de ser claramente inferior à penicilina G benzatina, a ceftriaxona também pode ser utilizada em pacientes alérgicos à penicilina no tratamento da sífilis. A ceftriaxona é considerada uma alternativa terapêutica para a febre tifoide. Uma única dose de ceftriaxona é altamente efetiva para erradicar *N. Meningitidis*.

As cefalosporinas de terceira geração têm-se provado como efetivas para tratamento da infecção por *Salmonella*, abscessos cerebrais provocados por bacilos gram-negativos e endocardites causadas por cocobacilos gram-negativos.

## DOSE HABITUAL

**Tabela 3.** Doses usuais das cefalosporinas de 3ª. Geração.

Antibiótico	Apresentação	Dose	Uso clínico
Ceftriaxona	Injetável	adulto: 2 g a cada 12-24 horas criança: 50-100 mg/kg/dia	gonorreia, meningites, uretrites, pneumonias e ITUs.
Ceftazidima	Injetável	adulto: 1-2 g a cada 8-12 horas criança: 30-50 mg/kg a cada 8 horas	geutropenia febril, infecções crônicas na fibrose cística. tratamento de <i>P. aeruginosa</i> .
Cefotaxima	Injetável	adulto: 1-2 g/kg a cada 4-8 horas criança: 25-30 mg/kg a cada 4-6 horas	ITUs, meningites, otite média aguda.
Cefixima	suspensão oral	adulto: 400 mg/dia ou 200 mg a cada 12 horas	ITUs por <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> . Otite média por <i>H. influenzae</i> e <i>S. pyogenes</i>

Fonte: Goodman & Gilman, 2012 (Adaptado).

## AJUSTE RENAL

### 1. Cefotaxima

- **ClCr 50-90:** não necessita de ajuste
- **ClCr 10-50:** 2 g a cada 12 horas
- **ClCr <10:** 2 g/dia

### 2. Ceftazidima

- **ClCr 50-90:** 2 g a cada 12 horas
- **ClCr 10-50:** 2 g a cada 24 horas
- **ClCr <10:** 0,5 g a cada 24 horas

## 9.5.4. CEFALOSPORINAS DE QUARTA GERAÇÃO

A quarta geração das cefalosporinas possui o mais amplo espectro de todas as cefalosporinas. Essas moléculas são polares, podendo, facilmente, atravessar a membrana de bacilos gram-negativos. Elas também são susceptíveis à inativação por B-lactamases AmpC, assim como as cefalosporinas de terceira geração. Contudo, algumas *Enterobacteriaceae* resistentes a cefalosporinas de terceira geração são vulneráveis às drogas de quarta geração. Apenas dois agentes de quarta geração foram desenvolvidos até agora. Cefepima possui uma longa vida ligeiramente maior que a ceftazidima e é administrada duas vezes ao dia, embora doses de 8 horas sejam recomendadas para *P. aeruginosa*.

Portanto, esses potentes antibióticos possuem as melhores características de várias cefalosporinas de terceira geração, com atividade contra pseudomonas e estafilococos, além de boa ação contra germes gram-negativos que causam infecções mais graves.

### 9.5.4.1. FARMACOCINÉTICA

A cefepima tem a recomendação de ser utilizada duas vezes ao dia, apesar de a posologia a cada 8 horas ser aceita para infecções graves. Possui uma meia-vida um pouco maior, em relação à ceftazidima, que é de, aproximadamente, 2 horas. Sua excreção é 100% renal e deve ser usada com parcimônia em pacientes com insuficiência renal. Só é encontrada na forma intravenosa. Cefpiroma possui farmacocinética bastante similar à cefepima.

### 9.5.4.2. USO CLÍNICO

Cefepima, a droga mais comumente utilizada da classe, é mais resistente à hidrólise B-lactamase cromossomal, como as produzidas por *Enterobacter*. Contudo, como as de terceira geração, elas são hidrolisadas B-lactamases de espectro estendido. Cefepima é indicada para infecções por *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *S. pneumoniae* e é altamente ativa contra *Haemophilus* e *Neisseria sp.* Ela penetra no fluido cerebrospinal e, assim como a maioria das cefalosporinas, é excretada pelos rins.

Cefepima é recomendada, assim como a ceftazidima, no tratamento em monoterapia ou em combinação com aminoglicosídeo para neutropenia febril. Podem ser usadas em PACs se houver suspeita de *P. aeruginosa*. Porém, sua atividade é mais requisitada em infecções nosocomiais por *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia spp.* e outras infecções por gram-negativos mais graves, em que a atividade de ESBL é mais pronunciada.

Esses dois agentes possuem excelente atividade contra *S. aureus* para pneumonia susceptíveis à meticilina (MSSA) e estreptococos. São efetivas em muitas infecções graves por gram-negativos como bacteremia, pneumonia, infecções de pele e tecidos moles, infecções de articulações protéticas e infecções urinárias complicadas. Apesar de sua excelente e vasta ação, não são bons agentes para infecções por anaeróbios. Devido ao seu excelente espectro, as cefalosporinas de quarta geração podem ser usadas como substitutos das cefalosporinas de terceira geração, como acontece em muitos hospitais.

#### Dose habitual

**Tabela 4.** Doses Usuais das Cefalosporins de 4ª. Geração

Antibiótico	Apresentação	Dose	Uso clínico
Cefepima	Injetável	adulto: 1-2 g a cada 8 ou 12 horas criança: 50 mg/kg a cada 8 horas	bacteremias, infecções de pele, prostáticas e do trato urinário
Cefpiroma	Injetável	adulto: 1-2 g a cada 12 horas criança: não recomendado	meningites, PAC.

Fonte: Goodman & Gilman, 2012 (Adaptado).

#### AJUSTE RENAL

##### 1. Cefepima

- **ClCr 50-90:** sem ajuste
- **ClCr 10-50:** 1 g a cada 24 horas
- **ClCr <10:** 0,5 g a cada 24 horas

## 2. Cefpiroma

**ClCr 50-90:** sem ajuste

**ClCr 10-50:** 1 g a cada 12 horas

**ClCr <10:** 0,5 g a cada 12 horas

### 9.5.5. CEFALOSPORINAS DE QUINTA GERAÇÃO

As cefalosporinas de 5ª geração, também chamadas de cefalosporinas ativas contra MRSA, é uma classe nova de antibióticos e possui apenas dois representantes clinicamente disponíveis atualmente: ceftarolina e a ceftobiprole. Sua ação de destaque é, de fato, a ação contra MRSA, mas apresenta alguma atividade contra enterococos e germes gram-negativos, apesar de não serem úteis contra cepas produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido. Apresentam excelente ação contra pneumococos, o que explica seu uso vasto em pneumonias. Outro ponto que merece destaque é a perda da atividade pseudomônica em relação a cefalosporinas anteriores. Por serem drogas novas, alguns de seus efeitos clínicos e indicações ainda estão por serem estabelecidos.

#### 9.5.5.1. FARMACOCINÉTICA

As cefalosporinas de 5ª geração são encontradas somente em fórmulas injetáveis atualmente. Cerca de 80% da excreção dessas drogas é renal, e ambas possuem meia-vida entre 2-3 horas. Nas doses habituais, atingem níveis séricos entre 20-30  $\mu\text{g/mL}$ . Não penetram no líquido cerebrospinal, não havendo indicações para seu uso em meningites e outras infecções do SNC.

#### 9.5.5.2. USO CLÍNICO

Possuem atividade bem superior contra pneumococos se comparados às cefalosporinas de terceira geração. Além disso, possuem atividade contra bactérias anaeróbias gram-positivas, mas não para anaeróbias gram-negativas. Ademais, a ceftarolina parece apresentar uma atividade sinérgica com a daptomicina, potencializando sua ação contra germes MRSA que não são vulneráveis a esta droga.

Apresentam atividade semelhante à vancomicina em infecções de pele por MRSA, podendo, até mesmo, apresentar atividade superior em algumas cepas. A sua ampla ação contra pneumococos e outros germes, como a *Moraxella catarrhalis* e *H. influenzae*, reflete boa eficácia em pneumonias nosocomiais e da comunidade, o que não é visto em pneumonias associadas à ventilação mecânica.

Ceftarolina é uma nova cefalosporina que possui atividade expandida contra cocos aeróbicos gram-positivos. Essa droga possui capacidade aumentada de se ligar à PBP dos estafilococcus resistentes à meticilina. A ceftarolina possui excelente atividade contra *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* resistentes à meticilina e algumas cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina e de *E. faecalis*.

O ceftobiprole também possui alguma atividade contra *P. aeruginosa* semelhante a algumas cefalosporinas de 3ª geração, porém sua necessidade de doses altas para essa ação faz que seu uso não seja amplamente recomendado para esse fim. No futuro, essas drogas podem ser úteis a pacientes com infecções enterocócicas e que possuem alergia à penicilina.



## DOSE HABITUAL

**Tabela 5.** Doses Usuais das cefalosporinas de 5ª. Geração.

Antibiótico	Apresentação	Dose	Uso clínico
Ceftarolina	Injetável	adulto: 0,6-0,8g a cada 8-12 horas crianças: não recomendado	pneumonias da comunidade, bacteremias e infecções de pele
Ceftobiprole	Injetável	adulto: 0,5 a cada 8-12 horas crianças: não recomendado	infecções de pele e PAC.

Fonte: Goodman & Gilman, 2012 (Adaptado).

## AJUSTE RENAL

### Ceftarolina

- **ClCr 50-90:** sem ajuste
- **ClCr 10-50:** 0,3-0,4 g a cada 12 horas
- **ClCr <10:** 0,2 g a cada 12 horas

### Ceftobiprole\*

- **ClCr 50-90:** sem ajuste
- **ClCr 10-50:** 0,5 g a cada 12 horas
- **ClCr <10:** 0,25 g a cada 12 horas

\*Necessita de mais evidência clínica para o uso de Ceftobiprole

## 9.6. TOXICIDADE DAS CEFALOSPORINAS

O grupo das cefalosporinas é reconhecido pelo perfil de segurança relativamente favorável. Reações de hipersensibilidade como exantema, urticária ou anafilaxia são raras. A frequência de alergia Ig-E cruzada com as penicilinas é cerca de 5-10%. Logo, pacientes como história prévia de hipersensibilidade grave às penicilinas não podem utilizar-se das cefalosporinas. A alergia cruzada com as penicilinas ocorre, especialmente, nas cefalosporinas de primeira geração.

Ademais, pode ser observado, apesar de raro, neutropenia reversível, trombocitose, hemólise, diarreia e alteração das provas de função hepática.

Cefotetana e cefoperazona podem cursar com hipoprotrombinemia. Quando associados ao álcool, podem gerar reação similar ao dissulfiram.

Ceftriaxona teve associação com a síndrome da bile espessa e a colelitíase, devido à precipitação do fármaco ao ultrapassar sua solubilidade na bile. O risco é aumentado quando se faz uso diário superior a 2 g.

Cefepima, em altas doses, aparenta ter efeitos neurotóxicos e nefrotóxicos.

## 9.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th. ed. Australia: Pearson, 2014.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology**: the pathophysiologic basis of drug therapy. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians**: the ABCs of choosing the right antibacterial agent. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

STEVENS, V. W. et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients with Clostridium difficile Infection. **JAMA Internal Medicine**, 2017.

# 10 CARBAPENÉNS E MONOBACTÂMICOS

Luita Almeida da Silveira, Marianna Letícia Vasconcelos Patrocínio,  
Antônio José da Silva Neto, Silvânia Maria Mendes Vasconcelos,  
Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## CASO CLÍNICO:

Paciente masculino, 48 anos, etilista e tabagista, dormiu enquanto fumava, o que ocasionou um incêndio na casa, deixando uma queimadura de 3º grau em 28% do corpo. Internado na Unidade de Terapia de Queimados, foi intubado (VM) e realizado acesso venoso central. No 3º dia, apresentou febre, hipotermia e aumento da secreção respiratória, com PCR= 258 mg/dL e leucocitose. Realizada TC de tórax que evidenciou discreto derrame pleural bilateral. Sendo prescrito cefepima 2 g de 8/8h. Hemocultura e urinocultura negativas. Swab retal constatou a presença de VRE. Desbridamento com cultura de tecido demonstrou *E. faecalis*. Cultura de secreção traqueal evidenciou *P. aeruginosa* e *enterococcus sp.* No 10º dia, cefepima foi substituída por vancomicina e piperacilina-tazobactam. Não apresentando melhora, no 18º dia, foram retirados cateter e SVD e estudo de secreção traqueal evidenciou presença de bastonetes gram-negativos.

**HD: Pneumonia nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* (ESBL).**

## 10.1. CARBAPENÉNS

### 10.1.1. INTRODUÇÃO

Os carbapenéns são derivados da tienamicina, um antibiótico produzido pelo organismo do solo *Streptomyces cattleya* e estão estruturalmente associados aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Esses antibióticos têm espectro de ação mais amplo do que a maioria dos outros antibióticos  $\beta$ -lactâmicos; sendo, muitas vezes, a última linha de defesa contra micro-organismos. O doripeném, o ertapeném, o imipeném e o meropeném são os carbapenéns disponíveis comercialmente, sendo todos amplamente ativos contra a maioria dos gram-positivos e gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos.

### 10.1.2. QUÍMICA

A estrutura dos carbapenéns (Figura 1) está relacionada à das penicilinas e das cefalosporinas. Os carbapenéns têm um anel  $\beta$ -lactâmico acoplado a uma estrutura anelar de 5 membros com cadeias laterais variáveis, que difere da tiazolidina da penicilina por um átomo de carbono que substitui o enxofre na posição 1 e uma dupla ligação entre C2 e C3 do anel. A cadeia lateral trans-1 $\alpha$ -hidroxietilo na transconfiguração em C6 confere a excelente estabilidade de  $\beta$ -lactamase, que está associado ao amplo espectro de atividade dessas drogas.

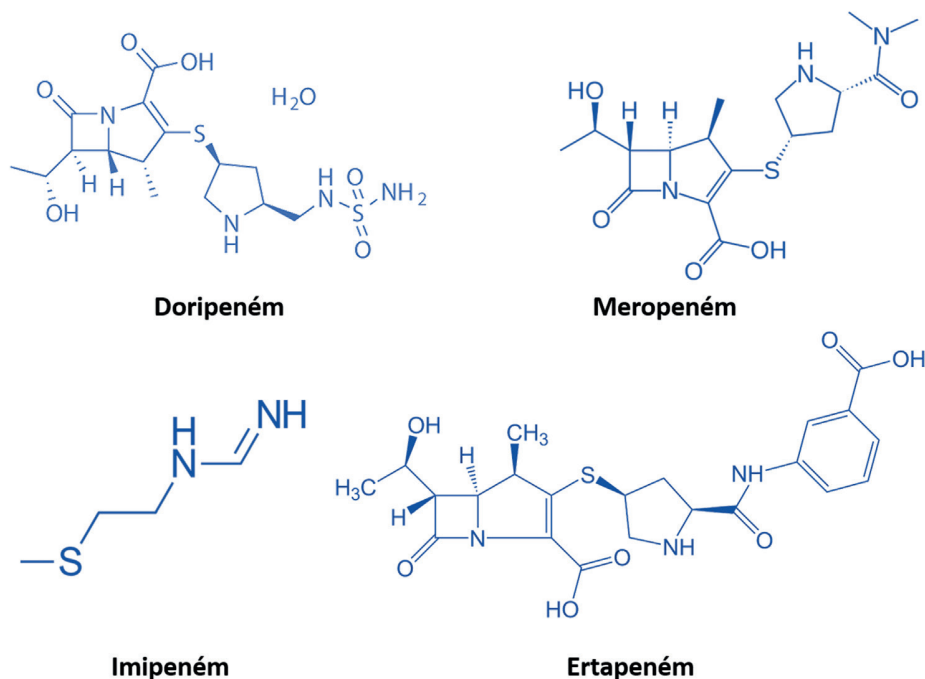
O **imipeném** é derivado de um composto produzido por *Streptomyces cattleya*. Esse composto, a tienamicina é instável, e o imipeném (derivado N-formimidoil) é estável. No

entanto, o imipeném é degradado *in vivo* por uma desidropeptidase renal de mamífero (DHP-I) e deve ser coadministrado com cilastatina, um antagonista seletivo desta enzima. O imipeném é, estruturalmente diferente dos outros carbapenémis porque não tem cadeia lateral R1.

Meropeném, ertapeném e doripeném diferem do imipeném por ter um substituinte 1 $\beta$ -metilo, 2-tio-pirrolidinilo em C2. Acredita-se que o componente 1 $\beta$ -metilo proporciona estabilidade à DHP-I, o que permite que eles sejam administrados sem a cilastatina (inibidor de DHP-I) ao contrário do imipeném.

O meropeném difere da estrutura do imipeném em ambas as cadeias laterais, R1 e R2.

O ertapeném difere do imipeném e do meropeném na sua cadeia lateral R2, que é responsável por suas propriedades antimicrobianas e farmacológicas um tanto distintas.



**Figura 1.** Estrutura dos Carbapenémis.

### 10.1.3. MECANISMO DE AÇÃO

O amplo espectro de ação dos carbapenémis é explicado por três propriedades; primeiro, essas moléculas são bastante pequenas e possuem características de carga que lhes permitem usar porinas especiais nas membranas de bactérias gram-negativas para obter acesso às proteínas de ligação da penicilina (PBPs). Em segundo lugar, as estruturas dos carbapenémis tornam-se resistentes à clivagem pela maioria das  $\beta$ -lactamases, incluindo as da classe A de espectro estendido (ESBLs) e  $\beta$ -lactamases de classe C (AmpCs). Em terceiro lugar, os carbapenémis possuem afinidade por PBPs de diferentes tipos de bactérias.

Assim, os carbapenémis inibem a síntese da parede celular, ligando-se, covalentemente, às PBPs na membrana citoplasmática, interrompendo a síntese do peptidoglicano que forma a parede celular bacteriana, o que provoca a morte dos microrganismos sensíveis. Eles atravessam a membrana externa de bactérias gram-negativas por meio de proteínas da membrana externa específicas (OMPs) para alcançar o espaço periplásmico. Embora existam

variações dependendo do agente específico, eles se ligam preferencialmente às PBPs 1a, 1b, 2 e 4 e, em menor grau, o PBP3, que é o alvo primário das aminopenicilinas e das cefalosporinas. Essa baixa afinidade com PBP3 é considerada responsável pela formação de formas de esfera sem a produção de filamentos longos, ocasionando, assim, a lise bacteriana.

#### 10.1.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência bacteriana ocorre quando a bactéria supera os aspectos vantajosos desses antibióticos. A resistência aos carbapenêns é mediada por um ou uma combinação dos seguintes mecanismos: (1) produção de  $\beta$ -lactamase que hidrolisa carbapeném; (2) diminuição da permeabilidade devido à alteração da expressão de certas proteínas da membrana externa; (3) efluxo de fármaco através da membrana externa; (4) produção de PBPs de baixa afinidade (exemplos: PBP 2a em estafilococos resistentes à oxacilina e PBP 5 em *Enterococcus faecium*), que é mais relevante em bactérias gram-positivas. Em bactérias gram-negativas, embora um único mecanismo possa não ser suficiente para causar um grau de resistência clinicamente relevante, a resistência franca ocorre por meio de uma interação, envolvendo produção de  $\beta$ -lactamase, permeabilidade prejudicada e efluxo melhorado.

Algumas bactérias têm capacidade adquirida de produzir  $\beta$ -lactamases extremamente poderosas, capazes de clivar carbapenêns. KPC- $\beta$ -lactamases (KPC-2 para KPC-13, classe molecular A) exibem atividade contra um amplo espectro de  $\beta$ -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e carbapenêns. Em particular, as carbapenemases do tipo KPC são um importante determinante da resistência a esses fármacos em bactérias gram-negativas em todo o mundo, principalmente em *Klebsiella pneumoniae*.

Existe uma classe de enzimas (classe molecular B), as metalo- $\beta$ -lactamases (M $\beta$ Ls), que, apesar de sua significativa diversidade de sequências de aminoácidos, compartilham três propriedades funcionais distintas: (i) capacidade de hidrolisar carbapenêns, (ii) resistência a inibidores baseados em mecanismo e (iii) susceptibilidade para agentes quelantes, como o EDTA. A última propriedade resulta do seu mecanismo único de hidrólise, em que os cátions divalentes, mais comumente o zinco, são essenciais para o ataque nucleofílico do anel de  $\beta$ -lactâmico; assim, os carbapenêns são prontamente hidrolisados. Além dessas, várias  $\beta$ -lactamases da classe molecular A e D também hidrolisam carbapenêns, sendo essa última, frequentemente, encontradas em *Acinetobacter baumannii* e emergentes nas cepas de *K. pneumoniae*.

##### 10.1.4.1. *Pseudomonas aeruginosa* RESISTENTE AOS CARBAPENÊNS

A maioria das cepas de *pseudomonas* adquiriu mutações que as tornaram resistentes aos carbapenêns. Essa resistência se deve à produção de metalo- $\beta$ -lactamase, que cliva o anel  $\beta$ -lactâmico, impedindo a ação dos carbapenêns; à diminuição/ausência da produção da porina na membrana externa usada pelos carbapenêns para ter acesso ao periplasma; e/ou à hiperexpressão de bombas de efluxo, impedindo, respectivamente, a entrada e a permanência dos carbapenêns no espaço periplasmático.

##### 10.1.4.2. *Enterobacteriaceae* RESISTENTE AOS CARBAPENÊNS

A incidência crescente de *enterobacteriaceae*, resistente à carbapeném, tornou-se um problema significativo em termos de saúde pública devido à sua rápida disseminação em todo o mundo.

Uma importante bactéria que vem desenvolvendo resistência aos carbapenêns é a *klebsiella pneumoniae*, cujos mecanismos de resistência principais são superprodução de  $\beta$ -lactamases AmpC ou ESBL, diminuição da penetração pela porina, e a produção de carbapenemases. As carbapenemases clinicamente mais importantes em *Enterobacteriaceae* são as enzimas classe A do tipo KPC e as meto- $\beta$ -lactamases (M $\beta$ Ls) de classe B dependentes de zinco.

Outra bactéria, a *enterococcus faecium* resistente à oxacilina, desenvolve resistência aos carbapenêns porque produzem PBPs alteradas que não se ligam a esses fármacos.

#### 10.1.5. FARMACOCINÉTICA

Os carbapenêns são tipicamente administrados por via intravenosa, mas o ertapeném e o imipeném também podem ser administrados por via intramuscular. Atualmente, não existem carbapenêns orais disponíveis. É importante lembrar que o ertapeném, quando administrado por via intramuscular é irritante; por esse motivo, o fármaco é formulado com lidocaína a 1% para administração por tal via.

Os carbapenêns penetram adequadamente nos tecidos e líquidos corporais, inclusive no líquido cefalorraquidiano. Todos sofrem extensa eliminação renal e, portanto, requerem ajuste de dose em pacientes com função renal reduzida, mas não em pacientes com insuficiência hepática. O meropeném e o doripeném são removidos por hemodiálise. Entre 25% e 50% de imipeném, meropeném e doripeném são removidos durante hemofiltração venovenosa contínua.

Imipeném, meropeném e doripeném são farmacologicamente similares. Uma infusão de 30 a 60 minutos de 500 mg de qualquer desses agentes em pessoas saudáveis produz concentrações séricas médias de soro de aproximadamente 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  e áreas sob a curva de concentração plasmática (AUC) de 30 a 45  $\mu\text{g}\cdot\text{h} / \text{mL}$ . Uma dose de 1 g de ertapeném administrada por via intravenosa produz uma concentração sérica máxima de aproximadamente 150  $\mu\text{g}/\text{mL}$  e AUC superior a 500  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ .

A meia-vida plasmática é de 1 hora para o imipeném, meropeném e o doripeném e 4 horas para ertapeném. A meia-vida mais longa de ertapeném é devido à ligação protéica extensa (>90%) em comparação com imipeném (20%), meropeném (2%) e doripeném (8%) e permite uma dosagem diária. O Imipeném geralmente é administrado a cada 6 horas, o meropeném e o doripeném são administrados a cada 8 horas.

O Imipeném é rapidamente hidrolisado nos rins pela desidropeptidase I encontrada na borda em escova do túbulo renal proximal. Como resultado, é administrado em combinação com a cilastatina, um inibidor dessa enzima. Desenvolveram uma preparação que contém quantidades iguais de imipeném e cilastatina. Depois da administração intravenosa de 500 mg de imipeném (com cilastatina), as concentrações plasmáticas máximas médias são de 33  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Quando é administrado junto com a cilastatina, aproximadamente, 70% do imipeném administrado são recuperados na urina em forma do fármaco ativo. Os outros carbapenêns não são hidrolisados pela desidropeptidase I, não necessitando de associação com a cilastatina.

#### 10.1.6. USO CLÍNICO

Os carbapenêns exibem atividades de amplo espectro que abrangem bactérias gram-positivas, gram-negativas e anaeróbias e, portanto, são úteis para o tratamento de uma

grande variedade de infecções moderadas a graves, sendo droga de escolha em infecções por microrganismos multirresistentes, incluindo bacteremia, pneumonia adquirida no hospital, infecções intra-abdominais, infecções complicadas do trato urinário, infecções nos tecidos ósseos e moles e infecções obstétricas e ginecológicas.

Os carbapenéns são geralmente ativos contra os microrganismos resistentes à cefalosporina. São ativos com numerosas cepas de pneumococos não sensíveis à penicilina e são altamente ativos no tratamento de infecções por *enterobacteriaceae* que produzem  $\beta$ -lactamases ESBLs e AmpC, mas não aqueles que produzem  $\beta$ -lactamases KPC. As cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases, assim como MRSA e *Legionella*, são altamente resistentes a todos os carbapenemos, mesmo em altas concentrações. *Enterococcus faecalis* é tipicamente susceptível ao imipeném, porém é mais resistente aos outros carbapenéns. *Listeria*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Neisseria meningitidis* são susceptíveis aos carbapenéns. Nenhum dos carbapenéns é ativo contra *E. faecium*.

Imipeném, meropeném e doripeném são terapeuticamente equivalentes e intercambiáveis na maioria das situações clínicas, sendo o imipeném um pouco mais ativo contra os organismos gram-positivos do que o meropeném e o doripeném (especialmente *E. faecalis*), sendo esses dois últimos ligeiramente mais ativos contra organismos gram-negativos do que imipeném.

Doripeném é o carbapeném mais ativo contra *P. aeruginosa*, incluindo cepas hiperprodutoras de  $\beta$ -lactamase AmpC; já o ertapeném não tem atividade contra *P. aeruginosa*. As cepas susceptíveis aos carbapenéns de *Acinetobacter baumannii* são inibidas por baixas dosagens, porém a resistência aos carbapenéns é cada vez mais relatada nessa espécie. Ertapeném tem atividade relativamente baixa contra *P. aeruginosa* e *A. baumannii*.

Meropeném é o único carbapeném aprovado pela *US Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de meningite bacteriana.

O imipeném, o meropeném ou o doripeném, com ou sem aminoglicosídeo, podem ser efetivos para o tratamento de pacientes com neutropenia febril.

O imipeném-cilastatina é eficaz no tratamento de uma ampla variedade de infecções, inclusive infecções do trato urinário e das vias respiratórias inferiores, infecções intra-abdominais e ginecológicas e infecções da pele, dos tecidos moles, dos ossos e das articulações. Essa combinação parece ser particularmente útil para tratar infecções causadas por bactérias hospitalares resistentes às cefalosporinas, inclusive *Citrobacter freundii*.

## DILUIÇÃO

### Imipeném

500 mg de Imipeném-Cilastatina + 1000 mL SF0,9%

### Meropeném

500 mg/10 mL de Meropeném + 90-490 mL SF0,9%

### Ertapeném

1 g/10 mL de Ertapeném + 40 mL SF0,9%

## DOSE HABITUAL

- A dose recomendada de **imipeném** para pacientes com depuração de creatinina superior a 50 mL/min é de 250 a 500 mg a cada 6 horas ou 1 g a cada 8 horas por via intravenosa.

- A dose recomendada de **meropeném** para pacientes com depuração de creatinina superior a 50 mL/min é de 500 mg a 1 g a cada 8 horas por via intravenosa.
- A dose recomendada de **ertapeném** para pacientes com depuração de creatinina superior a 30 mL/min é de 1 g por dia. Até 6 g/dia foram usados com segurança.
- A dose recomendada de **doripeném** para pacientes com depuração de creatinina superior a 50 mL/min é de 500 mg a cada 8 horas na forma de infusão. As doses devem ser ajustadas de acordo com a depuração da creatinina para pacientes com insuficiência renal.

## AJUSTE RENAL

Todos os carbapenéns devem ter sua dose ajustada de acordo com o *clearance* de creatinina para pacientes que apresentam insuficiência renal.

### Imipeném

- **ClCr 41-70:** 250mg, IV, 8/8h
- **ClCr 21-40:** 250mg, IV, 12/12h
- **ClCr 6-20:** 250mg 12/12h
- **ClCr < 5:** Não devem receber dose, a menos que seja instituída hemodiálise em 48 horas.

### Meropeném

- **ClCr 26-50:** 500-1000mg, IV, 8/8h
- **ClCr 10-25:** 250-500mg, IV, 12/12h
- **ClCr < 10:** 250-500mg, 24/24h

### Ertapeném

- **ClCr > 30:** Não é necessário ajuste
- **ClCr < 30:** 500mg/dia

## 10.1.7. TOXICIDADE

O uso de carbapenéns é associado a vários eventos adversos, incluindo náuseas e vômitos, diarreia, exantema e febre por droga. Uma complicação mais preocupante são as convulsões as quais são mais comuns com imipeném (1% a 2%) do que ertapeném, meropeném e doripeném (0,1% a 0,3%). Resultados de experimentos em animais sugerem que, com doripeném, é menos provável que haja convulsões do que com os demais carbapenéns. Pacientes com doença prévia do sistema nervoso central e com insuficiência renal têm maior risco dessas complicações e não devem tomar esses fármacos.

É importante lembrar que pacientes alérgicos às penicilinas também podem ser alérgicos aos carbapenéns, devendo-se ter cuidado ao usar esses fármacos com esses pacientes.

As interações medicamentosas são incomuns, mas o probenecid pode aumentar os níveis de meropeném, e todos os carbapenéns podem diminuir os níveis de valproato.

## 10.2. MONOBACTÂMICOS

### 10.2.1. INTRODUÇÃO

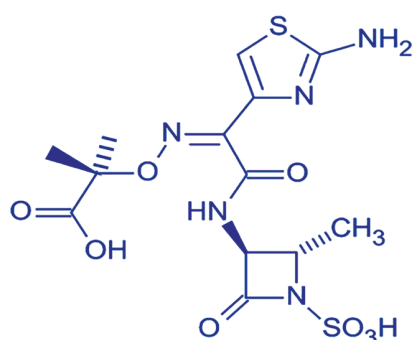
Os monobactâmicos são compostos  $\beta$ -lactâmicos isolados da *Chromobacterium violaceum*. Tratam-se de compostos monocíclicos caracterizados pela presença de uma porção de ácido 2-oxoazetidina-1-sulfônico.



Muitos dos mais novos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos têm espectro de atividade extremamente ampla, mas os monobactâmicos vão contra essa tendência. O **aztreonam** é o único monobactâmico comercialmente disponível, age com um limitado espectro de ação: destrói bactérias gram-negativas aeróbicas e é disponível apenas para uso parenteral.

### 10.2.2. QUÍMICA

O termo “monobactâmico” tem sido usado para descrever vários antibióticos derivados de bactérias que consistem em um anel  $\beta$ -lactâmico monocíclico em oposição às estruturas de dois anéis das penicilinas, cefalosporinas e carbapenéns. Aztreonam é um monobactâmico totalmente sintético que combina algumas das características úteis dos outros antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Por exemplo, uma das cadeias laterais de aztreonam incorpora o grupo aminotiazol (Figura 2), que melhora muito a cobertura gram-negativa aeróbica das cefalosporinas de terceira geração.



**Aztreonam**

**Figura 2.** Estrutura do Aztreonam.

### 10.2.3. MECANISMO DE AÇÃO

O Aztreonam interage com as proteínas de ligação da penicilina (PBPs) dos microrganismos sensíveis e induz a formação de longas estruturas bacterianas filamentosas.

Esse fármaco penetra prontamente na membrana externa de bactérias gram-negativas. É resistente à hidrólise por todas as  $\beta$ -lactamases da classe B e a maioria das lactamases da classe A e D, sendo resistentes à maioria das bactérias gram-negativas, inclusive metalo- $\beta$ -lactamases, mas é hidrolisado por  $\beta$ -lactamases KPC, ESBLs e também  $\beta$ -lactamases AmpC quando são produzidos em grandes quantidades.

### 10.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência ao aztreonam ocorre em algumas *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa*, geralmente resultantes de mudanças na permeabilidade da membrana externa dessas bactérias ou destruição por  $\beta$ -lactamases.

### 10.2.5. FARMACOCINÉTICA

O aztreonam é administrado por via intramuscular ou intravenosa. As concentrações plasmáticas máximas desse fármaco atingem, em média, quase 50  $\mu$ g/mL depois de uma dose intramuscular de 1 g. A meia-vida de eliminação é de 1,7 horas, e a maior parte do

fármaco é eliminada em sua forma inalterada na urina. A meia-vida aumenta para aproximadamente 6 horas em pacientes anéfricos. Não é absorvido pelo trato gastrointestinal. Tem boa penetração no líquido cerebrospinal.

O aztreonam é 56% ligado às proteínas e distribui-se bem em tecidos e fluidos em todo o corpo. A concentração média de líquido cefalorraquidiano na presença de meninges inflamadas após uma única dose de 2 g é de 2 a 3 µg/mL. Podem ser alcançadas concentrações mais elevadas após múltiplas doses.

O excretado, por via renal, é recuperado inalterado em 60% a 65%. A taxa de depuração sérica do aztreonam é linearmente relacionada à taxa de depuração urinária da creatinina. O aztreonam é eliminado por hemofiltração venovenosa contínua, hemodiálise e diálise peritoneal. A hemodiálise padrão remove cerca de metade de uma dose de 1 g administrada imediatamente antes da diálise.

O ajuste da dose não é necessário em pacientes com doença hepática crônica se a função renal não for prejudicada.

### 10.2.6. USO CLÍNICO

O aztreonam possui um amplo espectro de atividade contra bastonetes gram-negativos aeróbios, mas não tem atividade contra bactérias gram-positivas ou anaeróbias. É particularmente usado em pacientes com grave alergia à penicilina que se encontram com infecção por microrganismo gram-negativo resistente, pois não tem alergia cruzada com penicilinas. Entretanto, microrganismos com β-lactamase AmpC e de espectro ampliado são resistentes a essa droga.

Apresenta semelhanças estruturais com a ceftazidima; por conseguinte, seu espectro contra microrganismos gram-negativos assemelha-se ao das cefalosporinas de terceira geração.

Tem excelente atividade contra as *Enterobacteriaceae*, assim como contra *P.aeruginosa*. Esse antibiótico também é muito ativo *in vitro* contra *H. influenzae* e gonococos. Entretanto, a maioria das cepas *B. cepacia*, *S. maltophilia* e *A. baumannii* são resistentes.

Em pacientes com história de anafilaxia à penicilina, o aztreonam pode ser usado para o tratamento de infecções graves, como pneumonia, meningite e sepse causadas por patógenos gram-negativos sensíveis. Pode ser utilizado nas infecções e em exacerbações respiratórias orais ou preventivas em pacientes com fibrose cística, que são comumente colonizados com *P.aeruginosa*.

#### DILUIÇÃO

500 mg de Aztreonam + 25 mL SF0,9%/SG5% ou 1 g de Aztreonam + 50 mL SF0,9%/SG5%

#### DOSE HABITUAL

A dose habitual do aztreonam para infecções graves é de 2 g a cada 6-8 horas por via intravenosa ou intramuscularmente como uma dose diária. Essa dose deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal. Para uma infecção grave, dose de até 6 gramas.

#### AJUSTE RENAL

- **ClCr 10-30:** 0,5-1 g de 8/8h
- **Hemodiálise:** 0,25 g de 12/12h

### 10.2.7. TOXICIDADE

Uma das principais vantagens do aztreonam é seu perfil de segurança. Ele não se associa com nefrotoxicidade e pode ser visto como uma alternativa poupadora de rim aos aminoglicosídeos, visto que ambos os agentes têm atividade contra bactérias gram-negativas aeróbicas. É interessante assinalar que os pacientes alérgicos às penicilinas e às cefalosporinas costumam tolerar o aztreonam sem qualquer reação, com exceção da ceftazidima, com a qual possui considerável semelhança estrutural.

Em certas ocasiões, ocorrem exantemas cutâneos (menos de 2%) e elevações dos níveis séricos das aminotransferases durante a administração do aztreonam, porém a ocorrência de toxicidade significativa é incomum. A diarreia, a náusea, o vômito e a erupção cutânea podem ocorrer em cerca de 1%.

### 10.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, S. S. et al. Influence of disk preparation on detection of metallo- $\beta$ -lactamase-producing isolates by the combined disk assay. **J. Clin. Microbiol.**, v. 45, n. 6, p. 2058-2060, 2007.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BERTONCHELI, C. M.; HORNER, R. Uma revisão sobre metalo- $\beta$ -lactamases. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 577-599, 2008.

BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th ed. Australia: Pearson, 2014.

CHIU, S. K. et al. National surveillance study on carbapenem non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: the emergence and rapid dissemination of KPC-2 carbapenemase. **PLoS one**, v. 8, n. 7, p. e69428, 2013.

DAVID, G. N. et al. **The sanford guide to antimicrobial therapy 2017**. 47th ed. Dallas, TX: Antimicrobial Therapy, 2017.

FERNANDES, T. A. et al. Caracterização molecular de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmico e produtoras de meta- $\beta$ -lactamase isoladas em hemoculturas de crianças e adolescentes com câncer. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 43, n. 4, p. 372-376, 2010.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

LEE, Y. T. et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with acinetobacter baumannii bacteremia: relation to severity of infection. **Clin. Infect. Dis.**, v. 55, n. 2, p. 209-215, 2012.

LIN, Y. T. et al. Efficacy of appropriate antimicrobial therapy on the survival of patients With Carbapenem Nonsusceptible Klebsiella Pneumoniae Infection: A Multicenter Study in Taiwan. **Medicine**, v. 94, n. 33, p. E1405, 2015.

NORDMANN, P.; DORTET, L.; POIREL, L. Carbapenem resistance in enterobacteriaceae: here is the storm! **Trends Mol. Med.**, v. 18, n. 5, p. 263-272, 2012.

PATEL, G.; BONOMO, R. A. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. **Front Microbiol.**, v. 4, p. 1-17, 2013.

PATEL, J. B.; RASHEED, J. K.; BRANDONKITCHEL, M. S. Carbapenemases in enterobacteriaceae: activity, epidemiology and laboratory detection. **Clin. Microb. News.**, v. 31, n. 8, p. 55-62, 2009.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

ROSA, T. J. et al. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM): a review. **Rev. Bras. Na. Clin.**, v. 49, n. 1, p. 36-40, 2017.

SEIBERT, G. et al. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Klebsiella pneumoniae carbapenemase em um hospital escola. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 282-286, 2014.

TZOUVELEKIS, T. S. et al. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 25, n. 4, p. 682-707, 2012.

# 11

## GLICOPEPTÍDICOS E LIPOPEPTÍDICOS

Ederson Aragão Ribeiro, Alana Esmeraldo da Silva, Luciana Viana Crisóstomo, Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

### CASO CLÍNICO:

Paciente de 37 anos, pardo, natural e procedente de Sobral, foi submetido a um procedimento cirúrgico de colecistectomia. Tendo em vista o risco de infecção da cirurgia e da ferida operatória, foi realizada a antibioticoprofilaxia com cefoxitina 1g, IV. No 2º PO, evoluiu com piora clínica sendo escalonado o antibiótico para cefuroxima 500mg, mantendo esse esquema por 8 dias. Ao fim do 10º PO, o paciente evoluiu com febre, mal-estar, perda ponderal de 4Kg em dois dias e diarreia aquosa, sem sangue ou muco. O laboratório apresentava leucocitose e aumento de PCR. Após a exclusão de outras causas, foi realizada uma retossigmoidoscopia que evidenciou um eritema inespecífico da mucosa retal. Além disso, foi solicitada a pesquisa de toxinas nas fezes, a qual veio com positividade para a toxina B.

**HD: Colite Pseudomembranosa por Clostridium difficile**

### 11.1. GLICOPEPTÍDICOS

#### 11.1.1. INTRODUÇÃO

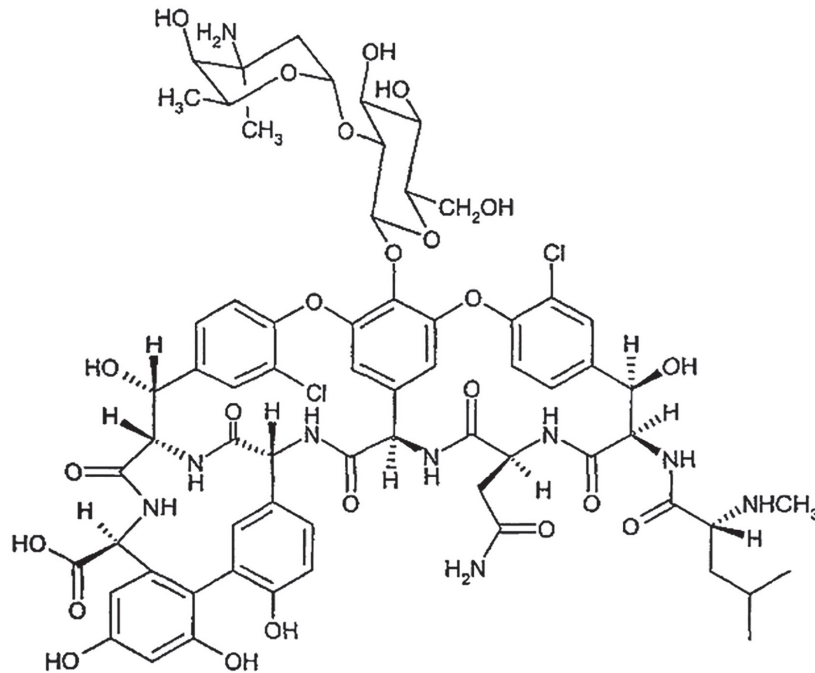
São antibióticos formados por peptídeos que possuem moléculas de açúcar ligadas a eles. A **vancomicina** foi o primeiro fármaco dessa classe a ser desenvolvido e liberado para uso clínico. Ela foi isolada de *Amycolatopsis orientalis* em uma amostra de solo por volta da década de 1950. Logo ao final desta mesma década, foi liberada para uso clínico como um agente importante para o tratamento de *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina. Contudo, a formulação da vancomicina inicialmente continha muitas impurezas, proporcionando a ela uma coloração que a impulsionou a ser chamada de “lama do Mississipi”. Além disso, os componentes iniciais dessa formulação eram muito tóxicos, o que resultou na diminuição do uso desse fármaco. Novos processos de fabricação da droga a deixaram mais purificada e, assim, menos tóxica.

A **teicoplanina** é um Glicopeptídico com características muito semelhantes à vancomicina, tanto em relação a seu mecanismo de ação, quanto com relação a seu espectro de ação. Foi obtida a partir do *Actinoplanes teichomyceticus*, isolado do solo na Índia em 1978, contudo, atualmente é comercializada em vários países do mundo.

#### 11.1.2. QUÍMICA

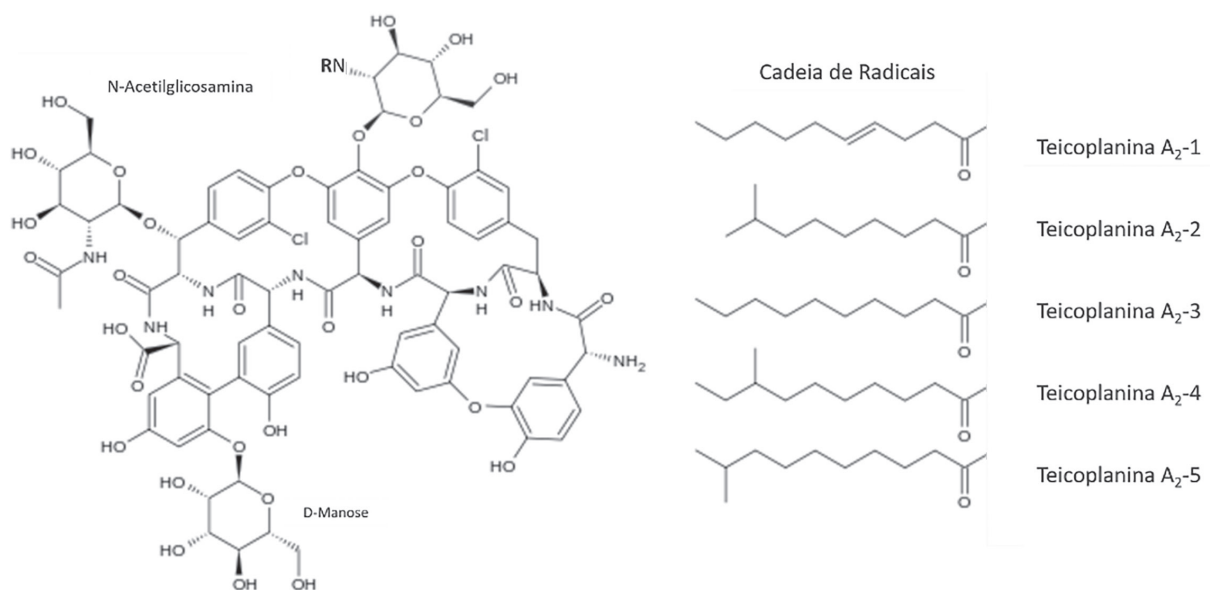
A vancomicina é formada por uma cadeia peptídica de sete componentes que formam uma estrutura tricíclica ligada a um dissacarídeo composto de vancosamina e glicose (Figura

1). Essa estrutura faz que a vancomicina seja uma molécula muito grande (cerca de 1500Da), tornando-a, praticamente, sem atividade contra gram-negativas, com exceção do *Flavobacterium*, o que restringe sua atividade a basicamente bactérias gram-positivas.



**Figura 1.** Estrutura da Vancomicina.

A teicoplanina é na verdade uma mistura de análogos de Glicopeptídeos com uma estrutura básica que se caracteriza pela presença de um heptapeptídeo linear relacionado a carboidratos e um radical acil que transportam ácidos graxos, o que define os membros do complexo de Teicoplanina (Figura 2). De modo similar à vancomicina, a teicoplanina é um fármaco bastante grande (cerca de 1900 Da), possuindo, também, atividade apenas contra gram-positivos, por não conseguir penetrar nos canais de porina das bactérias gram-negativas.



**Figura 2.** Estrutura química da Teicoplanina.

### 11.1.3. MECANISMO DE AÇÃO

Ao se ligar à extremidade terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano em crescimento, a vancomicina inibe o estágio final da síntese da parede celular bacteriana, por meio da inibição da transglicosilação, bem como das reações catalisadas por proteínas de ligação à penicilina (PBP). Essa ligação ao terminal D-Ala-D-Ala impede a ligação cruzada e o alongamento do peptidoglicano, enfraquecendo-o e tornando-o suscetível à lise.

Assim como a vancomicina, a teicoplanina inibe o estágio final da síntese da parede celular bacteriana, ao se ligar à extremidade terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano em crescimento.

### 11.1.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Em meados da década de 1980, foi descrito o primeiro *Staphylococcus epidermidis* isolado com suscetibilidade reduzida à Glicopeptídicos. Muitos anos depois, o primeiro caso de Enterococo resistente à vancomicina (VRE) foi descrito na Europa, e depois no restante do mundo. Enquanto a diminuição de suscetibilidade no *S. aureus* foi descrita apenas recentemente, foi vista no final da década de 1990, no Japão.

É importante lembrar que os gram-negativos são intrinsecamente resistentes à vancomicina, tendo em vista que a molécula deste fármaco é muito grande para que atravesse a membrana externa bacteriana através das porinas (Figura 3). Além disso, a vancomicina mostrou atividade contra *Listeria monocytogenes* apenas *in vitro*, mas sem atividade na prática clínica.

É importante ressaltar que, embora existam algumas cepas de VRE sejam sensíveis à teicoplanina, estudos mostraram que não existe benefício na substituição de Vancomicina por teicoplanina nessas cepas, tendo em vista que essa troca possui um risco considerável de desenvolvimento de resistência à teicoplanina em pouco tempo.

#### 11.1.4.1. ENTEROCOCO RESISTENTE À VANCOMICINA

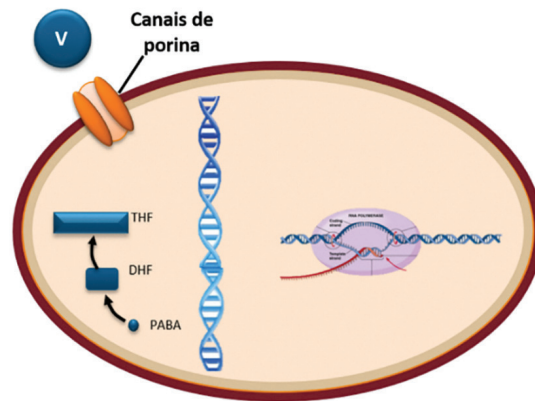
A resistência desenvolvida pelo Enterococo deve-se a uma alteração no sítio de ligação D-Ala-D-Ala, na qual ocorre uma substituição da D-Ala terminal por D-Lactato. Contudo, atualmente existem 9 tipos de resistência à vancomicina descritas (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM e VanN), nomeadas de acordo com a ligase específica de cada uma.

#### 11.1.4.2. *S. aureus* RESISTENTE À VANCOMICINA

O mecanismo de resistência do *S. aureus* é semelhante ao desenvolvido pelo Enterococo, com alteração do sítio de ligação D-Ala-D-Ala. Acredita-se, inclusive, que essa resistência tenha acontecido pelo fato de algumas cepas de *S. aureus* terem adquirido os determinantes de resistência dos enterococos. Contudo, o mecanismo de resistência intermediária que algumas cepas de *S. aureus* (VISA) apresentam não está totalmente elucidado, sendo, atualmente, a teoria mais aceita a de que essas cepas possuem uma alteração no metabolismo da parede celular, resultando em terminações D-Ala-D-Ala que atuam como sítios de ligação falsos por serem de extremidades fechadas, sequestrando a vancomicina, não permitindo que a droga atinja seu alvo real.

Estudos recentes mostraram, *in vitro*, que a associação entre vancomicina e outros  $\beta$ -lactâmicos como nafcilina, cefazolina e ceftarolina possui uma atividade sinérgica contra

VISA, mas os dados são conflitantes quando essa associação ocorre entre o glicopeptídico e oxacilina ou ceftobiprole.



**Figura 3.** Desproporção entre abertura dos canais de porina e Vancomicina. Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

### 11.1.5. FARMACOCINÉTICA

A absorção intestinal da vancomicina e teicoplanina é muito escassa, sendo administradas por via oral apenas para tratamento de colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, tendo em vista que não ocorre a absorção do fármaco, permitindo que existam concentrações elevadas do fármaco chegando aos cólons. Desse modo, a administração de escolha para esse fármaco é a parenteral, que, por sua vez, tem como via de escolha a intravenosa. Contudo, a administração da vancomicina intravenosa deve ser feita de maneira lenta (cerca de 1g em 1-2h) a fim de minimizar o risco de desenvolvimento da Síndrome do Homem vermelho (vide no item toxicidade).

Diferentemente da vancomicina, a teicoplanina por ser administrada tanto por via intravenosa quanto por via intramuscular. O pico sérico de teicoplanina ocorre 2h após uma dose intravenosa de 6mg/kg. Devido à alta ligação a proteínas plasmáticas, a teicoplanina possui uma distribuição grande nos tecidos e, por isso, uma meia-vida bastante prolongada (variando de 80-160h), permitindo a administração de dose única diária.

Cerca de 2 horas após uma dose intravenosa de 0,5g e 1,0g de vancomicina, as concentrações séricas que são obtidas em pessoas saudáveis são de, aproximadamente, 10µg/ml e 25µg/ml, e a meia-vida da droga é, em média, 30-90 minutos. Além disso, possui uma ligação a proteínas plasmáticas que varia entre 30-50%, e atinge concentrações mínimas no líquido, cerca de 5-10% após administração intravenosa. As concentrações da vancomicina nos tecidos são mostradas na Tabela 1.

Por fim, a vancomicina é excretada de forma inalterada na urina, por filtração glomerular, sendo a excreção renal responsável por 90% do *clearance* da droga. Assim, os níveis séricos do fármaco são aumentados proporcionalmente à redução da taxa de filtração glomerular, podendo a meia-vida da droga chegar a 6-10 dias em pacientes anéfricos. Além disso, cerca de metade da vancomicina é extraída do organismo durante uma sessão de hemodiálise atual. Alguns estudos mostraram uma redução do *clearance* de vancomicina na insuficiência hepática. Contudo, o fígado é responsável por apenas 5% de sua excreção.



A excreção da teicoplanina é realizada quase que completamente por mecanismos renais e apesar de já ter sido considerada uma droga não dialisável, os mecanismos atuais de diálise removem quantidades significativas do fármaco da circulação.

**Tabela 1** .Concentração de vancomicina nos tecidos.

Tecido	Concentração (% relativa da sérica)
Líquor (NORMAL)	5-10%
Líquor (MENINGITE)	30-48%
Pulmão	30%
Valvas Cardíacas	52%
Tecido Subcutâneo	29%
Músculo	27%

Fonte: Mandell, Douglas and Bennett, 2015 (Adaptado).

### 11.1.6. USO CLÍNICO

Os principais usos clínicos para a vancomicina e a teicoplanina são para infecções de bactérias gram-positivas, como é o caso da endocardite causada por *S. aureus* resistentes à oxacilina (MRSA), comum em usuários de drogas. Entretanto, é de extrema importância lembrar que, em casos de cepas de *S. aureus* sensíveis à oxacilina, não há benefício utilizar vancomicina ou teicoplanina em comparação à penicilina.

Além disso, em fevereiro de 2017, STEVENS *et al.* publicaram um estudo no JAMA Medicina Interna que mostrou a superioridade da vancomicina em relação ao metronidazol para redução de mortalidade em 30 dias em pacientes com colite pseudomembranosa grave, indicando que, nesses casos, a vancomicina deve ser a medicação de primeira linha, enquanto, nos casos leve a moderados, o uso de metronidazol ainda é o tratamento de escolha.

A vancomicina pode ser utilizada, também, para o tratamento de infecções de pele e de partes moles, bem como de meningite, ventriculite e osteomielite. Além disso, é a droga de escolha para o tratamento de pneumonia por MRSA. Em pacientes com alto risco de desenvolvimento de endocardite e que sejam alérgicos à ampicilina, uma alternativa para profilaxia é a vancomicina.

#### DILUIÇÃO

##### Vancomicina

500 mg de Vancomicina + 100 mL SF0,9%/SG5%/RL ou 1000 mg + 250 mL SF0,9%/SG5%/RL

##### Teicoplanina

200 mg/3 mL de Teicoplanina + 47 mL SF0,9%/RL ou 400 mg/3 mL + 97 mL SF0,9%/RL

#### DOSE HABITUAL

Geralmente, a dose habitual de vancomicina utilizada é de 2g/dia, podendo ser dividida a cada 6h, 12h ou 24 horas. Além disso, essa dose deve ser mantida até o paciente estar 48-72h afebril ou até constatação da erradicação da bactéria.

As doses terapêuticas de teicoplanina para a maioria das infecções são realizadas em uma fase de ataque, seguida por uma fase de manutenção. Geralmente, essas doses são de 400mg 12/12h nos três primeiros dias, para que a droga possa ser amplamente distribuída, seguida por uma dose única diária de 400mg.

## **AJUSTE RENAL**

### **Vancomicina**

Devido à excreção da vancomicina ser, predominantemente, renal, a dose deve ser ajustada de acordo com o *clearance* renal:

- **ClCr 50-80:** 1 g a cada 1-3 dias
- **ClCr 10-50:** 1 g a cada 3-7 dias
- **ClCr<10:** 1 g a cada 7-14 dias

### **Teicoplanina**

Assim, como a vancomicina, a excreção da teicoplanina é, praticamente, quase que exclusivamente renal. Desse modo, é necessário que se ajustem as doses desse fármaco em pacientes com insuficiência renal. Contudo, a dose de ataque é a mesma independente da função renal, sendo necessário ajuste apenas da dose de manutenção.

- **ClCr40-60:** 400mg a cada 48h
- **ClCr<40 ou Hemodiálise:** 400mg a cada 72h

## **11.1.7. TOXICIDADE**

### **VANCOMICINA**

Apenas 10% dos pacientes em uso de vancomicina demonstram algum tipo de reação adversa, sendo a maioria delas sem muita repercussão clínica. Um dos efeitos adversos da vancomicina é a flebite, tendo em vista a irritação que a vancomicina causa. A principal toxicidade desse fármaco é a nefrotoxicidade e ototoxicidade, sobretudo, quando associada a outros fármacos com mesma toxicidade (Aminoglicosídeos). A ototoxicidade pode ser reduzida mantendo-se os níveis séricos de vancomicina abaixo de 60 µg/mL.

Outro efeito adverso frequente é a Síndrome do Homem Vermelho, na qual os pacientes apresentam prurido e eritema em face, pescoço e parte superior do dorso, que, ao contrário do que muitos pensam, na realidade não é uma reação alérgica verdadeira e pode ser evitada apenas pela diminuição da taxa de infusão da vancomicina. Essa ruborização ocorre pela liberação de histamina durante a rápida infusão do fármaco e pode ser evitada, também, com uma administração prévia de anti-histamínico.

### **TEICOPLANINA**

A teicoplanina, geralmente, é uma droga muito bem tolerada e possui pouquíssimos efeitos adversos. A nefrotoxicidade é bem mais associada ao uso de vancomicina do que ao uso de teicoplanina, tanto, isoladamente, quanto em associação com outras drogas nefrotóxicas. As doses nefrotóxicas da teicoplanina encontradas em estudos com animais são muito superiores às doses utilizadas na terapêutica em humanos. Além disso, a ototoxicidade relacionada à teicoplanina é bem inferior àquela relacionada à vancomicina, sendo considerada um evento raro.

Os efeitos adversos mais encontrados em pacientes que utilizam teicoplanina é o *rash* maculopapular ou eritematoso e a febre relacionada a medicamentos, sendo vista em menos

de 10% dos pacientes. A síndrome do homem vermelho também pode ser desenvolvida com a rápida infusão de teicoplanina, mas é muito mais raramente encontrada quando comparada àquela desenvolvida em pacientes que usam vancomicina.

Outros efeitos adversos que podem ocorrer em taxas similares às taxas encontradas com a vancomicina são neutropenia, trombocitopenia e eosinofilia, todas são associadas ao uso de altas doses.

## 11.2. LIPOPEPTÍDICOS

### 11.2.1. INTRODUÇÃO

A droga representante dessa classe é a daptomicina, que foi obtida a partir da fermentação do lípopeptídeo cíclico obtido do *Streptomyces roseosporus*. O espectro de ação desse fármaco é muito semelhante ao da vancomicina, e é uma alternativa terapêutica de escalonamento para as cepas de VRE.

*In vitro*, a daptomicina é um bactericida mais potente que a vancomicina. Inicialmente, durante a década de 1990, mesmo apresentando eficácia clínica, o estudo clínico com a daptomicina que estava em fase II teve que ser interrompido devido à toxicidade musculoesquelética observada com duas doses diárias. Por volta dos anos 2000, a daptomicina ressurgiu com o uso de dose única diária, o que reduziu bastante os efeitos adversos.

### 11.2.2. QUÍMICA

A daptomicina é um antibiótico lipopeptídico cíclico de alto peso molecular, cerca de 1600Da (Figura 4).

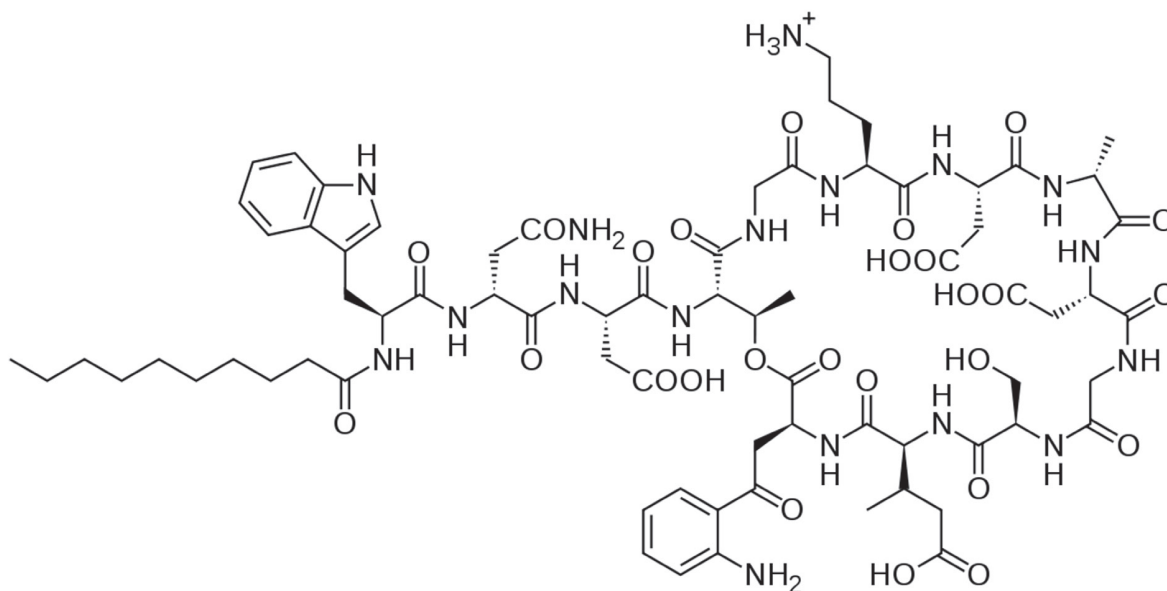
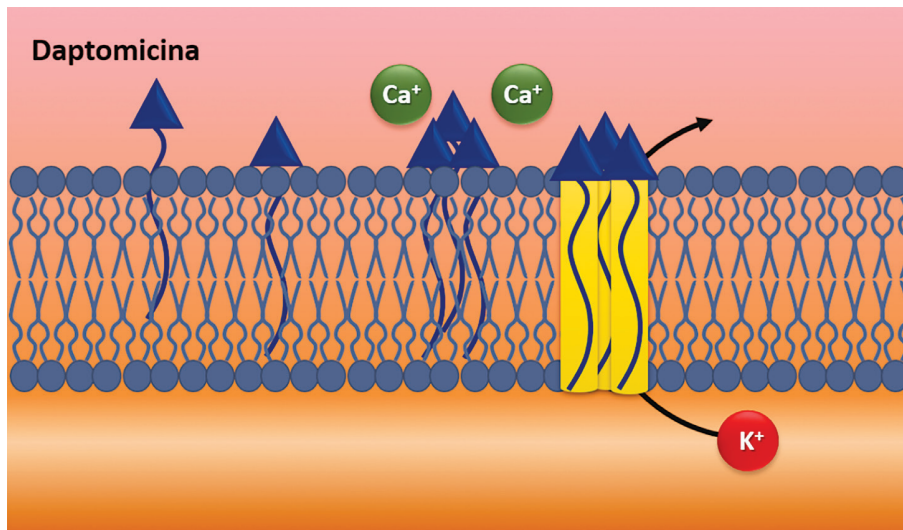


Figura 4. Estrutura da Daptomicina.

### 11.2.3. MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação exato da daptomicina não está muito bem estabelecido. Contudo, atualmente, sabe-se que a daptomicina sofre uma oligomerização e liga-se

à parede celular bacteriana por meio de uma inserção dependente de cálcio e de fosfatidilglicerol, levando à despolarização da membrana e a um efluxo de potássio, resultando em distorção da arquitetura e da rápida ruptura da parede celular e morte bacteriana (Figura 05).



**Figura 5.** Mecanismo de Ação da Daptomicina. Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

#### 11.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A maioria das cepas que se mostram resistentes à daptomicina apresentam alterações fenotípicas ao nível de membrana celular, incluindo aumento de fluidez da membrana, aumento da carga superficial positiva, resistência à despolarização e/ou à permeabilização, redução da quantidade de fosfatidilglicerol e diminuição da ligação da daptomicina à superfície de membrana, reduzindo a autólise. As cepas mais comumente associadas à resistência são as de *S. aureus* que provocaram bacteremia e foram, inicialmente, tratadas com Glicopeptídicos e então trocadas por daptomicina.

Um fato curioso observado foi que algumas cepas de *S. aureus* e de enterococos resistentes à daptomicina apresentam uma suscetibilidade aumentada a certos  $\beta$ -lactâmicos. Além disso, alguns estudos mostraram uma melhor resposta da associação daptomicina e oxacilina nos casos de endocardite causada por *S. aureus* que não eram suscetíveis à daptomicina. Esse efeito foi visto *in vitro* e *in vivo* na associação entre daptomicina e outros  $\beta$ -lactâmicos, como ceftarolina, amoxicilina-clavulanato, imipeném, nafcilina e cefotaxima.

De forma similar ao glicopeptídicos, a daptomicina não é ativa contra bactérias gram-negativas, tendo em vista que é um fármaco muito grande para penetrar na célula através dos canais de porina.

#### 11.2.5. FARMACOCINÉTICA

A daptomicina possui alta afinidade com as proteínas plasmáticas, atingindo um nível de aproximadamente 90% de ligação a proteínas plasmáticas, porém uma baixa afinidade com as proteínas teciduais, o que resulta em baixa distribuição nos tecidos. A meia-vida desse fármaco é de aproximadamente 8 horas e sua excreção é primariamente renal, sendo a maior parte do fármaco excretada na urina quase inalterada.

Em se tratando de concentrações teciduais, a daptomicina penetra, de forma muito precária, no sistema nervoso central (cerca de 5%), enquanto a concentração média de daptomicina em vegetações cardíacas e na pele inflamada chega a 50% e 68%, respectivamente.

É importante lembrar que a daptomicina é inativada pelo surfactante pulmonar, sendo, portanto, inútil para o tratamento de pneumonias.

### 11.2.6. USO CLÍNICO

Os principais usos clínicos da daptomicina são para infecções por germes gram-positivos, como infecções de pele causadas por *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* e outros cocos gram-positivos. Além disso, os lipopeptídicos são uma opção terapêutica para qualquer bacteremia causada por *S. aureus*, incluindo os VRSA, e para o tratamento de endocardite infecciosa causada por esse germe, bem como infecções estafilocócicas osteoarticulares e infecções enterocócicas, incluindo VRE.

#### DILUIÇÃO

A diluição da daptomicina não pode ser feita em compostos com dextrose, sendo a solução de escolha o soro fisiológico 0,9% e deve ser administrada por via intravenosa de maneira lenta (em 30 minutos).

- 500 mg de Daptomicina + 10 mL SF0,9% ou 500 mg + 50 mL SF0,9%

#### DOSE HABITUAL

Geralmente a dose utilizada para o tratamento da maioria das infecções é de 4 mg/kg via intravenosa a cada 24 horas. Em casos de VRE, doses tão altas quanto  $\geq 8$  mg/kg/dia são utilizadas com uma boa taxa de sucesso, enquanto para MRSA, as doses de 6 mg/kg/dia são suficientes para uma terapêutica adequada.

#### AJUSTE RENAL

- **ClCr 50-90:** 4-6 mg/kg/dia
- **ClCr < 30:** 4-6 mg/kg a cada 48h
- **Hemodiálise:** 4-6 mg/kg a cada 48h, após a diálise

### 11.2.7. TOXICIDADE

A daptomicina costuma ser bem tolerada pelos pacientes; contudo, em altas doses, ela pode causar miopatia reversível com a descontinuação da droga, e, por isso, o valor basal de CPK deve ser obtido de todo paciente que for iniciar o tratamento com daptomicina. Outro efeito adverso associado ao uso desse fármaco é o surgimento de parestesia, disestesias e neuropatias periféricas.

Além disso, foram confirmados casos de pneumonia eosinofílica relacionada ao uso de Daptomicina. O mecanismo desse efeito adverso não é muito claro, mas tende a ocorrer com mais de 10 dias de terapia, principalmente em idosos, e cursa com febre, infiltrado pulmonar intersticial difuso, hipoxemia e uma porcentagem bastante elevada de eosinófilos no lavado broncoalveolar.

## 11.3. CONCLUSÃO

São antibióticos semissintéticos e os seus principais representantes são telavancina, Dalbavancina e Oritavancina, com atividade similar a dos Glicopeptídicos e a dos lipopep-

tídicos, e, de forma semelhante a essas classes, não possuem atividade contra bactérias gram-negativas.

Esses fármacos agem duplamente na parede celular bacteriana, inibindo o estágio final da síntese da parede celular bacteriana ao se ligar à extremidade terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano em crescimento e ligando-se à parede celular bacteriana diretamente, causando um efluxo de potássio, e uma alteração estrutural da parede celular facilitando a lise e morte bacteriana.

A resistência bacteriana associada a esses fármacos ocorre mais comumente derivada de aquisição de DNA resistente de enzimas que catalisam a formação de D-Ala-D-Lactato de uma bactéria para outra.

A meia-vida desses fármacos é de 8 horas para a telavancina e 6-10 dias para a Dalbavancina, o que permite uma dose intravenosa semanal de Dalbavancina.

Todas essas drogas são utilizadas para o tratamento de infecções por cocos gram-positivos, incluindo os VRSA e algumas cepas de VRE. Contudo, como o mecanismo de resistência desenvolvido por VREs podem ser compartilhados por DNA; atualmente, existem cepas de VRE também resistentes aos Glicolipopeptídicos. A dalbavancina e a oritavancina são mais estáveis contra o desenvolvimento de cepas de *Staphylococcus* e *Streptococcus* resistentes.

A telavancina foi associada à teratogenicidade e deve ser evitada em gestantes. Dalbavancina foi associada a sintomas gastrointestinais e Oritavancina possui toxicidade semelhante à Vancomicina, contudo, com menor taxa de nefrotoxicidade.

Essas drogas foram criadas como uma alternativa terapêutica no escalonamento para pacientes infectados por cepas resistentes aos glicopeptídicos ou lipopeptídicos e alguns deles ainda estão em estudo.

## 11.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M.J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th. ed. Australia: Pearson, 2014.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: WoltersKluwer, 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: WoltersKluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

STEVENS, V. W. et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection. **JAMA Internal Medicine**, 2017.

# 12 AMINOGLICOSÍDEOS

Igor Sousa Mendes, Alicy Antônia da Silva Araújo Freitas, Kathiane Moreira de Freitas Martins, Antônio Miguel Furtado Leitão, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

## CASO CLÍNICO:

Paciente de 43 anos, parda, natural e procedente de Juazeiro do Norte, foi encaminhada por um médico da cidade para a investigação e tratamento do seu problema na capital. Relata história de febre de 39 °C há 5 dias, associada a calafrios, a náuseas e a vômitos. Refere que, no dia anterior, apresentou dor lombar de forte intensidade à esquerda sem irradiação, sendo confirmada à palpação e à manobra punho-percussão. Nega hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia e doenças infecciosas. Nega uso de medicação rotineiramente. Diante desse caso, foram solicitadas hemocultura e urinocultura, além de iniciar o tratamento empírico com ciprofloxacino 500mg via oral 12h/12h por 7 dias. No quarto dia do tratamento empírico, a paciente retorna por conta própria ao hospital sem melhoras da sintomatologia, queixando-se de piora da febre e da dor. Coincidentemente, os exames laboratoriais estavam disponíveis, o resultado evidenciou a presença de *Klebsiella*. Diante disso, resolveu-se internar a paciente e modificar o esquema terapêutico, iniciando o tratamento com ceftriaxona e amicacina por 14 dias. Após esse ciclo de antibioticoterapia, a paciente passa bem, recebendo alta hospitalar no dia seguinte.

**HD: Pielonefrite não complicada**

## 12.1. INTRODUÇÃO

É uma classe de antibióticos formados por açúcares e grupamentos amino, além de apresentar um grupamento químico denominado aminociclitol (vide no item de química) em sua estrutura molecular. São bastante ativos contra os bacilos gram-negativos, porém apresentam elevadas nefrotoxicidade e ototoxicidade, além de alguns casos relatarem o acometimento do sistema nervoso periférico. A **estreptomina** foi o primeiro representante dessa classe, descoberta por Sacks e Waksman em 1944, a partir do isolamento do *Streptomyces griseus*. Além disso, foi o segundo antibiótico descoberto com ação sistêmica, que iniciou o tratamento para a tuberculose.

Outros antibióticos naturais, como a **neomicina** e a **tobramicina**, foram descobertos, também, por meio do isolamento de culturas de bactérias do gênero *Streptomyces*. Enquanto a **gentamicina** foi obtida do isolamento de culturas de um fungo do gênero *Microspora*.

A **amicacina** é o fármaco mais recente dessa classe, constituído por meio de modificações laboratoriais dos aminoglicosídeos naturais, considerado um representante semissintético. Outros integrantes são a netilmicina, a aminosidina (paromomicina) e a framacetina (soframomicina).

Na Tabela 1, encontram-se os representantes mais importantes e mais utilizados na prática médica.

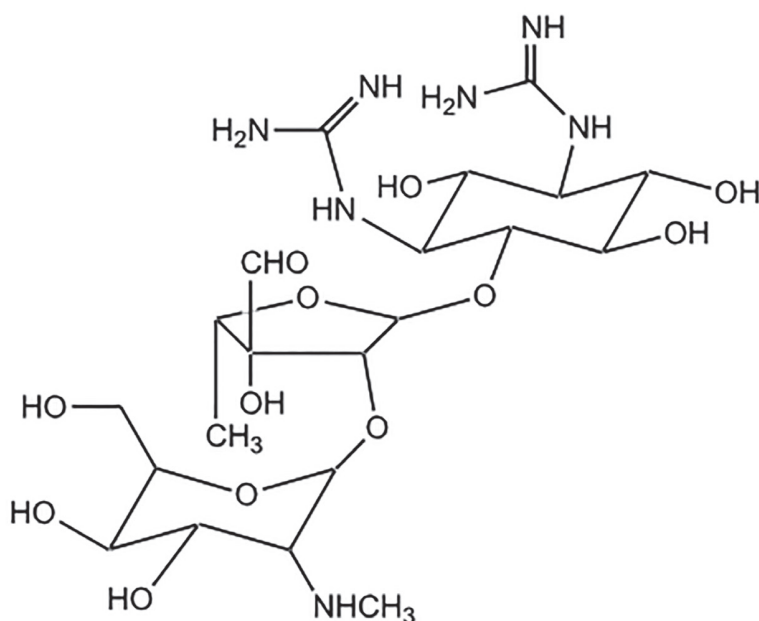
**Tabela 1.** Principais integrantes da classe dos aminoglicosídeos.

Principais Integrantes
Estreptomicina
Neomicina
Tobramicina
Gentamicina
Amicacina

Fonte: Walter Tavares, 2015 (Adaptado).

## 12.2. QUÍMICA

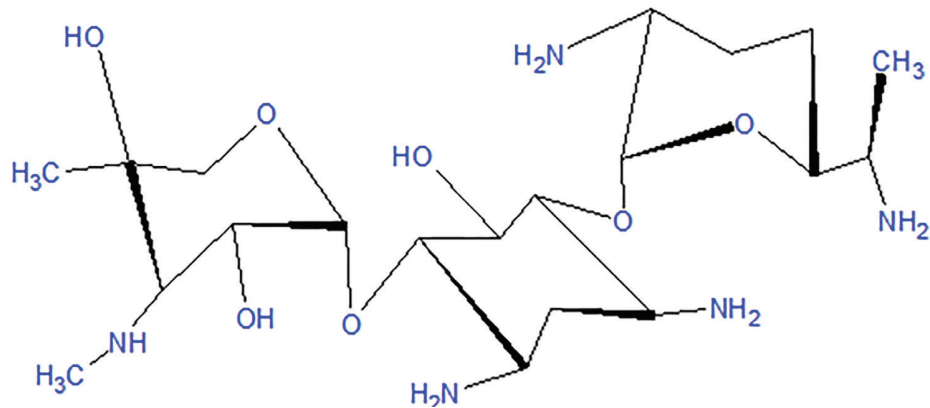
Todos os aminoglicosídeos se assemelham, pois possuem um anel de hexose com grupamentos de amina substituintes, o que explica o nome aminociclitol. Esse anel essencial de seis membros pode ser a estreptidina, presente na estreptomicina (Figura 1), ou a 2-desoxiestreptamina, presente nos outros integrantes dos aminoglicosídeos (Figuras 2 e 3), ao qual diversos aminoaçúcares se conectam por ligações glicosídicas. A estreptomicina difere dos outros integrantes à medida que não contém açúcares de aminoácidos e ligações glicosídicas no anel de aminociclitol (estreptidina). De maneira geral, os outros integrantes, por exemplo, a neomicina e tobramicina, diferenciam-se entre si de acordo com a posição da ligação dos aminoaçúcares no anel de aminociclitol (2-desoxiestreptamina).



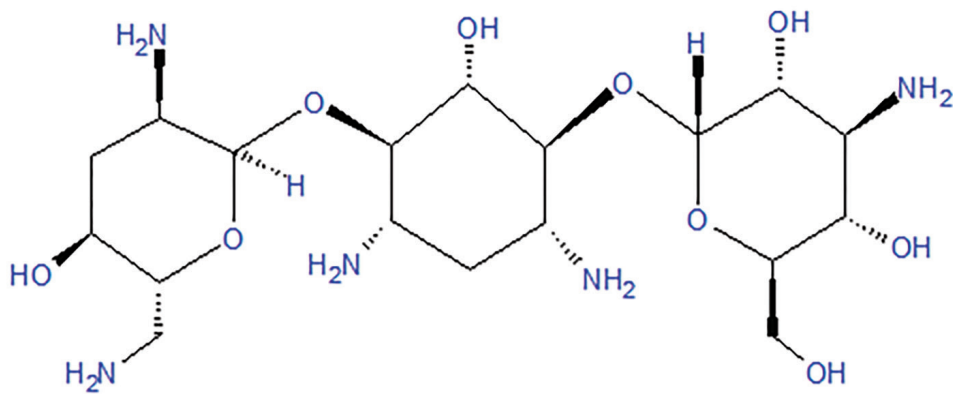
**Figura 1.** Estrutura da Estreptomicina.

Os aminoglicosídeos apresentam um tamanho molecular entre 445 a 600 Da. São substâncias hidrossolúveis, estáveis em pH alcalino e com estrutura polar de cátions, o que dificulta a absorção por via oral e a penetração no espaço intracelular. Além disso, exercem uma ação mais potente, principalmente, em pH alcalino e em meio aeróbio, já que o oxigênio é um dos principais componentes para o mecanismo de ação dessas substâncias. Diante disso, explica-se a sua ineficácia em ambientes anaeróbios, como nas coleções purulentas.





**Figura 2.** Estrutura química da Gentamicina.



**Figura 3.** Estrutura química da Tobramicina.

### 12.3. MECANISMO DE AÇÃO

Todos os fármacos dos aminoglicosídeos agem da mesma forma. São antibióticos primariamente bactericidas, mas também apresentam efeito bacteriostático. Esses fármacos apresentam estruturas químicas longas e complexas, motivo pelo qual necessitam de um transporte ativo para a sua penetração nas bactérias, sendo uma etapa extremamente necessária, além de depender de energia e de oxigênio. A passagem para o meio intracelular ocorre com a associação do transporte ativo e da diferença de potencial elétrico entre o fármaco (carga positiva) e o meio intracelular (carga negativa).

No interior da célula, os aminoglicosídeos agem ligando-se, de maneira irreversível, à subunidade ribossômica 30S, alterando a estrutura da organela e seu funcionamento. O resultado disso é a formação de proteínas anormais no momento da codificação do RNA mensageiro, que formará estruturas defeituosas essenciais para a célula, comprometendo a sobrevivência da bactéria. Além desse mecanismo, que explica o efeito bactericida desses fármacos, existe outro mecanismo de efeito bacteriostático, que ocorre por meio da interação dos aminoglicosídeos aos vários pontos de ligação no ribossomo, inibindo a síntese de proteínas, pois ocorrem interferências na ligação do RNA mensageiro com o ribossomo.

É importante frisar que o efeito bacteriostático é mais observado com a estreptomicina, enquanto a ação bactericida é mais proeminente com os demais antibióticos do

grupo. Ademais, esses mecanismos de ação apresentam efeitos sinérgicos quando em uso concomitante dos antibióticos inibidores da síntese de parede celular, como os glicopeptídeos e os beta-lactâmicos. Porém, o tempo de ação antibacteriana dos aminoglicosídeos varia entre as diversas espécies de bactérias devido a suas estruturas e a mecanismos de resistência aos fármacos.

## 12.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

As bactérias detêm uma variedade de mecanismos intrínsecos e adquiridos que limitam a ação dos aminoglicosídeos. A resistência intrínseca de uma bactéria decorre de propriedades existentes desde seu surgimento, por exemplo, a parede celular bacteriana apresenta, naturalmente, uma baixa permeabilidade para alguns antibióticos, os quais limitam sua absorção. Nesse caso, alguns medicamentos são impedidos de penetrar na bactéria, porém são mecanismos menos comuns e menos eficazes em comparação aos adquiridos.

Os mecanismos de resistência adquirida podem ser desenvolvidos por todos os microrganismos, pois variam de acordo com o tempo e o local do uso do medicamento, gerando diferentes graus de resistências. Esses mecanismos podem ter origem cromossômica ou, mais frequentemente, plasmidial. De uma maneira mais didática, foram estabelecidos três mecanismos principais, ordenados de acordo com a maior frequência de ocorrência e importância na prática clínica, que são a produção de enzimas inativadoras dos antibióticos, a mutação cromossômica no transporte ativo dos aminoglicosídeos e a mutação cromossômica no sítio receptor na subunidade ribossomal 30S.

O primeiro mecanismo depende dos genes responsáveis por sintetizarem essas enzimas inativadoras dos aminoglicosídeos, podendo ser de três grupos: acetiltransferases, adeniltransferases e fosfotransferases. A produção dessas enzimas pode variar de acordo com a espécie e a cepa bacteriana, pois os genes responsáveis por esse feito são adquiridos em plasmídios e transposons por meio da conjugação ou transposição conjugativa. Ademais, a inativação dos aminoglicosídeos é diretamente proporcional à quantidade de sítios sensíveis à ação dessas enzimas. Diante desses fatores, evidencia-se que esse mecanismo não é, necessariamente, acompanhado de resistência cruzada entre os fármacos dessa classe. A amicacina é o fármaco menos afetado pelas enzimas inativadoras.

O segundo mecanismo depende da mutação cromossômica de estruturas ou componentes que afetam, direta ou indiretamente, o transporte ativo dos aminoglicosídeos para o interior da bactéria, impedindo a penetração e, por consequência, a ação antibacteriana. Além disso, é o principal mecanismo responsável que explica a resistência da *Pseudomonas aeruginosa*, de algumas enterobactérias e estreptococos a essa classe farmacológica.

O terceiro mecanismo faz referência à mutação cromossômica das estruturas proteicas na subunidade ribossomal 30S, incapacitando a ligação dos aminoglicosídeos ao seu sítio de ação. Esse mecanismo é mais referido nos enterococos e mais observado em relação à estreptomicina.

## 12.5. FARMACOCINÉTICA

Os aminoglicosídeos praticamente não são absorvidos por via oral, sendo as vias intramuscular e intravenosa ótimas opções de infusão dos fármacos. No entanto, a via intrave-

nosa é o acesso de escolha, sendo indicada, principalmente, em pacientes com infecções de alta gravidade por bactérias gram-negativas, enfermos em estado de choque ou que apresentem manifestações hemorrágicas e em condições que impossibilitem a via intramuscular, como em casos de caquexia e queimaduras extensas. Caso a administração intravenosa seja escolhida, deve-se diluir o antibiótico em solução salina ou glicosada (50ml a 5%) e aplicada lentamente em um período de 30 a 60 minutos.

Essa classe de antibióticos exibe um efeito dependente da concentração do fármaco, ou seja, altas concentrações da substância geram um efeito antibacteriano mais potente e eficaz. Também apresenta um efeito pós-antibiótico significativo, de modo que a atividade antibacteriana perpetua, após horas da aplicação do fármaco, embora a concentração sérica esteja abaixo da concentração inibitória mínima. Essa propriedade permite que determinada quantidade de aminoglicosídeos tenha mais eficácia e, provavelmente, menor toxicidade quando administrada em maior quantidade em dose única do que em múltiplas doses menores.

A propriedade polar catiônica dos aminoglicosídeos é a responsável pela baixa concentração no espaço intracelular da maioria dos tecidos do organismo humano, excetuando as células do túbulo renal proximal por conterem um mecanismo de transporte próprio que, por consequência, concentra esse antibiótico em seu interior, situação propícia para a nefrotoxicidade (vide o item Toxicidade).

Esses fármacos difundem-se, com mais facilidade, nos espaços intersticial e vascular. Atingem ótimas concentrações no pulmão, rim, baço, fígado e linfa. Apresentam ação terapêutica suficiente nos líquidos peritoneal, pericárdico, pleural e ascítico, apesar de uma concentração inferior a 50%. Atravessam a placenta, atingindo concentrações séricas fetais em cerca de 21% a 37% das concentrações maternas, enquanto no tecido cerebral e na barreira hematoencefálica não atingem níveis terapêuticos apreciáveis. Ademais, essas substâncias apresentam baixa concentração na secreção brônquica, atingindo níveis de 20% de concentração sérica, sendo incompatíveis ao combate de infecções brônquicas. No entanto, a estreptomicina consegue atingir concentrações mais elevadas e duradouras nesses locais, pois se acumulam bem nas lesões caseosas e cavernas tuberculosas.

Os aminoglicosídeos apresentam uma meia-vida sanguínea de duas a três horas. Não sofrem metabolização, sendo eliminados, predominantemente, por via renal de maneira inalterada, enquanto apenas 2% são eliminados nas fezes e na saliva. Aproximadamente 60%, de uma única dose administrada, são excretados na urina nas primeiras 24 horas, enquanto o restante só é excretado completamente após 20 a 30 dias da última dose administrada. Podem ser removidos por meio da hemodiálise, mas são retirados de forma irregular e parcial. Portanto, devido à tamanha dependência da excreção renal, é necessário que exista ajuste das doses de infusão em pacientes com insuficiência renal de acordo com o nível de gravidade.

## 12.6. USO CLÍNICO

Os aminoglicosídeos de ação sistêmica, como a gentamicina, a amicacina e a tobramicina, são indicados, principalmente, no combate a infecções urinárias, pulmonares e intra-abdominais, além de apendicites, peritonites e sepse pelos bacilos gram-negativos, mais especificamente da família das enterobactérias. Pneumonias causadas pela *Pseudomonas aeruginosa* respondem bem ao uso de aminoglicosídeos, exceto a estreptomicina, associados a um antibiótico beta-lactâmico com ação antipseudomonas.

O principal uso clínico da estreptomicina é no esquema terapêutico de segunda linha para tuberculose, reservada para bacilos resistentes aos medicamentos de primeira linha em pacientes hepatopatas graves. Além disso, também é indicada no tratamento de outras infecções, como a brucelose e a tularemia. Esse fármaco, em associação com a penicilina, gera um ótimo efeito antibacteriano nos casos de endocardite por enterococos e estreptococos *viridans*. É verdade que, nesses casos de endocardite, a gentamicina, é o fármaco mais indicado, porém a estreptomicina ainda é útil, pois 15% dos enterococos isolados resistentes à gentamicina serão sensíveis à estreptomicina.

A tobramicina apresenta-se também na forma de solução inalante para o tratamento das pneumonias causadas por *P.aeruginosa*, que complicam a integridade respiratória de alguns pacientes com fibrose cística. Essa via de administração apresenta vantagem de exposição mais local que sistêmica, diminuindo casos de nefrotoxicidade e ototoxicidade, além da melhor comodidade para o paciente por meio da autoadministração domiciliar e melhora da função pulmonar.

Os aminoglicosídeos apresentam alguma atividade antibacteriana contra bactérias gram-positivas, como o *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*. No entanto, não fazem parte do esquema terapêutico de eleição devido à sua elevada toxicidade, o que impede um tratamento mais prolongado e a sua menor ação em comparação com os glicopeptídeos e beta-lactâmicos. Ademais, nesses casos de infecção estafilocócica não devem ser utilizados os fármacos da classe dos aminoglicosídeos isoladamente, pois a resistência se desenvolve com rapidez.

A neomicina, a soframicina e a paromomicina (aminosidina) são utilizadas em uso tópico para infecções da pele, mucosa e luz intestinal devido às suas elevadas toxicidades. A aminosidina apresenta atividade antiprotozoária, sendo utilizada por via oral no combate a infecções causadas por giárdia, *criptosporidium* e ameba, enquanto, por via parenteral, mostrou-se eficaz no combate às leishmânias (*L. donovani*, *L. chagasi* e *L. braziliensis*), sendo uma eventual alternativa para o tratamento da leishmaniose. Ademais, em fevereiro de 2013, SALAH AB *et al.* publicaram um estudo no NEJM que reforça a eficácia do uso tópico da paromomicina associada à gentamicina ou da paromomicina isolada no combate às doenças ulcerativas causadas pela maioria das leishmânias.

Não exercem ação terapêutica nas infecções por bactérias anaeróbias estritas, como clostrídios, bacteroides e fusobactérias, visto que a presença de oxigênio torna-se um fator essencial para a ação desses antibióticos. Também não são eficazes nas infecções por *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Shigella* e *Bordetella pertussis*, apesar de mostrarem moderada atividade antibacteriana *in vitro*.

## **DILUIÇÃO**

De uma maneira geral, os aminoglicosídeos que são disponibilizados para infusão intravenosa devem ser diluídos em solução salina ou glicosada, sendo aplicados lentamente por, no mínimo, 30 minutos. Logo abaixo, encontra-se a diluição de alguns aminoglicosídeos.

### **Gentamicina**

20-280 mg de Gentamicina + 50-200 mL SF0,9% / Solução de dextrose a 5%

### **Tobramicina**

75 mg de Tobramicina + 50-100 mL SF0,9% / Solução de dextrose a 5%

### **Amicacina**

Dose desejada (7,5 mg/Kg) de Amicacina +100-200 mL SF0,9% / Solução de dextrose a 5% / Ringer Lactato

## DOSE HABITUAL

A dosagem de estreptomicina para o tratamento da tuberculose deve ser de 0,5 a 1 g/dia administrada por via intravenosa ou intramuscular; enquanto no tratamento da brucelose, tularemia e peste bubônica, deve ser administrada 1g/dia via intramuscular em combinação com tetraciclina oral.

A dose diária da gentamicina geralmente é de 5 a 6 mg/Kg por via intravenosa em três doses semelhantes, entretanto a dose única diária é menos tóxica e de mesma eficácia. No tratamento contra infecções bacterianas por gram-positivas, as doses passam a ser de 3 mg/kg/dia por via intravenosa divididos em três doses, além de associar-se com outros antibióticos, por exemplo glicopeptídeos ou beta-lactâmicos, devido ao efeito sinérgico significativo entre esses fármacos.

A tobramicina apresenta dosagem de 5 a 6 mg/kg/dia administrada por via intravenosa ou muscular em intervalos a cada 8 horas. Na forma de solução inalante, recomenda-se uma dose de 300 mg duas vezes ao dia em ciclos repetidos durante 28 dias de terapia e os outros 28 dias seguintes sem terapia, independente da idade ou do peso do paciente.

No uso da amicacina para combater infecções por bactérias gram-negativas, deve-se administrar por via intramuscular 500 mg a cada 12 horas (15 mg/kg/dia). No tratamento da tuberculose, a dosagem é de 7,5 a 15 mg/kg/dia sempre em combinação com outros antibióticos para evitar resistência. Devido a seu elevado potencial de toxicidade, devem-se monitorizar as concentrações séricas desse fármaco, sendo a concentração máxima mantida entre 20 a 40 µg/mL e a mínima entre 4 e 8 µg/mL no período de 12 horas.

A quantidade total aplicada de neomicina deve ser limitada a 15 mg/kg/dia, porque, em doses mais elevadas, pode gerar toxicidade sistêmica. As soluções de 1 a 5 mg/mL são empregadas em superfícies infectadas ou injetadas nas articulações, na cavidade pleural ou nos espaços teciduais.

## AJUSTE RENAL

Os aminoglicosídeos apresentam excreção quase que exclusivamente renal, sendo altamente dependentes desse órgão para evitar possíveis toxicidades. Diante disso, devem-se monitorizar e ajustar as doses desses fármacos para os pacientes com insuficiência renal de acordo com a sua gravidade. Esse ajuste é feito baseado nos valores estimados de *Clearance* de creatinina. A tabela 1 mostra mais detalhes sobre esses ajustes.

**Tabela 1.** Dosagem dos agentes dos aminoglicosídeos em pacientes com insuficiência renal

<i>Clearance</i> de creatinina estimado (mL/min)	Dose de gentamicina, tobramicina e netilmicina (mg/kg)	Dose de amicacina (mg/kg)
100-80	7	20
70-60	5	15
50-40	4	12
30	5	15
20	4	12
10	3	10
< 10	2.5	7.5

Fonte: Mandell, Douglas e Bennett, 2015 (Adaptado).

Além disso, é importante atentar-se para as variações existentes entre o tempo de intervalo das doses dos fármacos de acordo com os valores estimados do *Clearance* de creatinina (ClCr);

- **ClCr 100 - 40:** Intervalo de 24 horas
- **ClCr 30 - <10:** Intervalo de 48 horas

## 12.7. TOXICIDADE

Os aminoglicosídeos podem gerar vários efeitos adversos, podendo ser de hipersensibilidade, de natureza tóxica, do tipo irritativo no local da administração do fármaco, entre outros. A tabela 2 evidencia os principais efeitos adversos gerados por esses antibióticos e a frequência estimada de ocorrência.

**Tabela 2.** Principais efeitos adversos dos aminoglicosídeos

Efeitos Adversos	Frequência Estimada (%)
Nefrotoxicidade	5-15
Ototoxicidade	2-14
Coclear	2-10
Vestibular	3-14
Bloqueio neuromuscular	Bastante raro

Fonte: Mandell, Douglas e Bennett, 2015 (Adaptado).

A nefrotoxicidade é uma consequência presente em todos os fármacos dessa classe, sendo observadas alterações na filtração glomerular e no nível sérico de creatinina de alguns pacientes. Esse efeito indesejável ocorre porque vários mecanismos favorecem o acúmulo dessas drogas no córtex renal. Inicialmente, o mecanismo de transporte próprio do túbulo renal proximal promove a captação e, em seguida, a retenção dessas substâncias nos lisossomos, que favorece o acúmulo de fosfolípidios, a inibição de várias fosfolipases lisossomais e a liberação de hidrolases ácidas lisossomais. Ademais, a inibição da ATP-ase renal e da fosforilação oxidativa nas mitocôndrias do córtex renal também são mecanismos que contribuem para a disfunção celular e necrose dos túbulos renais, reduzindo a capacidade funcional de filtração do glomérulo.

A nefrotoxicidade ocasionada pelos aminoglicosídeos é do tipo não oligúrica e reversível. Além disso, algumas alterações da função renal podem ser observadas, como a excreção aumentada de sódio, a presença de poliúria, proteinúria e glicosúria. Diante disso, muitos estudos evidenciam que o uso dos aminoglicosídeos em dose única diária em vez do emprego de doses menores aplicadas em intervalos mais curtos favorece a redução da nefrotoxicidade.

A tabela 3 revela alguns fatores que estão diretamente relacionados a esse efeito adverso, o que torna essencial o conhecimento deles para um uso mais adequado e propício desses antibióticos.

**Tabela 3.** Principais fatores predisponentes para a nefrotoxicidade

Fatores diretos
Dosagem
Tempo de uso
Uso simultâneo de fármacos nefrotóxicos
Desidratação
Idade avançada
Gênero feminino

Fonte: Walter Tavares, 2015 (Adaptado).

A ototoxicidade gerada por esses fármacos pode afetar tanto a função vestibular quanto a função auditiva, devido à lesão do nervo vestibulococlear. Inicialmente, deve-se ao acúmulo progressivo desses antibióticos na endolinfa e na perilinfa, que promovem lesão às células auditivas do órgão de corti e células vestibulares, além da alteração do gradiente iônico dessas estruturas, com subsequente modificação da integridade do oitavo par craniano. Em contraste com a nefrotoxicidade, a ototoxicidade é uma alteração irreversível.

A neomicina frequentemente causa mais distúrbio auditivo, o que limita seu uso sistêmico. Os demais aminoglicosídeos, como a estreptomicina, netilmicina, tobramicina e gentamicina causam mais distúrbios vestibulares, enquanto a amicacina gera mais alterações auditivas.

A ototoxicidade gera uma drástica redução da qualidade de vida dos pacientes. Em relação às alterações auditivas, inicialmente, pode-se manifestar por um zumbido e por uma sensação de pressão no ouvido ou por distúrbio grave na audição. Costuma ser gradual e progressiva, começando pela perda da audição de sons de alta frequência, seguidas por sons de baixa frequência e, por fim, a instalação da surdez. Em relação à alteração vestibular, considerada menos grave, o paciente pode apresentar distúrbio de equilíbrio e tontura, que pode diminuir com o tempo.

O bloqueio da atividade neuromuscular é raro, mas também é um efeito indesejável que pode resultar em uma grave situação devido à depressão respiratória por paralisia flácida da musculatura. Essa situação é referida em todos os aminoglicosídeos, existindo diferenças quantitativas entre eles. Encontra-se em ordem decrescente de potência bloqueadora neuromuscular: netilmicina, gentamicina, estreptomicina, amicacina e tobramicina.

A administração de altas doses de forma rápida por via intravenosa pode inibir a ação do cálcio no receptor da membrana das células cardíacas, resultando em efeito inotrópico negativo e, por consequência, depressão da contração miocárdica.

A hipersensibilidade aos aminoglicosídeos pode ser favorecida pelo uso tópico prévio desses fármacos. É manifestada, principalmente, por erupção maculopapular e urticariforme, além de relatos de 1% a 3% de casos contendo eosinofilia e febre.

Por fim, alguns pacientes relatam outros diversos efeitos adversos, como a fraqueza muscular, vertigem, parestesias periféricas, principalmente ao redor da boca, dificuldade de acomodação visual e ataxia.

## 12.8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMSTRONG, A.W. et al. Farmacologia das infecções bacterianas/ Replicação, transcrição e translação do DNA. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. Cap. 33. p. 598-600.

BARADARAN-HERAVI, Alireza. et al. Gentamicin B1 is a minor gentamicin component with major nonsense mutation suppression activity. **PNAS**, Houston, v. 114, n. 13, p. 3479–84, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1620982114>. Acesso em: 10/07/2017.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. Aminoglycosides. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of infectious diseases**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. Cap. 25. p. 310-321.

BOLLENBACH, T. Antimicrobial interactions: mechanisms and implications for drug discovery and resistance evolution. **Current Opinion in Microbiology**. klosterneuburg, v.27,p. 1-9,2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2015.05.008>. Acesso em: 27/06/17.

ELLENDER, C. M. et al. Safety of IV amikacin in the treatment of pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease. **Respirology**, Brisbane, v. 21, n. 2, p. 357-362, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/resp.12676>. Acessado em: 08/07/2017

FAUCI, A. S. et al. Infecções do trato urinário, pielonefrite e prostatite. **Medicina interna de Harrison**: 18. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill; Artmed, 2013. Cap. 288. p.2387-95.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017. Cap. 33. p. 598-600.

HAN, S. B. et al. Aminoglycoside therapy for childhood urinary tract infection due to extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. **BMC Infectious Diseases**, Seoul v. 15, p. 414, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604622/>. Acesso em: 08/07/2017.

HAUSER, A. Aminoglicosídeos. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013. Cap. 2B2. p. 69-73.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. Aminoglicosídeos. **Farmacologia básica e clínica: Aminoglicosídeos**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. Cap.45. p. 821-29.

KERANTZAS, C. A.; JACOBS Jr., W. R. Origins of combination therapy for tuberculosis: lessons for future antimicrobial development and application. **mBIO**, New York, v. 8, n. 2, p.1-10, 2017. Disponível em: <https://mbio.asm.org/content/mbio/8/2/e01586-16>. Acesso em: 10/07/2017.

KERLIN, A. M. Disability levels and cognitive functioning reported by patients impaired by gentamicin and other aminoglycosides. **SAGE Open**, Lithonia, p. 1-8, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2158244017709323>. Acesso em: 08/07/107.



LEE, H. G. et al. Acute pyelonephritis with enterococcus hirae and literature review. **Urogenit. Tract. Infect.**, Gimhae, v. 12, n. 1, p. 49-53, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.14777/uti.2017.12.1.49> .Acesso em: 10/07/2017.

LI, J.; WOO, C. W. Finding ways to solve or prevent aminoglycoside-induced ototoxicity? **Ann. Transl. Med.**, Hong Kong, v. 4, n.24, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5233534/>. Acesso em: 10/07/2017.

PAQUETTE, F. et al. Acute kidney injury and renal recovery with the use of aminoglycosides: a large retrospective study. **Nephron.**, Basel, v. 131, n.3. 153-160, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000440867>. Acesso em: 08/07/2017.

PETERSEN, L.; ROGERS, C. Aminoglycoside-induced hearing deficits – a review of cochlear ototoxicity. **S. Afr. Fam. Pract.**, Lyttelton Manor, v. 57, n. 2. p. 77-82, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/20786190.2014.1002220>. Acesso em: 16/07/2017.

PICARD, W. et al. Propensity-based study of aminoglycoside nephrotoxicity in patients with severe sepsis or septic shock. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Bordeaux. v . 58, n. 12, p. 7468-7474, 2014. Disponível em: <https://aac.asm.org/content/58/12/7468>. Acesso em: 08/07/107.

SALAH, A. B. et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 368, p. 524-32, 2013. Disponível em: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1202657?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1202657?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov). Acesso em: 08/07/2017.

SALEH, P. et al. Gentamicin-mediated ototoxicity and nephrotoxicity: a clinical trial study. **Niger. Med. J.**, Lagos, v. 57, n.6, p. 347-352, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5126748/>. Acesso em: 16/07/2017.

TAVARES, W. Aminoglicosídeos. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Cap.14. p.241-68.

YU, Y.; ZHANG, Q.; DENG, Z. Parallel pathways in the biosynthesis of aminoglycoside antibiotics. **F1000Res.**, Shanghai p. 1-9, 2017. Disponível em: <https://f1000research.com/articles/6-723/v1>. Acesso em: 10/07/19.

# 13 TETRACICLINAS E GLICILCICLINAS

Ianne Karoline Menezes Rolim, Luita Almeida da Silveira, Hermano Freire Bonfim, Danielle Maia Holanda Dumaresq, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## CASO CLÍNICO:

J.J.S., masculino, 48 anos, agricultor, branco, residente em Campo Grande, MS. Procurou a UBS referindo que há 10 dias iniciou um quadro de febre não aferida e de início abrupto, com calafrios e cefaleia que o impossibilitaram de trabalhar. Relata que apresentou piora nas últimas 48 horas com “dor de garganta” e mialgia intensa e difusa, acompanhada de exantemas maculo – papular que evolui para forma de petéquias e equimoses, principalmente na região palmar e plantar. Paciente refere que teve contato recentemente com poça de água “contaminada” onde havia ratos e carrapatos. Antecedentes: Diabetes Melitus II, tratado irregularmente. Exame Físico Geral - estado geral regular, corado, hidratado, icterícia discreta. Temperatura axilar de 38°C, PA: 160x110mmHg; FC: 94bpm. Pele: exantemas maculo – papular e sufusões hemorrágicas em região palmar e plantar. Segmento cefálico: sem alterações. Tórax: pulmões livres. Coração: RCR, 2T, bulhas normofonéticas, sem sopros. Abdome: globoso, normotenso, indolor à palpação, com hepatoesplenomegalia. Neurológico: sem alterações. Exames complementares – leucocitose intensa e ureia elevada. Após a exclusão de outras causas foi realizado teste de Weil e Felix (positivo) e o teste de fixação do complemento, com o seguinte resultado: 1ª amostra (negativa); 2ª amostra – após seis dias (positiva); 3ª amostra – após 12 dias da 1ª (positiva).

**HD: Febre maculosa ou Riquetsiose**

## 13.1. TETRACICLINAS

### 13.1.1. INTRODUÇÃO

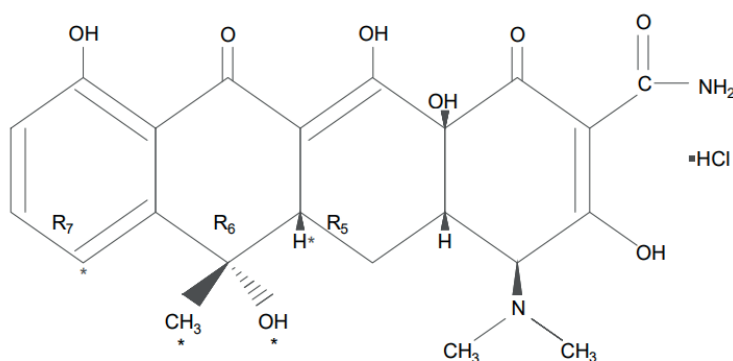
Classe de antibióticos que data dos anos 1948. São drogas formadas por hidrocarbonetos aromáticos polinucleares, de amplo espectro de ação. A primeira **tetraciclina** descoberta foi a aureomicina em 1948, por meio de culturas do *Streptomyces aureofaciens*, que posteriormente foi denominada de clortetraciclina. Já em 1950, foi descoberta a terramicina, a partir de culturas do *Streptomyces rimosus* e, em 1953, foi obtida a tetraciclina básica, desenvolvida por via semissintética e por fermentação do *S. alboniger*. Obtidos os três antibióticos naturais e conhecendo suas características bioquímicas e farmacológicas, foram desenvolvidos derivados semissintéticos, que não apresentam grandes diferenças de espectro de ação, em relação às tetraciclinas primitivas. Atualmente, três membros desse grupo são usados com frequência: tetraciclina, doxiciclina e minociclina.

A **tetraciclina**, no Brasil, está disponível sob a forma de cloridrato e fosfato e em formulação oral. A **doxiciclina** apresenta essencialmente o mesmo espectro de ação da tetraciclina. É mais comumente utilizada por apresentar uma meia vida mais longa, possibilitando

sua administração duas vezes por dia. A **minociclina** possui espectro de ação semelhante ao de outras tetraciclinas, exceto por esse agente ser preferível no tratamento de infecções por estafilococos resistentes à meticilina. Diante disso, as tetraciclinas em uso clínico apresentam espectro e mecanismo de ação semelhantes, permitindo seu estudo em conjunto.

### 13.1.2. QUÍMICA

Todas as tetraciclinas apresentam a estrutura básica mostrada na Figura 1. O núcleo da estrutura dessa classe de drogas consiste em quatro anéis fundidos de seis elementos. Essa estrutura possibilita que as tetraciclinas interajam com a subunidade 30S do ribossoma bacteriano, evitando a ligação de moléculas do RNA transportador carregadas de aminoácidos. Logo, promove o bloqueio da síntese proteica. As variações estruturais das principais tetraciclinas estão representadas na tabela 1, por meio dos respectivos radicais da tetraciclina, doxiciclina e minociclina. Vale ressaltar que as tetraciclinas são substâncias de baixa solubilidade anfotéricas e cristalinas.



**Figura 1.** Estrutura química básica das tetraciclinas.

**Tabela 1.** Fórmulas estruturais das tetraciclinas.

Droga	R7	R6	R5
*Tetraciclina	-H	-CH3	-H
*Doxiciclina	-H	-CH3	-OH
*Minociclina	-N(CH)3	-H	-H

Fonte: Katzung, Masters e Trevor, 2014 (Adaptado).

### 13.1.3. MECANISMO DE AÇÃO

As tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos de largo espectro que inibem a síntese proteica, com atividade contra uma ampla variedade de bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positivas e gram-negativas, inclusive determinados anaeróbios, riquetsias, clamídias e micoplasmas.

Sendo assim, as tetraciclinas penetram nos micro-organismos em parte por um processo de transporte ativo, que depende de energia e, em parte, por difusão passiva. Quando dentro da célula, a droga une-se de maneira reversível à subunidade 30S do ribossoma bacteriano, bloqueando, assim, a ligação do aminoacil-RNA ao sítio acceptor no complexo RNAm-ribossomo. Tal mecanismo acaba impedindo a adição de aminoácidos à cadeia peptídica em crescimento.

#### 13.1.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência adquirida às tetraciclinas é muito difundida entre as bactérias gram-positivas e gram-negativas. Os três mecanismos de resistência principais são: (1) inativação enzimática; (2) comprometimento do influxo ou aumento do efluxo por meio de uma bomba proteica transportadora ativa; (3) proteção do ribossoma devido à fabricação de proteínas que dificultam a ligação da tetraciclina ao ribossoma. É importante lembrar que, dos mecanismos apresentados, a resistência se manifesta principalmente por alterações no sistema de transporte da célula, o que impede a acumulação do antibiótico em seu interior.

Vale ressaltar que a resistência às tetraciclinas pode ocorrer de maneira cruzada entre os componentes da família. Ocasionalmente, algumas cepas de *E. coli* e *S. aureus* resistentes a tetraciclinas podem apresentar-se sensíveis à minociclina, possivelmente devido a esse tipo de tetraciclina ser mais difícil de retirar da célula.

#### 13.1.5. FARMACOCINÉTICA

As tetraciclinas diferenciam-se em sua absorção depois de sua administração oral e em sua eliminação. As existentes no Brasil são absorvíveis por via oral, em quantidades que variam com a droga, com o indivíduo e com o fato de a administração se dar com ou sem a alimentação. A absorção por via oral da tetraciclina é de aproximadamente 60 a 70%, e é maior quando as drogas são administradas fora das refeições; já a biodisponibilidade da doxiciclina e da minociclina é de cerca de 95 a 100% e não é afetada pela alimentação, sendo até mesmo maior, quando são utilizadas, concomitantemente, com alimentos.

Vale ressaltar que uma parte da dose da tetraciclina administrada por via oral permanece na luz do intestino, que acaba alterando a microbiota intestinal e, posteriormente, sendo excretada nas fezes. Além disso, é importante saber que a absorção ocorre, principalmente, na parte superior do intestino delgado e é prejudicada pelo alimento (exceto doxiciclina e minociclina), por cátions bivalentes ( $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Fe}^{+2}$ ) ou por  $\text{Al}^{+3}$ , por derivados do leite e antiácidos, os quais contêm cátions multivalentes, e pelo pH alcalino.

As tetraciclinas administradas por via intramuscular são bastante irritantes para o músculo; por isso, são apresentadas em associação com a lidocaína. Além disso, por via intravenosa também são muito irritantes e acabam causando flebites e outras complicações, pois não existem apresentações disponíveis para uso clínico no Brasil.

Essa classe de antibióticos é classificada como de ação curta (tetraciclina) ou longa (doxiciclina e minociclina) com base nas meias-vidas séricas de 6 a 8 e 16 a 18 horas, respectivamente. Cerca de 6 horas após uma dose oral de 500 mg de cloridrato de tetraciclina, as concentrações séricas que são obtidas em pessoas sadias são de aproximadamente 4 a 6 mcg/ml. Os níveis máximos de 2 a 4 mcg/ml são alcançados com uma dose de 200 mg de doxiciclina ou minociclina. Além disso, possui uma ligação a proteínas plasmáticas que varia entre 40 a 80%, e distribuem-se amplamente pelos tecidos e líquidos orgânicos, exceto pelo líquido cerebrospinal, no qual as concentrações são de 10 a 25% daqueles existentes no plasma. Atravessam a placenta, alcançando boa concentração fetal e no líquido amniótico e também são excretadas no leite.

As tetraciclinas são parcialmente metabolizadas no fígado, sofrendo conjugação com ácido acético e ácido glicurônico. São excretadas, principalmente, por filtração glomeru-

lar, recuperando-se, aproximadamente, 60% da droga ativa na urina. Cerca de 40% são eliminadas pela bile e pelas fezes. Vale salientar que, em contraste com as outras tetraciclina, a doxiciclina não é eliminada por mecanismos renais, não se acumulando de forma relevante e não precisando de ajuste de dose na insuficiência renal e a minociclina, em particular, apresenta acentuada toxicidade no órgão vestibular, em virtude de sua elevada concentração na linfa.

### 13.1.6. USO CLÍNICO

As tetraciclina são as drogas de primeira escolha para o tratamento das riquetsioses em suas diferentes manifestações clínicas. Além disso, são drogas excelentes para o tratamento do *Mycoplasma pneumoniae*, de clamídias (inclusive as sexualmente transmissíveis) e de algumas espiroquetas. Também são utilizadas em combinação com outros fármacos no tratamento da doença ulcerosa péptica e duodenal, causada por *Helicobacter pylori*.

Além disso, pode-se lançar mão das tetraciclina em diversas infecções causadas por bactérias gram-positivas e gram-negativas, inclusive por *Vibrio*, exceto se o organismo apresentar resistência. O uso de tetraciclina em associação com outro antimicrobiano está indicado no tratamento de afecções, como: peste, tularemia e brucelose. Vale ressaltar que não é incomum o uso dessa classe de drogas no tratamento ou na profilaxia de infecções por protozoários, por exemplo, aquelas causadas pelo *Plasmodium falciparum*.

Vale ressaltar que as tetraciclina, em geral, especialmente a doxiciclina e a minociclina, têm sido bastante empregadas no tratamento da acne, devido à sua ação contra o *Corynebacterium (propionibacterium) acnes*, sua atividade inibitória sobre a lipase produzida por estes micro-organismos e sua boa concentração na derme. Outros usos incluem o tratamento de exacerbações de bronquite, pneumonia adquirida na comunidade, doença de Lyme, febre recidivante, leptospirose e algumas infecções por micobactérias não tuberculosas (ex. *Mycobacterium marinum*).

### DOSE HABITUAL

Geralmente, a dose habitual de tetraciclina, equivalente ao cloridrato de tetraciclina é de 0,25 a 0,5 g, quatro vezes ao dia, para adultos e de 20 a 40 mg/kg/dia para crianças, a partir de 8 anos. É importante salientar que, nas infecções sistêmicas graves é indicado uso de dosagem mais elevada, pelo menos nos primeiros dias.

A dose diária e terapêutica de doxiciclina é de 100 mg 1 a 2 vezes ao dia e de 100 mg 2 vezes ao dia de minociclina. Cabe salientar que a tetraciclina oral de escolha é a doxiciclina, já que pode ser administrada duas vezes ao dia, e sua absorção não é afetada de forma relevante pela alimentação.

### 13.1.7. TOXICIDADE

As tetraciclina são drogas relativamente seguras, porém devem ter em mente várias contraindicações. As reações de hipersensibilidade (erupções cutâneas, anafilaxia, febre medicamentosa) ocorrem, mas são incomuns. Entre os efeitos colaterais, a maioria acontece devido à toxicidade direta do fármaco ou à alteração da microbiota intestinal.

Os motivos mais comuns de interrupção da terapia à base de tetraciclina são náuseas, vômitos e diarreias. Tais efeitos surgem em até 10% dos pacientes e decorrem da irritação

local e direta do trato intestinal. É importante destacar que as tetraciclinas, juntamente com o clorafenicol são os antimicrobianos mais frequentemente relacionados com superinfecções, principalmente do trato digestivo. As superinfecções intestinais, ocorrem geralmente no quinto dia de tratamento e os agentes causadores mais comuns são cândidas, estafilococo resistente e o *Clostridium difficile*.

Podem apresentar efeitos tóxicos para o fígado, especialmente em pacientes com insuficiência hepática preexistente, sistema hematopoiético e para o feto. Em relação às gestantes, o uso das tetraciclinas está contra-indicado, pois a droga pode depositar-se nos dentes fetais, causando fluorescência, coloração acinzentada e displasia do esmalte; também podem se depositar no osso, provocando deformidades ou inibição do crescimento. Quando o fármaco é administrado por longos períodos em crianças menores de 8 anos, alterações similares podem perdurar.

Outros efeitos adversos são a acidose tubular renal, que pode ocorrer após a administração de tetraciclinas degradadas, com prazo de utilização vencido. Manifesta-se por glicosúria, proteinúria, fosfatúria, acidose, hipopotassemia e fraqueza muscular, caracterizando-se a síndrome de Fanconi, que é revertida com a suspensão da droga. Além disso, as tetraciclinas exercem um efeito antianabólico, promovendo o aumento da ureia sanguínea e a elevação da excreção de nitrogênio na urina. Em doses altas, podem desencadear uma síndrome de diabetes insípida, possivelmente devido à inibição do AMP- cíclico. Por fim, é relevante saber que a minociclina, em particular, causa com frequência (em até 90% dos pacientes) tonteira, vertigem, náuseas, vômitos e ataxia, devido à intoxicação do sistema vestibular. Tais sintomas tendem a surgir dentro das 72 horas de uso de medicamento e regredem com a suspensão do uso.

## 13.2. GLICILCICLINAS

### 13.2.1. INTRODUÇÃO

A droga representante dessa classe é a tigeciclina, que foi obtida a partir de modificações químicas realizadas na minociclina, mostrando-se ativa contra micro-organismos resistentes às tetraciclinas e a outros antibióticos. As glicilciclinas mantêm o amplo espectro de alcance das tetraciclinas, porém demonstram elevada atividade contra micro-organismos gram-positivos e gram-negativos resistentes por meio de efluxo e de alterações ribossomal.

De modo particular, apresenta atividade contra estafilococos resistentes à meticilina, enterococos resistentes à vancomicina e pneumococos resistentes à penicilina. Possui atividade contra enterobactérias (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, entre outras) incluindo as cepas produtoras de beta – lactamases de espectro estendido (ESBL). Além disso, apresenta atividade contra *Acinetobacter sp.*, *H. influenzae* e *Neisseria gonorrhoeae*. Seu espectro de ação abrange o grupo do *Bacterioides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* e contra os patógenos atípicos *Chlamydia*, *Mycoplasma* e *Ureaplasma*. Vale ressaltar que não apresentam atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e, por isso, seu uso para combater infecções hospitalares só é recomendada se for afastada a *P. aeruginosa* como agente causador.

### 13.2.2. QUÍMICA

A principal modificação estrutural presente nas glicilciclinas é a adição de um grupo glicilamido ao anel terminal de seis elementos no núcleo da estrutura da tetraciclina (Figura 2).

### 13.2.3. MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação é similar ao das tetraciclinas, ou seja, atua por inibir a tradução proteica das bactérias, ligando-se à subunidade ribossômica 30S bloqueando a entrada de moléculas aminoacil RNAt no sítio do ribossomo. A principal diferença decorre devido à adição do grupamento glicilamido na posição 9 do anel, que lhe confere um amplo espectro de ação. Essa adição impede o reconhecimento da tigeclina por muitas bombas de efluxo bacterianas, tornando-a insensível a modificações da subunidade ribossômica 30S que confere resistência às tetraciclinas.

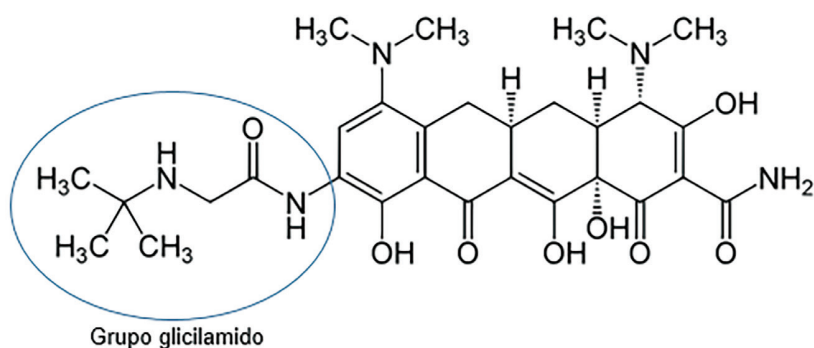


Figura 2. Estrutura da tigeclina.

### 13.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Como explanado acima, a tigeclina apresenta como característica a porção glicilamido, que diminui sua afinidade pela maioria das bombas de efluxo, o que restaura a atividade contra inúmeros micro-organismos resistentes à tetraciclina em decorrência desse mecanismo. Além disso, a ligação das glicilciclinas aos ribossomos é também aumentada, melhorando sua atividade contra micro-organismos possuidores de proteínas que protegem o ribossomo conferindo resistência a outras tetraciclinas.

### 13.2.5. FARMACOCINÉTICA

A tigeclina não é absorvida por via oral e formulada apenas para a administração intravenosa. Essa droga apresenta boa distribuição pelos tecidos e líquidos orgânicos, atingindo elevadas concentrações no pulmão, colo, vesícula biliar e tecido subcutâneo; entretanto, com baixa penetração em ossos e articulações. Apresenta ligação proteica de aproximadamente 70%, meia vida longa, de cerca de 44 horas.

Sua metabolização é deficiente, sendo 90% da droga eliminada em sua forma ativa. A eliminação acontece sobretudo por via biliar, e não há necessidade e ajustes na sua administração em pacientes portadores de insuficiência renal. É importante destacar que não inibe o citocromo P450; logo, não causa interações com o uso concomitante com outras drogas.

### 13.2.6. USO CLÍNICO

Tendo em vista sua excelente atividade contra estafilococos e estreptococos, bacilos gram-negativos entéricos e bactérias anaeróbias, a tigeciclina é indicada como monoterapia na terapêutica de infecções de pele e do tecido celular subcutâneo (escara, feridas infeccionadas, celulites por estafilococos) e em infecções intra-abdominais (peritonites, apendicites, abscessos abdominais) hospitalares ou comunitárias.

É importante destacar que trabalhos recentes mostraram que o uso da tigeciclina em infecções graves apresenta um elevado risco de falha terapêutica, inclusive com o aumento da mortalidade, quando comparado com a terapêutica com outros antibióticos.

#### DOSE HABITUAL

Tigeciclina deve ser administrada em dose inicial (dose de ataque) de 100 mg, por via parenteral, unicamente intravenosa, por meio de bolsas de infusão, por períodos de 30 a 60 minutos. As doses seguintes, de 50 mg, devem ser efetuadas da mesma forma e com o mesmo intervalo de administração. Como já citado, pacientes com insuficiência renal não exigem ajuste de doses. Entretanto, pacientes portadores de insuficiência hepática grave devem receber a metade das doses sequenciais (de 50 → 25 mg) a cada 12 horas.

### 13.2.7. TOXICIDADE

Os efeitos adversos das glicilciclinas são basicamente semelhantes aos das tetraciclina, como: intolerância do trato gastrointestinal (náuseas, vômitos e diarreia). Além disso, pode ocasionar alargamento do TAP e TTPA, exantemas cutâneos, hiperbilirrubinemia, cefaleias e vertigens. Cabe salientar que alguns estudos mostraram risco de teratogenicidade, logo esta contraindicada para gestantes.

## 13.3. VISÃO GERAL

As tetraciclina são antimicrobianos primariamente bacteriostáticos, quando em concentrações terapêuticas. Apresentam amplo espectro de ação, incluindo bactérias gram-positivas, gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, espiroquetas, riquetsias, micoplasmas, clamídias e alguns protozoários. Entram na célula por difusão, em um processo dependente de energia. Ligam-se, de maneira reversível, à porção 30S do ribossomo, bloqueando, assim, a ligação do RNA transportador, o que impede a síntese de proteínas. Devemos considerar que o principal mecanismo de resistência microbiana é por redução do acúmulo do antibiótico no meio intracelular. Além disso, a resistência pode ser cromossômica ou, mais frequentemente, mediada por plasmídeos ou transpósons.

A absorção oral das tetraciclina é prejudicada pela ingestão concomitante de alimentos, antiácidos, leite e derivados e ferro. Vale a pena lembrar que atravessam a barreira transplacentária e são excretadas no leite materno. Praticamente todas as tetraciclina são eliminadas pela urina e fezes, sendo a via renal a mais importante. Podem ser utilizadas no tratamento de infecções causadas por clamídias, riquetsias, cólera, brucelose e actinomicose. São alternativas no tratamento de infecções causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *H. ducreyi*, *Treponema pallidum* e em pacientes com traqueobronquites e sinusites.

Em relação às glicilciclinas, a tigeciclina é a única representante do grupo. Seu mecanismo de ação é semelhante ao das tetraciclina, porém essa droga não é afetada



pelos dois principais mecanismos de resistência às tetraciclina: a proteção ribossômica e o efluxo.

A apresentação disponível é somente para uso endovenoso, devendo ser administrada em 1 hora (tempo de infusão) duas vezes ao dia. Apresenta potente atividade *in vitro* contra cocos gram-positivos (incluindo estafilococos resistentes à oxacilina, enterococos resistentes à vancomicina e estreptococos resistentes às penicilinas), bacilos gram-negativos (exceto *P. aeruginosa* e *Proteus mirabilis*) e a maioria dos anaeróbios de importância clínica. Possui ainda, excelente atividade contra a maioria das enterobactérias, incluindo *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase de espectro estendido e contra alguns bacilos gram-negativos não fermentadores, como *Acinetobacter* spp., além da atividade contra bactérias anaeróbias, incluindo o grupo *Bacteroides fragilis* e o *Clostridium difficile*. Além disso, pesquisas recentes mostraram sua eficácia no tratamento de infecções complicadas de partes moles e intra-abdominais.

### 13.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, V. A. F. et al. Alergia e imunologia clínica, doenças da pele, doenças infecciosas e parasitárias. **Clínica médica**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2016.

AUSIELLO, D.; GOLDMAN, L. **Cecil**: tratado de medicina interna. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

BACHMANN, K. (Edit.); HACKER, M. (Edit.); MESSER, W. (Edit.). **Farmacologia**: princípios e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

BETTS, R. F.; GUMUSTOP, B.; REESE, R. E. **Manual de antibióticos**. 3. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002.

BRAUNWALD, E. et al. **Harrison**: medicina interna. 17. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2009.

BRUTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R. **Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

CIMERMAN, B.; CIMERMAN, S. **Condutas em infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2004.

DIAMENT, D. (Edit.) et al. **Veronesi**: tratado de infectologia. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

FLOWER, R. J. et al. **Rang e Dale, farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

FONSECA, A. L. **Antibióticos**: como usar?. Petrópolis: EPUB, 2005.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology**: the pathophysiologic basis of drug therapy. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians**: the ABCs of choosing the right antibacterial agent. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

PEREIRA - MAIA, E.C. et al. **Tetraciclina e glicilciclina**: uma visão geral. Quím. Nova, 2010.

PIGNATARI, A. C. C.; SALOMÃO, R. **Infectologia: guia de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP**. São Paulo: Manole, 2004.

SILVA, P. **Farmacologia**. 6ª edição. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, 2002.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

# 14 CLORANFENICOL E TIANFENICOL

Leonardo Mendonça de Albuquerque, André Pereira de Brito Neves,  
Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## CASO CLÍNICO:

Paciente de 27 anos, branco, natural e procedente de Fortaleza, apresentou vômitos e cefaleia há um dia. Ademais, refere que cursava com cerca de 3 vômitos/dia e que a cefaleia não cedia com o uso de medicação, ainda apresentava febre não mensurada. Ao exame físico, paciente apresentava temperatura de 39,0°C, irritado, com sinais de kernig e brudzinski presentes. O laboratório apresentava leucitose com desvio à esquerda, aumento de PCR e plaquetopenia. No líquido, apresentava aumento de proteínas, celularidade e elevação de segmentados; mostrava também redução da glicose. Solicitou-se uma cultura de líquido e constatou-se um crescimento de *N. meningitidis*. Na história pregressa do paciente, ele negou outras comorbidades, embora tenha graves reações alérgicas ao uso de penicilinas (beta-lactâmicos).

**HD: Meningite meningocócica.**

## 14.1. INTRODUÇÃO

São antibióticos obtidos por síntese em laboratório, que apresentam características químicas, farmacológicas e antimicrobianas semelhantes. O cloranfenicol foi descoberto em 1947, devido a culturas de *Streptomyces venezuelae*, então, como sua estrutura molecular é relativamente simples, tornou-se fácil obter a droga por uma via sintética de modo simples, econômico e eficiente. Enquanto isso, o tianfenicol foi descoberto em 1952, sendo um análogo sintético do cloranfenicol. Mostram-se como drogas que possuem efeito bacteriostático. Esses antibióticos foram associados a moléculas de ésteres para proporcionar uma melhor absorção pela via oral, sendo hidrolisados no intestino para garantir uma melhor absorção. Ao seu início, mostrou-se como uma droga muito interessante, pois apresentava bom espectro para combater infecções ocasionadas por gram-negativas e por gram-positivas; porém, os graves efeitos adversos que essas drogas trazem e a ampla disponibilidade de beta-lactâmicos na prática clínica tornaram esses antibióticos menos utilizados, embora ainda permaneçam algumas práticas e indicações de seu uso.

## 14.2. QUÍMICA

São derivados de uma molécula a qual a estrutura química se mostra como uma porção constituída por propanol ligada a duas hidroxilas alcoólicas, em que se mostram essenciais para a atividade antimicrobiana. Nesse mesmo ponto, a molécula deve sofrer esterificação que, ao ser hidrolisada, libera a molécula ativa. Devido ao seu baixo potencial de solubilidade, essas drogas são associadas a ésteres para que possam passar por essa etapa e liberar

a droga ativa. Ademais, na molécula do cloranfenicol, observa-se uma estrutura com composto químico nitroso, sendo este associado a discrasias sanguíneas.

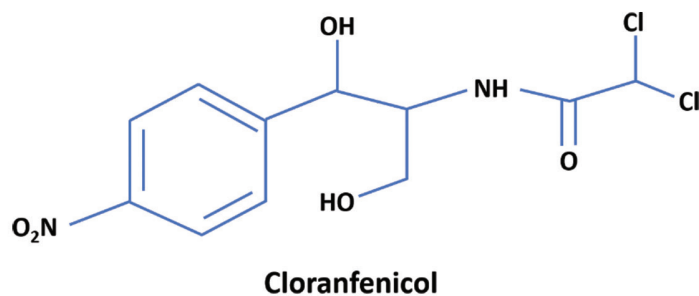


Figura 1. Estrutura química do Cloranfenicol.

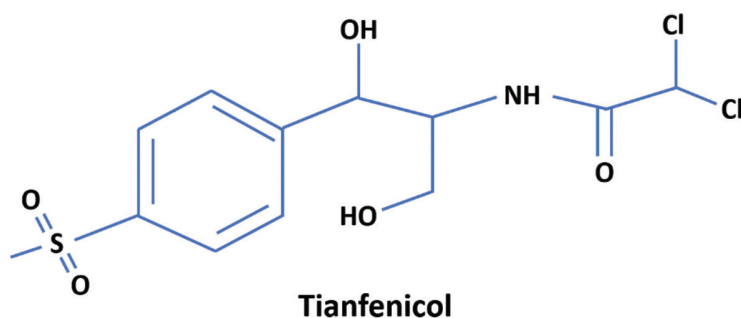


Figura 2. Estrutura química do Tianfenicol.

### 14.3. MECANISMO DE AÇÃO

Essas drogas apresentam um efeito bacteriostático por inibição da síntese proteica. Elas vão agir impedindo a ligação do RNA-mensageiro ao ribossomo, competindo com o ácido nucleico, devido a uma fixação na porção 30s do ribossomo. Ainda assim, sua maior eficiência se mostra como resultante da ligação dessas substâncias com a porção 50s do ribossomo, impedindo a ação de peptidiltransferases e bloqueando a ligação entre aminoácidos, sem ocorrer, então, a formação do polipeptídeo. Assim, o cloranfenicol e o tianfenicol atuam impedindo a formação de síntese proteica bacteriana, impedindo seu processo de replicação.

### 14.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Em geral, o mecanismo de resistência a essas classes de drogas ocorre por meio de acetiltransferases codificadas por plasmídeos que inativam o fármaco. Ademais, mutações associadas aos sítios de ligação ao ribossomo podem ocorrer, porém são menos frequentes.

### 14.5. FARMACOCINÉTICA

O cloranfenicol é amplamente absorvido pela via oral (biodisponibilidade de aproximadamente 100%), sendo esta por meio de ésteres que são hidrolisados em nível de intestino delgado, onde liberam a droga ativa que é absorvida. Ademais, a via intravenosa é indicada em pacientes graves que não possuem condições de receber medições orais, embora tenha uma biodisponibilidade de 70%. Outras vias de administração têm sido utilizadas na prática clínica, porém não têm sido indicadas.

Essa droga apresenta a maior passagem para SNC e para o líquido cefalorraquidiano (até nove vezes mais que a concentração sanguínea). Ademais, nos outros tecidos do corpo, apresenta uma penetração muito boa, devido à sua elevada lipossolubilidade, associada a uma ligação proteica de 25-50%. Todavia, não atinge concentrações terapêuticas na próstata não inflamada e, apesar de atravessarem a placenta (30-80%), não são capazes de atingir níveis terapêuticos no feto.

A droga é amplamente metabolizada pelo fígado, sendo excretada como metabólitos inativos. Esse processo ocorre por meio da conjugação da molécula com ácido glicurônico e a glicuroniltransferase como catalizador. Alguns recém-nascidos podem não ter desenvolvido essa enzima, tornando-os potenciais alvos para acúmulo da droga e sua toxicidade. Além desse processo de conjugação, também ocorre oxidação da molécula, resultante por via do citocromo P450, formando, então, os metabólitos inativos.

O processo de excreção da droga ocorre através dos rins, onde a maior parte são metabólitos inativos. Em uso de droga IV, é possível observar uma maior proporção da droga ativa sendo excretada. Dessa forma, pacientes que são candidatos a acúmulo dessa droga (hepatopatas ou nefropatas) devem atentar-se para ajustes de dose ou cogitar outra medicação.

## 14.6. USO CLÍNICO

Essas drogas se mostram eficazes no tratamento de infecções ocasionadas por bactérias gram-positivas e gram-negativas; porém, devido à superioridade do espectro de ação e com menos efeitos adversos de outros antimicrobianos, são reservadas para casos específicos.

Mostram-se indicadas para o tratamento da febre maculosa e de outras riquetsioses. São indicadas também para casos de meningite por pneumococos, hemófilos e meningococo em que o paciente é alérgico a beta-lactâmicos. Ademais, apresenta-se como primeira linha para tratamento de bartonelose e das infecções por *Bacteroides fragilis* (espectro semelhante ao metronidazol e clindamicina). Ainda há evidência de que a droga é efetiva no tratamento da febre tifoide, quando o uso de cefalosporinas ou quinolonas não são possíveis.

### DILUIÇÃO

#### Cloranfenicol

- 50 mg/kg de Cloranfenicol + 5 mL SF 0,9%

### DOSE HABITUAL

Em geral, a dose clínica utilizada para o cloranfenicol é 50-100 mg/kg/dia, sendo comum fracioná-la a cada 6 horas. Deve-se manter o antimicrobiano por 10 dias de uso e estar atento aos sinais de intoxicação. A dose máxima recomendada é de 4,8 g/dia

As doses terapêuticas de tianfenicol, que é administrado sobre a via oral, comumente são utilizadas nas infecções são de 30-50 mg/kg/dia, fracionadas a cada 6 ou 8 horas. Adultos podem receber em torno de 1,5 – 2 g em um dia, podendo esse valor atingir até 3 g em casos muito graves.

### AJUSTE DE DOSE

#### Cloranfenicol

A droga não necessita de ajuste na insuficiência renal, porém necessita na insuficiência hepática, devendo a dose ser reduzida para 25 mg/kg/dia.

## Tianfenicol

A excreção do tianfenicol é, essencialmente, pelos rins, levando a condições patológicas, como na insuficiência renal, em que pode haver um acúmulo dessa droga, ocasionando lesões intersticiais, e à toxicidade do medicamento.

- **CICr 10-50:** 500mg a cada 12h
- **CICr <10:** 100mg a cada 24h

## 14.7. TOXICIDADE

### Cloranfenicol

Os principais efeitos adversos do cloranfenicol são náuseas, vômitos, desorientação, delírio, confusão mental, anemia, trombocitopenia, agranulocitose e aplasia medular que ocorrem devido à supressão da síntese de proteínas mitocondriais, impedindo a respiração celular. Esses efeitos são associados a níveis tóxicos do medicamento, sendo observados em pacientes a partir de 35 mcg/ml, são também muito comuns em pacientes que utilizam doses superiores a 50 mg/kg/dia por mais de 10 dias.

Em geral, os efeitos são reversíveis ao suspender o medicamento, entretanto a aplasia medular associada ao cloranfenicol é muito grave, pois pode persistir independente da dose e do tempo de medicação, uma manifestação idiossincrática. Há evidências de que esse fenômeno ocorra na proporção de 1:25.000-40.000.

O uso prolongado (meses) de cloranfenicol está associado a polineurites e a neuropatias ópticas com fotofobia e redução da acuidade visual.

Em recém-nascidos, ocorre uma característica da intoxicação por esse medicamento, conhecida como síndrome do bebê cinzento (distensão abdominal, vômitos, letargia, hipotermia, hipotonia, cianose, coloração cinzenta da pele, taquipneia, coloração esverdeada das fezes, choque e morte) que ocorre devido a uma deficiência no metabolismo hepático desse medicamento, logo, também pode ocorrer com adultos. Essa síndrome acompanha 70% de mortalidade em recém-nascidos, necessitando de tratamento por exsanguineotransfusão.

Essa droga atravessa bastante o tecido placentário, atingindo concentrações no feto que as tornam contraindicadas durante a gestação, devido aos riscos de teratogenicidade por bloqueio da síntese adequada de proteínas mitocondriais e pela síndrome do bebê cinzento.

### Tianfenicol

Em geral, os efeitos dessa droga mostram-se como náuseas, vômitos e diarreia. Pode provocar depressão medular, particularmente, redução da série eritrocitária, reversível com a suspensão do medicamento. Contrariamente ao cloranfenicol, não há evidências conclusivas de que estejam relacionados à aplasia medular nem a síndrome do bebê cinzento, todavia, esse antibiótico é bem menos popular que o cloranfenicol, necessitando de estudos que sejam capazes de comprovar esses efeitos. Ademais, esse fármaco atinge concentrações iguais ou maiores no feto do que no sangue materno.

Ademais, essa droga é contraindicada em casos de anafilaxia, início da gestação (organogênese), pois inibe a síntese de proteínas mitocondriais, levando à morte do embrião.

A droga necessita de ajustes na insuficiência renal e não é eliminada pela diálise.

## 14.8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th. ed. Australia: Pearson, 2014.

DOWLING, P. M. **Chloramphenicol, thiamphenicol, and florfenicol**. Antimicrobial Therapy in Medicine, 5th Edition, p. 269-277, 2013.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis o drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

LOFRANO, G. et al. Advanced Oxidation Processes for Antibiotics Removal: A Review. **Current Organic Chemistry**, v. 21, n. 12, p. 1054-1067, 2017.

OYAGBEMI, A. A. et al. Role of Oxidative Stress in Reproductive Toxicity Induced by Co-administration of Chloramphenicol and Multivitamin–Haematinics Complex in Rats. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 107, n. 3, p. 703-708, 2010.

PACHEU-GRAU, D. et al. Mitochondrial pharmacogenomics: barcode for antibiotic therapy. **Drug discovery today**, v. 15, n. 1, p. 33-39, 2010.

SANTOS, S. S. F.; JORGE, A. O. C. Sensibilidade” in vitro” de Enterobacteriaceae e Pseudomonadaceae isoladas da cavidade bucal humana a agentes antimicrobianos. **Brazilian Dental Science**, v. 2, n. 1, 2010.

SILVA, M. R. et al. Regioselective preparation of thiamphenicol esters through lipase-catalyzed processes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 6, p. 987-994, 2014.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015

SOUZA, C. O. et al. Resistência antimicrobiana de Salmonella Typhi identificadas no estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 2, p. 61-65, 2010.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

THOMPSON, W. L. et al. Overdoses of chloramphenicol. **JAMA** 1975; 234:149-50

TRIVEDI, M. K. et al. Spectroscopic characterization of chloramphenicol and tetracycline: an impact of bitfield treatment. **Pharmaceutica Analytica Acta**, v. 6, n. 7, p. 365, 2016.

WANG, L. et al. Determination of chloramphenicol residues in milk by enzyme-linked immunosorbent assay: improvement by biotin– streptavidin-amplified system. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 58, n. 6, p. 3265-3270, 2010.

WEISS, C. F. et al. Chloramphenicol in the new-born-infant. **N Engl J Med** 2009;285:761-766.

WIEST, D. B.; COCHRAN, J. B.; TECKLENBURG, F. W. Chloramphenicol toxicity revisited: a 12-year-old patient with a brain abscess. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 17, n. 2, p. 182-188, 2012.

YADAV, S. K. Et al. In vitro chloramphenicol detection in a Haemophilus influenza model using an aptamer-polymer based electrochemical biosensor. **Biosensors and bioelectronics**, v.55, p.337-342, 2014.



# 15 RIFAMICINAS

Eduardo Austregésilo Corrêa, Livia Bessa Gomes, Ellyelson Américo de Sousa Silva, Antônio Miguel Furtado Leitão, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## CASO CLÍNICO:

Paciente de 79 anos, sexo feminino, com história de substituição valvar por prótese biológica devido à estenose aórtica grave, apresenta febre de 38 graus com calafrios cerca de 40 dias após o procedimento. Realizadas hemoculturas que resultaram positivas para *Staphylococcus capitis*, sendo iniciado regime combinado de vancomicina e rifampicina. Ecocardiograma evidenciou vegetação na prótese com aumento gradual de tamanho. Realizada substituição da prótese 2 dias após o diagnóstico e 14 dias após início do quadro febril. À inspeção da peça cirúrgica removida, ficava clara a presença de biofilme e vegetações na superfície da prótese, tendo sido substituída por nova prótese biológica após remoção do biofilme.

**HD: Endocardite infecciosa de prótese valvar**

## 15.1. INTRODUÇÃO

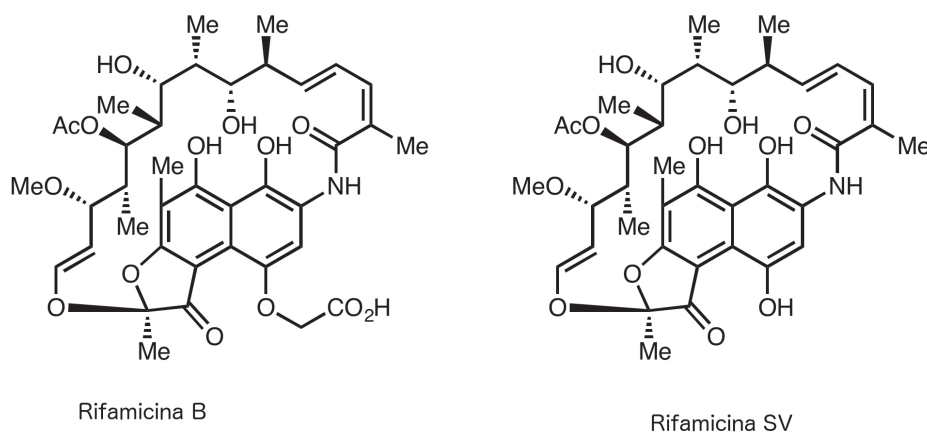
As rifamicinas são uma classe de antibióticos semissintéticos, tendo sido, primeiramente, produzidos em 1957, a partir da modificação de moléculas orgânicas resultantes do metabolismo de *Nocardia mediterranei*. A equipe de Sensi e os colegas no laboratório de pesquisa Dow-Lepetit haviam observado que esse organismo apresentava diversos metabólitos biologicamente ativos, em especial, um grupo de substâncias que foram apelidadas de ME/83 ou “Rififi”, nome em referência ao título de um filme francês popular na época do descobrimento dessas substâncias.

Os componentes individuais do grupo receberam os codinomes A, B, C, D e E. O componente rifamicina B, apesar de ser inativo, foi o primeiro a ser utilizado em estudos devido à facilidade de se obter a sua forma cristalina isolada. A partir do componente B, foram realizadas diversas modificações na molécula, obtendo-se, então, o primeiro composto com a importância clínica, a rifamicina SV.

Apesar de a rifamicina SV possuir boa atividade contra bactérias gram-positivas, os pesquisadores ainda buscavam uma série de melhorias em características como: absorção oral, níveis plasmáticos efetivos mais prolongados e melhor ação contra micobactérias e bactérias gram-negativas. Dessas necessidades, foram criadas a rifamicina M (Rifamida), rifambutina e o protótipo atual desta classe, a rifampicina. São todas drogas de melhor absorção oral e menor toxicidade, sendo utilizadas, ainda hoje, em diversas situações clínicas.

## 15.2. QUÍMICA

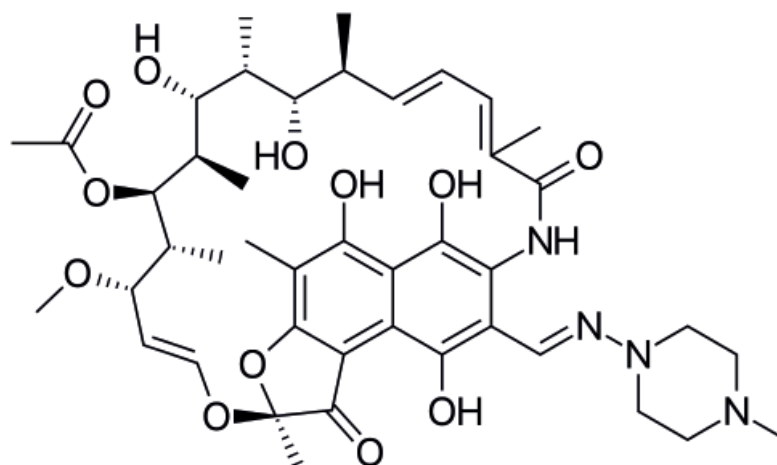
As rifamicinas pertencem à família das ansamicinas, nomeadas de tal forma devido ao aspecto de cesta de suas moléculas, em que uma cadeia alifática conecta duas extremidades de um núcleo denominado naphtoquinona (Figura 1), composto de múltiplas cadeias aromáticas. Esse núcleo é cromóforo, sendo responsável pela coloração vermelho-alaranjada da forma cristalina dessas substâncias.



**Figura 1.** Estrutura química das Rifamicinas B e SV. Atente para a cadeia alifática conectando as duas extremidades do conjunto de cadeias aromáticas.

As porções mais importantes dessas moléculas são os grupamentos hidroxila presentes tanto na cadeia alifática, quanto na aromática, já que é por meio de pontes de hidrogênio entre essas partes da molécula e aminoácidos da bactéria que esses fármacos agem. Devido à importância dessas estruturas, quaisquer modificações influenciam na potência do efeito antimicrobiano, fato que foi observado durante tentativas de se obter novas moléculas por modificação das cadeias “ansa” (alifáticas), resultando em compostos com atividade antibiótica extremamente reduzida. Foi descobrindo que um grupamento ácido carboxílico livre na estrutura da rifamicina B era responsável por sua inatividade que foi possível obter-se, por meio de modificação desse grupamento, uma molécula com propriedades farmacocinéticas e antibióticas superiores, a rifamicina SV.

Durante a utilização da rifamicina SV, observou-se que sua ação ainda não era ideal. Pesquisas com o composto evidenciaram que ele se mostrava instável na presença de agentes oxidantes. Tal degradação resulta em um composto mais estável e de grande valor acadêmico, a 3-formilrifamicina SV, que abriu portas para derivados muito mais ativos, tanto *in vitro* como *in vivo*. Entre os vários compostos obtidos das derivações, a hidrazona de 3-formilrifamicina SV com N-amino-N'-metilpiperazina se destacou por sua alta atividade após ministração oral e baixa toxicidade, sendo selecionada para mais testes e ganhando a denominação de rifampicina.



**Figura 2.** Estrutura química da rifampicina. Note a substituição do grupo carboxila na extremidade direita.

### 15.3. MECANISMO DE AÇÃO

As rifamicinas agem inibindo a síntese do RNA bacteriano. Os grupamentos hidroxila previamente mencionados se ligam através de pontes de hidrogênio à subunidade beta da RNA polimerase bacteriana. Essa reação forma um complexo enzima-fármaco bastante estável que bloqueia, parcialmente, a síntese de cadeias peptídicas. Esse complexo começa a interferir na criação de cadeias maiores que 3 nucleotídeos, matando, então, a célula pela não produção de suas matérias-primas vitais.

Levando em consideração que a enzima RNA polimerase também está presente em todos os mamíferos, poder-se-ia assumir que esta classe de antibióticos afetaria também a replicação celular humana, todavia as concentrações normalmente utilizadas no contexto clínico não são suficientes para interferir no funcionamento das células do hospedeiro.

Ademais, Artsimovich *et al* recentemente propuseram uma nova teoria complementar para o mecanismo de ação das rifamicinas, em que há uma inibição precoce na função da RNA polimerase por meio de alteração na ligação de íons magnésio no sítio ativo da enzima, consequentemente, diminuindo a atividade catalítica e inibindo a síntese proteica. Todavia, esse modelo alternativo está sendo severamente criticado com estudos recentes demonstrando dados contraditórios acerca da hipótese do magnésio.

### 15.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

O mecanismo de resistência para as rifamicinas se baseia, principalmente, na mutação de genes que codificam a subunidade beta da RNA polimerase. A identificação desse sítio como causa da resistência bacteriana foi realizada por meio de experimentos que utilizaram cepas resistentes de *E.coli* que, apesar de não ser um alvo clínico comum para as rifamicinas, é um modelo clássico para estudo de morfologia e fisiologia das bactérias. Tais estudos encontraram uma região (“cluster”) específica no gene *rpoB* que foi denominada “Região Determinante de Resistência para Rifampicina” ou RRDR, do inglês, que abrange os códons 507 a 533, cujas mutações são a causa da resistência em quase todas as espécies estudadas. Talvez mais preocupante seja o fato de taxas de mutação de 1 a cada  $10^7$  a  $10^{10}$  bacilos terem sido encontradas em cepas de *M. tuberculosis*, o alvo clássico dessas drogas. O aparecimento

de tal resistência parece estar associado à monoterapia e é causado por uma única mutação denominada Ser531Leu, que é a alteração de um único aminoácido que ocorre nos códons 516, 526 e 531 da RRDR em até 86% dos casos registrados. Também há relatos de resistência em *S.aureus*, com presença tanto da mutação Ser531Leu clássica quanto de mutações específicas adicionais que ocorriam em códon “padrão” identificado previamente em *E.coli*.

Ademais, é importante notar que existem certas bactérias que possuem mecanismos intrínsecos e polimerase-independentes de resistência às rifamicinas, alguns dos quais são

- bombas de efluxo presentes em *Pseudomonas fluorescens*.
- capacidade de modificar a molécula da rifampicina por meio da enzima produto do gene *arr* ou *arr2*, presente em *Mycobacterium smegmatis*, *Klebsiela pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter*.
- RNAP naturalmente refratária à ação das Rifamicinas, como em *Treponemas* e outras espiroquetas.
- Presença de um gene *rpoB2* acessório que sintetiza uma subunidade beta refratária à rifampicina, presente mais comumente em *Nocardia spp*.

## 15.5. FARMACOCINÉTICA

As rifamicinas são compostos altamente lipofílicos que possuem estruturas similares, porém, devido a alterações em sítios chave de suas moléculas, possuem propriedades farmacocinéticas diferentes.

Em relação à absorção, rifamicinas SV e M não são absorvidas por via oral, sendo a SV de uso exclusivamente tópico e IV, e a M de uso IV e IM devido à sua maior solubilidade. A rifampicina e a rifabutina, por sua vez, são absorvidas por via oral, com a rifampicina obtendo biodisponibilidade de 70 a 100% e meia-vida de 2 a 5 horas, principalmente se administrada longe das refeições; já a rifabutina tem absorção incompleta, obtendo biodisponibilidade de somente 12 a 20%. Apesar disso, é uma droga mais lipossolúvel que a rifampicina, conseguindo meia-vida de 32 a 67 horas, que permite dosagem única por dia.

Devido à sua lipossolubilidade, as rifamicinas como um todo se distribuem por grande parte dos tecidos corporais, conseguindo manter níveis bem acima dos terapêuticos em diversos locais. Penetram muito bem no pulmão, fígado, rins, ossos, pele, músculos, saliva, suor, trato urinário, barreira placentária e leite materno. Em relação à barreira hematoencefálica, as rifamicinas SV e M não conseguem atravessá-la, sendo a rifampicina e a rifabutina as únicas capazes de fazê-lo, a primeira somente na vigência de inflamação, e a segunda, independentemente da permeabilidade dessa barreira.

É importante notar que a rifampicina e a rifabutina conseguem altas concentrações no tecido pulmonar, inclusive no interior de cavernas tuberculosas. Isso é essencial para seu uso consagrado no tratamento da tuberculose e infecções por MAC. Contudo, é interessante notar que os níveis tissulares da rifabutina podem não ser uniformemente eficazes contra os patógenos MAC.

Talvez um dos aspectos mais importantes do perfil farmacocinético das rifamicinas seja a sua excreção. Essas drogas são metabolizadas principalmente no fígado por meio de acetilação, sendo então excretadas por via biliar, as quantidades excretadas por via urinária são relativamente ínfimas, mas ainda 10 vezes maiores que o nível sérico. A via biliar

serve de escape tanto para metabólitos das rifamicinas quanto para moléculas intactas que são reabsorvidas no intestino, gerando, então, um ciclo entero-hepático para essas drogas. Essa via hepática de metabolização se dá por meio das enzimas do citocromo P450, que sofrem potente indução, principalmente pela rifampicina e, em menor escala, pela rifabutina e rifamida. Essa característica é a causa do principal efeito colateral das rifamicinas, a sua interação com uma ampla gama de outros fármacos (Tabela 1), com destaque para os contraceptivos orais e para os retrovirais, esses que são comumente utilizados em conjunto com rifampicina ou rifabutina no tratamento da tuberculose no paciente infectado pelo HIV.

**Tabela 1.** Drogas que apresentam interação com as rifamicinas.

Classes de Medicamentos	Fármacos que interagem com as rifamicinas
Agentes cardiovassculares	carvedilol, BCC's, digoxina, losartana, quinidida, ambrisentan, bosentan, atrasentan, alisquireno.
Inibidores da HMG-CoA	atorvastatina, pravastatina.
Antidiabéticos	sulfonilureias, biguanidas.
Outros fármacos endócrinos	tamoxifeno, glicocorticoides, levotiroxina, contraceptivos orais.
Analgésicos	oxicodona, ketamina, buprenorfina, AINE's, fentanil, metadona
Antimicrobianos	posaconazol, caspofungina, atovaquone, mefloquina, cloranfenicol, claritromicina, dapsona, doxiciclina, linezolida, moxifloxacino, sulfas, ITR-NN's, inibidores da protease, maraviroc (inibidor CCR5), raltegravir, praziquantel.
Agentes antiplaquetários/Antitrombóticos	clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, dabigratana, rivaroxabana, warfarina.
Imunossupressores	ciclosporina, micofenolato, tacrolimo, sirolimo.
Neuropsiquiátricos	benzodiazepínicos, bupropiona, citalopram, clozapina, haloperidol, lamotrigina, nortriptilina, fenitoína, risperidona.
Outros	deferasirox, vandetanib, imatinib, mirodenafila, roflumilast, teofilina.

Fonte: Mandell, Douglas e Bennett, 2015; e Baciewicz e cols., 2013 (Adaptado).

## 15.6. USO CLÍNICO

Os principais usos clínicos das rifamicinas são as infecções por bactérias gram-positivas e micobactérias. A rifampicina é parte essencial dos regimes para tratamento de infecções ativas e latentes pelo *M. tuberculosis*, além de ser usada no tratamento de infecções por outras micobactérias como o complexo *M. avium* e *M. leprae*. Vale ressaltar que, no paciente HIV positivo, é recomendado usar a rifabutina devido a seu menor grau de interação medicamentosa com os fármacos da TARV, e que o tratamento de infecções por micobactéria nunca deve ser realizado com rifamicina sob o regime de monoterapia, pois tal prática leva

ao inevitável surgimento de cepas resistentes com pouco tempo de uso.

As rifamicinas, em especial a rifampicina, possuem um outro papel no controle de infecções por *Staphylococcus aureus* em diversos sítios, alguns dos quais são de difícil penetração por outras classes de antibióticos, como o tecido ósseo nas osteomielites, o biofilme em infecções de prótese ortopédica, na infecção por corpo estranho e na endocardite infecciosa. A rifampicina tem a vantagem de não só penetrar o biofilme e afetar as bactérias ali protegidas, mas também tornar esse biofilme suscetível à penetração por outros antibióticos, o que justifica o uso dessa classe em terapias combinadas devido a esse efeito sinérgico.

Por fim, a rifampicina também atua bem no sistema nervoso central, sendo utilizada no tratamento de meningites por *S. pneumoniae* e *S. aureus* resistentes às cefalosporinas, podendo ser também utilizada na profilaxia para *N. meningitidis* e *H. influenzae*.

A rifaximina é uma droga especial nessa classe, já que possui baixa absorção sistêmica, baixa interação medicamentosa e é ativa contra diversos germes entéricos, sendo utilizada, exclusivamente, para o tratamento e a prevenção da diarreia do viajante, encefalopatia hepática e alguns casos de infecção pelo *C. difficile*.

## **DILUIÇÃO**

### **Rifamicina SV**

Dose necessária + 100 mL SF 0,9% ou RL

### **Rifampicina**

600 mg de rifampicina + 250 mL SF 0,9% OU 600 mg de rifampicina + 100 mL SF 0,9% (Procurar concentração não maior que 6 mg/mL)

## **DOSE HABITUAL**

### **Rifamicina SV**

Geralmente a dose habitual de rifamicina SV para doenças sistêmicas é de 10 a 30 mg/kg/dia, por via IV, que pode ser dividida em tomadas de 8/8 ou 12/12 horas. A dose padrão para adultos é 250 a 500 gramas de 12/12 horas. Para a aplicação tópica em compressas, é utilizada uma ampola de rifamicina diluída em 50mL de água destilada.

### **Rifamicina M (Rifamida)**

Seu uso é recomendado de forma IM, sendo a dose preconizada de 10 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas. Em adultos, pode ser feito 150 mg a cada 8 ou 12 horas.

### **Rifampicina**

Nos regimes para TB (RIPE), a dose é de 10 mg/kg/dia para adultos e crianças, sendo a máxima de 600 mg, sendo essa comumente utilizada visto que os regimes de tratamento são padronizados.

Na Hanseníase, a dose é de 150 a 300 mg para menores de 5 anos, 300 a 450 mg para pacientes entre 6 e 14 anos e 600 mg para maiores de 15 anos. Essas doses são administradas, de forma mensal, como parte da poliquimioterapia, devendo ser, obrigatoriamente, supervisionadas por um profissional da área de saúde.

Para quimioprofilaxia, as doses seguem o padrão de 600 mg, sendo o regime de duas doses por dia, por dois dias, para *N. meningitidis* e uma dose por dia, por quatro dias, para *H. influenzae*.

Por fim, nas infecções por *S. aureus*, a dose varia de 300 a 600 mg, sendo de 300 mg, 3x/dia na endocardite de valva protética, 300 a 450 mg, 2x/dia, ou 600 mg, 1x/dia, para infecção de próteses ortopédicas e 600 mg, 1x/dia, para a osteomielite por *S. aureus* resistente.

### **Rifabutina**

Tem como principal indicação o tratamento do MAC em pacientes com HIV/AIDS, em que a dose é de 300 a 600 mg, 1x/dia, em adultos, em associação ao etambutol e à claritromicina. Pode também ser utilizada para profilaxia quando a contagem de CD4 está menor que 200. Nesse caso, a dose fica em 300 mg/dia até a recuperação imunológica do paciente.

Algumas fontes bibliográficas colocam a rifabutina como opção para o tratamento do *H. pylori* na dose de 300 mg/dia, em associação com a amoxicilina e pantoprazol.

### **Rifaximina**

Tem atividade exclusiva contra germes entéricos, portanto seu uso principal é no tratamento da diarreia do viajante, com dose de 400 mg, 2x/dia, tratamento da infecção recorrente pelo *C. difficile* com dose de 400 mg, 2x/dia, em associação a um regime prévio de vancomicina e na encefalopatia hepática, como foi evidenciado na pesquisa de Bass e cols., na dose de 550 mg 2x/dia.

### **AJUSTE RENAL**

Devido à excreção predominantemente biliar, as doses de rifamicina não necessitam de ajuste no paciente doente renal. A necessidade de ajuste da dose ocorre nos pacientes com doença hepática grave, em que a dose da rifamicina SV deve ser diminuída em 30 a 50%, e o uso de drogas potencialmente hepatotóxicas como a rifampicina, nos esquemas para tuberculose, deve ser ajustado com base no score de *Child-pugh* do paciente. Podem ser utilizados regimes alternativos com drogas menos tóxicas nesses casos. Não existe um *guideline* específico para o uso de rifamicinas no tratamento de pacientes hepatopatas, algo que é altamente necessário no contexto de saúde de países como o Brasil, em que doenças como a tuberculose, hepatite e cirrose ainda acontecem muitas vezes em concomitância.

## **15.7. TOXICIDADE**

As rifamicinas são potentes indutoras do citocromo P450, o que pode levar a interações com diversas drogas, como já foi exposto anteriormente. A ocorrência de toxicidade hepática grave geralmente está reservada para pacientes com alguma enfermidade prévia desse órgão ou em uso de substâncias hepatotóxicas como a isoniazida, que é frequentemente prescrita em conjunto com a rifampicina.

Reações alérgicas são raras, ocorrendo em, no máximo, 0,26% dos casos e estão associadas ao uso prévio ou intermitente. Reações de hipersensibilidade tipo 1 mediadas por IgE podem ocorrer, levando a angioedema, broncoespasmo, urticária e choque anafilático. O desfecho desses casos parece ser pior em pacientes HIV positivos.

Existem descrições de uma síndrome influenza-like decorrente do uso de rifampicina com febre, calafrios, fadiga, mialgia e cefaleia que se iniciam algumas horas após o uso e se resolvem, espontaneamente, em algumas horas. A prevalência desses sintomas aumenta de forma proporcional com a dose, principalmente se essa dose é administrada de forma semanal por, no mínimo, três meses, podendo afetar até 54% dos pacientes. A etiologia dessa síndrome parece ser devida a complexo IgG e IgM circulantes que ativam células produtoras de citocinas.

Insuficiência renal aguda ocorre na forma de necrose tubular aguda e está relacionada à aderência de anticorpos anti-rifampicina ao epitélio renal. A interrupção da medicação, geralmente, resolve o quadro nefrotóxico.

O trato gastrointestinal é afetado de forma semelhante a outros antimicrobianos que atuam nessa área, com a possibilidade de ocorrerem náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal.

Um efeito colateral não perigoso, mas que gera grande ansiedade nos pacientes, é a alteração na cor da urina, lágrimas, suor e outros fluidos corporais que adquirem uma coloração vermelho-alaranjada. Essa alteração não é nenhum indicativo de toxicidade, e a possibilidade do seu surgimento deve ser levantada com todo paciente que irá fazer uso de rifamicinas para evitar buscas desnecessárias ao serviço de saúde.

Por fim, a rifabutina tem um perfil de toxicidade diferenciado, pois está relacionada ao surgimento de uveíte, poliartralgia e leucopenia. Esses sintomas são relativamente comuns, com as uveítes, principalmente de câmara anterior, sendo presentes em até 8% de pacientes idosos incluídos em estudos, além de poliartralgia em 19%, e o efeito colateral mais comum, é a leucopenia, o que gerou necessidade de ajuste da dose de rifabutina em mais da metade dos pacientes acompanhados.

## 15.8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BACIEWICZ, A. M. et al. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. **Current Medical Research and Opinion**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.1-12, 30 nov. 2012.

BASS, N. M. et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 362, n. 12, p.1071-1081, 25 mar. 2010.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública**. Brasília: Ms, 2016. 58 p.

BRUNTON, L. L. (Org.); CHABNER, B. A. (Org.); KNOLLMANN, B. C. (Org.). **As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed / McGraw Hill, 2012.

BURMAN, W. J.; GALLICANO, K.; PELOQUIN, C. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Rifamycin Antibacterials. **Clinical Pharmacokinetics**, [s.l.], v. 40, n. 5, p.327-341, 2001.

BVARTSIMOVITCH, I. et al. Allosteric Modulation of the RNA Polymerase Catalytic Reaction Is an Essential Component of Transcription Control by Rifamycins. **Cell**, v. 122, n. 3, p.351-363, 2005.

CAMPBELL, E. A. et al. Structural Mechanism for Rifampicin Inhibition of Bacterial RNA Polymerase. **Cell**, [s.l.], v. 104, n. 6, p.901-912, mar. 2001.



CONDE, M. B. et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 35, n. 10, p.1018-1048, out. 2009.

DHIMAN, R. K. et al. A Guide to the Management of Tuberculosis in Patients with Chronic Liver Disease. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, [s.l.], v. 2, n. 3, p.260-270, set. 2012.

FAUCI, A. S. (Edit.) et al. **Harrison's principles of internal medicine**. 19th. ed. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2015.

FEKLISTOV, A. et al. Rifamycins do not function by allosteric modulation of binding of Mg<sup>2+</sup> to the RNA polymerase active center. **Proceedings of The National Academy of Sciences**, [s.l.], v. 105, n. 39, p.14820-14825, 11 set. 2008. Proceedings of the National Academy of Sciences.

FLOSS, H. G.; YU, T. Rifamycin Mode of Action, Resistance, and Biosynthesis. **Chemical Reviews**, [s.l.], v. 105, n. 2, p.621-632, fev. 2005. American Chemical Society (ACS).

GILBERT, D. N. et al. **The Sanford guide to antimicrobial therapy**. 45th. ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy Inc, 2015.

GOLDSTEIN, B. P. Resistance to rifampicin: a review. **The Journal Of Antibiotics**, [s.l.], v. 67, n. 9, p.625-630, 13 ago. 2014.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

RIFAMPICINA: **Rifampicina Sódica**. Paris: sanofi aventis, 2009. Bula de remédio.

RIFONAT: **Rifamicina SV Sódica**. Kiev: Yuria-Pharm Ltd, 2012. Bula de remédio.

SENSI, P. History of the Development of Rifampin. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 5, n. 3, p.402-406, 1 jul. 1983.

TAKANO, T. et al. Prosthetic valve endocarditis caused by *Staphylococcus capitis*: report of 4 cases. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.131-136, 7 out. 2011.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

# 16 METRONIDAZOL E OUTROS 5-NITROIMIDAZÓIS

Sérgio Filizola Queiroz, Beatriz Soares Mota, Rebeca Barroso Cipriano de Oliveira,  
Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## CASO CLÍNICO:

Paciente de 28 anos, sexo feminino, parda, natural e procedente de Fortaleza, chega ao consultório ginecológico, queixando-se de um corrimento vaginal fluido, homogêneo, branco-acinzentado, em pequena quantidade e não aderente. Relata, também, um odor bastante desagradável que lembra o cheiro de peixe podre, que se intensifica com a menstruação e com o coito.

A paciente informa que tem parceiro sexual fixo e fuma desde os 18 anos uma carga tabágica aproximada de dois maços-anos.

O teste de Whiff foi positivo, e o exame microscópico revelou escassez de leucócitos e presença células guia.

**HD:Vaginose bacteriana**

## 16. METRONIDAZOL

### 16.1. INTRODUÇÃO

O metronidazol constitui o primeiro representante dos 5-nitroimidazóis e também o mais importante. Esse medicamento, de grande uso contra bactérias anaeróbias e alguns protozoários, foi introduzido na prática clínica em 1959. Logo de início, seu uso oral foi um relevante avanço na terapêutica da tricomoníase, que, até o momento, era tratada com drogas de uso vaginal e de resultados conflitantes e de difícil erradicação no homem. Pouco tempo depois, descobriu-se que tinha uma potente ação contra os trofozoítos amebianos, servindo nas infecções intestinais e extra intestinais. No ano de 1962, foi identificada sua atividade contra bactérias anaeróbias. Isso foi possível graças a Shinn, que percebeu que indivíduos com estomatite de Vicent, ao usarem o fármaco para tratar tricomoníase, ficavam bons das duas enfermidades.

Uma característica importante desse medicamento diz respeito ao seu elevado poder antimicrobiano contra muitos cocos anaeróbios gram-negativos e positivos, bacilos gram-negativos e gram-positivos formadores de esporos, apresentando atividade contra *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* e *Veillonella*. Também tem ação contra as espécies *Campylobacter fetus*, *Helicobacter pylori* e *Gardnerella vaginalis*. Além disso, seu espectro de atuação contempla protozoários anaeróbios, tais como *Balantidium coli*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* e *Trichomonas vaginalis*.

Pacientes com doença de Crohn ou dracunculose podem ser beneficiados com as propriedades do metronidazol contra os anaeróbios intestinais. Nesta última doença, o medicamento facilita a extração do verme-da-guiné adulto, mesmo sem ter qualquer efeito direto sobre o parasita.

## 16.2. QUÍMICA

O metronidazol tem como base da estrutura o anel imidazólico. O imidazol é um alcaloide, aromático, heterocíclico de caráter anfótero. O grupo imidazol serve como base para a histidina, a histamina, os antifúngicos azóis e triazóis. No caso do metronidazol, encontra-se ligado ao anel imidazólico: etanol, metil e nitro.

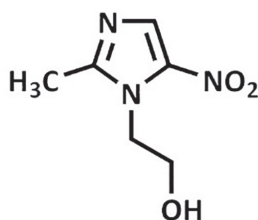


Figura 1. Estrutura do Metronidazol.

## 16.3. MECANISMO DE AÇÃO

O metronidazol é um pró-fármaco com atividade protozoaricida e bactericida contra todos os cocos anaeróbios, bacilos gram-negativos anaeróbios e os gram-positivos formadores de esporos. Os bacilos positivos que não formam esporos são geralmente resistentes, bem como as bactérias aeróbias e as facultativas. Sua atuação exige uma ativação redutiva do grupo nitro nos organismos anaeróbios, que, diferentemente dos que usam oxigênio, os anaeróbios têm seu transporte de elétrons dependente de ferredoxinas, que são proteínas pequenas que contêm complexo Fe-S e são portadoras de um potencial redox fortemente negativo, permitindo doação de elétrons ao metronidazol. Um elétron já é o suficiente para originar um nitrorradical aniônico extremamente reativo, sendo capaz de matar mediante a ação sobre o DNA e, possivelmente, outras biomoléculas. Vale ressaltar que, quando o metabólito ativo perde seu elétron, há formação do composto original, portanto o metronidazol sofre uma regeneração catalítica. O oxigênio, ao competir com o metronidazol pelos elétrons oriundos do metabolismo energético, reduz, significativamente, sua citotoxicidade. Dessa forma, além de favorecer a formação do fármaco ativado, também atenua sua ativação redutiva. A fermentação de piruvato e outros cetoácidos representam uma importante fonte de energia usada pelos organismo susceptíveis. A descarboxilação do piruvato, catalisada piruvato:ferredoxina oxidoreductase, gera elétrons que reduzem a ferredoxinas e estas doam seus elétrons de modo catalítico aos aceptores biológicos ou ao metronidazol.

## 16.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

É raro entre as bactérias anaeróbias o surgimento de resistência. Alterações na permeabilidade à droga ou ao metabolismo, com redução da nitrorredução, constituem um fenômeno presente em algumas cepas resistentes de *Trichomonas vaginalis* e de *Bacteroides fragilis*. Essa resistência deve-se à família dos genes de resistência ao nitroimidazol que são codificados tanto por episômos, quanto por cromossomos. É importante saber

que pode ocorrer uma falha terapêutica na vaginite por *Trichomonas* devido à absorção do fármaco por organismo aeróbios presentes na flora vaginal, por exemplo, *E. coli*, *Enterococcus*, *Proteus* e outros. Cepas resistentes de *Trichomonas* podem ter baixa atividade de remoção de oxigênio, menor ativação do metronidazol e menor atividade da enzima piruvato: ferredoxina oxidorreductase e baixas quantidades de ferredoxinas, exigindo, então, um tratamento mais demorado e com maiores doses.

## 16.5. FARMACOCINÉTICA

O metronidazol tem ampla distribuição pelos líquidos e tecidos orgânicos, alcançando concentrações terapêuticas no líquido cefalorraquidiano, pus, abscesso, saliva, secreção vaginal, líquido seminal, leite materno e suco gástrico, mas não penetra bem o tecido placentário. Tem absorção por via retal, intravaginal, tópica oral e intravenosa, sendo a biodisponibilidade por via oral entre 90-95%, não sofrendo influência da ingestão de alimentos, e atingindo concentrações plasmáticas de 8-13 µg/mL em até 4h, após uma dose de 500mg. A absorção por via retal, por meio de supositórios, conta com uma biodisponibilidade que varia de 60 a 70%. Tem meia-vida de 7-10h e ligação a proteínas inferior a 20%. Após administração oral na dose de 250mg, o fármaco atinge níveis séricos que abrangem um intervalo de 4-6 µg/mL.

A depuração sistêmica é dependente da dose. Uma quantidade superior a 75% é eliminada na urina após administração oral, com aproximadamente 10%, sendo recuperada de forma inalterada. Sofre metabolização predominantemente hepática, resultando em alguns metabólitos, sendo o principal hidroxiderivado (hidroxi-metronidazol) com meia-vida em torno de 12 horas e que apresenta a maior parte da atividade antimicrobiana do metronidazol.

Em pacientes com insuficiência renal, não há necessidade de ajuste de dose, visto que os metabólitos são eliminados por via biliar. O processo de hemodiálise remove 50% do medicamento, logo se recomenda uma dose suplementar igual à metade da dose habitual, ou seja, ou dose total 1,5 vezes maior. Já o mecanismo de diálise peritoneal pouco altera as concentrações sanguíneas. Em pacientes portadores de insuficiência hepática, a droga pode-se acumular e atingir níveis potencialmente tóxicos com risco de neurotoxicidade, sendo interessante monitorar os níveis séricos. Caso isso não seja possível, indica-se que dobre o intervalo entre as doses.

## 16.6. USO CLÍNICO

O metronidazol, por ser uma potente droga contra anaeróbios, é utilizado contra eles em diversas situações clínicas.

A colite pseudomembranosa é uma enfermidade causada pela proliferação do *Clostridium difficile*, uma bactéria pertencente à flora intestinal normal, em resposta ao uso de alguns antibióticos, promovendo um quadro de diarreia aquosa profusa e dor abdominal. O metronidazol tem preferência em relação à vancomicina para o tratamento dessa doença. A terapêutica é realizada utilizando o medicamento por via oral na dose de 250 mg a cada 6 horas, por 10 dias.

A amebíase é causada pela *Entamoeba histolytica* que tem a forma de cisto tetranucleado e de trofozoíto mononucleado. Os cistos são adquiridos na ingestão de água conta-

minada e eclodem no intestino, originando os trofozoítos que vão para o cólon, podendo perfurá-lo e chegar a outros locais do organismo. Na colite e disenteria amebiana, pode-se lançar mão do metronidazol 750 mg, três vezes ao dia, por 5-10 dias, associado a um amebicida luminal como o furato de diloxanida, etofamida, teclozan, iodoquinol e paromomicina. Essa associação faz-se necessária visto que o metronidazol é rapidamente absorvido, não chegando, portanto, a quantidades apreciáveis no intestino grosso. A posologia do metronidazol para a forma extraintestinal é a mesma da intestinal. Em crianças, emprega-se dose de 50 mg/kg/dia, divididas em três tomadas, durante 10 dias. Quando o metronidazol falhar em tratar os abscessos hepáticos ocasionados por esse protozoário, pode-se fazer drenagem e adicionar cloroquina a uma nova série de metronidazol.

Esse fármaco é muito utilizado em casos de peritonite e pelveperitonite decorrentes de perfuração intestinal, apendicite supurada, aborto séptico, mionecrose, fasciites necrotizantes, abscessos abdominais, subfrênicos, hepáticos e cerebrais, porém pouco efetivo para os abscessos pulmonares. A via oral é a preferida para esses casos, e a administração, independente da via, é inicialmente de 15 mg/kg seguido de 7,5 mg/kg a cada 6 ou 8h. Por via intravenosa, a dose deve ser diluída em 100 mL de uma solução salina ou glicosada neutralizada com bicarbonato de sódio (1 mEq para cada 100 mg) aplicada por 1h. Há diferentes preparações comerciais dessa droga, uma delas contém 1,5 g em 300 mL e tem uma outra de 500 mg em um volume de 100 mL. A primeira forma é adequada em dose única diária para o tratamento por infecções em adultos resultantes de bactérias intestinais anaeróbias.

*Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa flagelada muito associada às úlceras pépticas. Portanto, sua erradicação faz parte da terapêuticas das úlceras gastroduodenais. Existem vários esquemas terapêuticos. Em regiões de alta resistência ao metronidazol, pode-se fazer:

1. **omeprazol + amoxicilina + claritromicina**
2. **omeprazol + amoxicilina + bismuto**

Se não houver resistência, pode-se usar a combinação: **omeprazol + metronidazol + amoxicilina**.

Em casos de falha terapêutica, pode-se empregar um inibidor de bomba de prótons associado com dois ou três dos seguintes medicamentos: bismuto, tetraciclina, claritromicina, tinidazol, metronidazol, amoxicilina e furazolidona.

Nesses esquemas, o metronidazol é utilizado na dose de 250 mg, 4 vezes ao dia, ou 500 mg duas vezes ao dia por 7-14 dias.

**Tetraciclina** 500 mg, 4 vezes ao dia

**Doxiciclina** 100 mg, 2 vezes ao dia

**Amoxicilina** 1 g, 2 vezes ao dia

**Furazolidona** 200 mg, 3 vezes ao dia

**Bismuto** 2 comprimidos 4 vezes ao dia e ao deitar

**Claritromicina** 500 mg, 2 vezes ao dia

**Omeprazol** 20 mg, 2 vezes ao dia e antes de se deitar

*Giardia lamblia* é um protozoário que se prende ao epitélio do intestino delgado e contém a forma de cisto de um trofozoíto flagelado. A maioria dos casos é assintomática.

Nos quadros sintomáticos, há diarreia e dor abdominal em cólica. Quando há muitos trofozoítos, estes podem formar uma espécie de tapete no duodeno, prejudicando a absorção de várias substâncias. Para o tratamento de indivíduos adultos, utiliza-se metronidazol 250 mg, 3 vezes ao dia, por 5 dias. Já para as crianças, a dose é de 15 mg/kg/dia, dividida em 3 tomadas, por 5-7 dias.

*Trichomonas vaginalis* é um protozoário flagelado anaeróbio facultativo responsável por 20% dos casos de corrimento vaginal. Os homens são geralmente assintomáticos, porém alguns podem ter um quadro de uretrite não gonocócica. As mulheres podem também ser assintomáticas ou apresentar um quadro de corrimento amarelo-esverdeado, bolhoso, de odor desagradável, aumento do pH vaginal, e, na colposcopia, observa-se o “colo em morango” ou “colo em framboesa”. No tratamento, pode-se utilizar metronidazol 2 g, em dose única, ou metronidazol em gel intravaginal (principalmente para grávidas e nutrizes) duas vezes ao dia, por cinco dias. Sempre terá que tratar o parceiro sexual.

Vaginose bacteriana é a principal causa de corrimento vaginal e resulta do desequilíbrio da flora dessa região com redução dos lactobacilos e aumento de anaeróbios estritos e facultativos. A população de *Gardnerella* aumenta entre duas a três vezes. Essas alterações resultam em liberação de aminas voláteis que conferem odor de peixe podre, corrimento fluido, homogêneo, branco-acinzentado, não aderente, em pequena quantidade e pode formar microbolhas. O tratamento consiste em metronidazol 2 g, dose única.

## 16.7. TOXICIDADE

O metronidazol é, geralmente, bem tolerado, sendo rara a necessidade de descontinuar o tratamento devido ao surgimento de efeitos colaterais. Alguns indivíduos podem referir náusea, anorexia, dor abdominal, diarreia, xerostomia, cefaleia e sensação de gosto metálico. Doses elevadas por tempo prolongado podem gerar um quadro de neurotoxicidade, levando ao aparecimento de tontura, vertigem, encefalopatia, convulsão, ataxia e parestesia. No aparecimento de neuropatia, deve-se suspender a droga, bem como no surgimento de urticárias, prurido e rubor. O metronidazol está raramente associado à Síndrome de Steven-Johnson.

Pacientes com doença ativa do sistema nervoso central devem receber uma atenção especial ao fazerem uso desse medicamento. A droga aumenta a probabilidade de neurotoxicidade em uso concomitante com lítio.

Alguns pacientes podem apresentar urina vermelho-escura. O fármaco potencializa a ação anticoagulante da varfarina. Drogas que inibem o metabolismo microssômico hepático, como a cimetidina, elevam os níveis de metronidazol, o mesmo fato ocorre na doença hepática grave. Não há relatos sobre efeitos teratogênicos em humanos, entretanto não é aconselhado no primeiro trimestre da gestação. Por sofrer eliminação no leite materno, é contraindicado na nutriz.

A ingestão de bebida alcoólica, durante o tratamento com metronidazol, pode provocar o efeito *dissulfiram-like*, que leva a um quadro de vômitos intensos, cefaleia, confusão mental, estado psicótico e até morte.

## 16.8. OUTROS NITROIMIDAZÓIS

### 16.8.1. TINIDAZOL

O tinidazol, introduzido no mercado em 1969, é um representante dos 5-nitroimidazóis com ação contra protozoários e bactérias anaeróbias. Apresenta biodisponibilidade oral de 90%, e sua meia-vida gira em torno de 9 a 14 horas. Tem rápida absorção por via oral e boa distribuição por líquidos e tecidos orgânicos. Tem farmacocinética e mecanismo de ação iguais ao metronidazol.

Existe correspondência entre os níveis séricos obtidos com a administração de 1,6 g de tinidazol por via oral com 2 g de tinidazol por via intravenosa. O fármaco é capaz de penetrar a barreira placentária e é secretado no leite materno. Alguns experimentos com animais relataram efeitos teratogênicos. Embora esses efeitos não tenham sido relatados em humanos, a droga não é aconselhada no primeiro trimestre de gestação. É eliminada na urina predominantemente sob a forma de metabólitos. Nos casos de insuficiência renal, não há necessidade do ajuste de dose, já, na doença hepática, pode ter seus níveis elevados.

Constitui uma medida eficiente para tricomoníase urogenital a associação de creme vaginal com comprimidos vaginais, duas vezes ao dia, por sete dias. Para a tricomoníase, também existe o tratamento por via oral, que é o mesmo esquema para a giardíase, 150 mg, duas vezes ao dia, durante cinco dias. No caso de pacientes menores de 12 anos, recomenda-se metade da dose. Outra estratégia terapêutica consiste na administração de 2 g dose única para adultos, e de 50 mg/kg em crianças.

Para os casos de amebíase intestinal, o esquema mais empregado é o de 2 g por dia, podendo ser em uma única dose ou fracionado em duas vezes ao dia, por 2-3 dias. No caso de amebíase extraintestinal, o tratamento varia de cinco a 10 dias. Em crianças, a dose é de 50 mg/kg/dia.

O fármaco tem tido bons resultados nos casos de infecção bacteriana anaeróbia ginecológica e intra-abdominal, sob a forma intravenosa, na dose 400-800 mg, a cada 12 horas, em adultos. Também pode ser utilizado a via oral, na dose 2 g.

Seu uso deve ser evitado no primeiro trimestre de gestação, na amamentação e junto com bebidas alcoólicas (efeito *dissulfiram-like*).

### 16.8.2. SECNIDAZOL

Secnidazol é outro representante dos 5-nitroimidazóis com atuação contra protozoários intestinais e bactérias anaeróbias. Apresenta biodisponibilidade oral próxima a 100%. Sua meia-vida de 17h permite manter concentrações séricas terapêuticas por 48h. Tem ligação proteica inferior a 10%. Tem eliminação urinária sob a forma predominante de metabólitos. Sofre metabolização hepática.

A droga é útil no tratamento da giardíase, amebíase, tricomoníase urogenital e vaginite inespecífica por *Gardnerella vaginalis*, em dose única para adultos ou 30mg/kg para crianças, preferencialmente junto com as refeições.

O medicamento, no geral, é bem tolerado, mas pode causar alguns efeitos indesejados, como náusea, vômito, tontura, diarreia, cefaleia e anorexia. Da mesma forma que o metroni-

dazol, interage com o álcool, causando efeito do tipo dissulfiram. Também deve-se ficar atento à sua capacidade de alterar os níveis dos anticoagulantes orais, pois ocorre um aumento do efeito anticoagulante e do risco hemorrágico por diminuição do metabolismo hepático. Recomenda-se controle frequente da taxa de protrombina e adaptação posológica dos anticoagulantes orais durante o tratamento com **Secnidazol** e até 8 dias após o seu término. Não é aconselhado durante o primeiro trimestre de gestação, nem no período de amamentação.

### 16.8.3. NIMORAZOL

Nimorazol, também chamado de nitrimidazina, é um derivado 5-nitroimidazólico que apresenta as mesmas características antimicrobianas do metronidazol. Tem absorção por via oral e eliminação urinária com a forma ativa correspondendo a 30%.

É usado no tratamento da balantídiase, giardíase e tricomoníase, na dosagem de 250 mg, duas vezes ao dia, por um período de cinco dias. A dose deve ser reduzida pela metade quando o paciente for menor de 10 anos. É recomendada a administração junto ao café da manhã e jantar. Para tratar amebíase intestinal e extraintestinal, deve-se dobrar a dose e tratar por 10 dias.

Normalmente, é bem tolerado, mas pode haver queixas de náusea, cefaleia, dor abdominal e coloração avermelhada da urina. Não está estabelecida sua segurança na gravidez.

O nimorazol potencializa a ação de anticoagulantes (cumarina ou varfarina). Essa interação possível deve ser considerada quando da administração de nimorazol a pacientes sob terapia anticoagulante. Fármacos que ativam ou diminuem a atividade do sistema enzimático microsomal hepático interferem no nível plasmático de nimorazol. Sob tratamento com nimorazol e, pelo menos, um dia após o término desse, bebidas alcoólicas ou qualquer preparação, contendo álcool não devem ser consumidas. Náusea, vômitos, cefaleia, além de outros sinais, podem ocorrer. Nimorazol não deve ser associado ao dissulfiram.

## 16.9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELLA, Z. J. et al. **Tratado de uroginecologia e disfunções do assoalho pélvico**. Barueri: Manole, 2015.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BEREK, J. S. **Berek& Novak: tratado de ginecologia**. 15th. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

BETTS, R. F.; GUMUSTOP, B.; REESE, R. E. **Manual de antibióticos**. 3. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002.

BRITO, L. G.O. (Edit.); FERRIANI, R. A. (Edit.); VIEIRA, C. S. (Edit.). **Rotinas em ginecologia**. São Paulo: Atheneu, 2015.

BRUTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.. **Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.



- BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th. ed. Australia: Pearson, 2014.
- CIMERMAN, B.; CIMERMAN, S. **Condutas em infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2004.
- DECHERNEY, A. H. et al. **Current - Ginecologia e obstetrícia: diagnóstico e tratamento**. 11th. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- DIAMENT, D. (Edit.) et al. **Veronesi: tratado de infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009
- DI RENZO, G. C.; FONSECA, E.; GERLI, S. **Manual prático de ginecologia e obstetrícia: para clínica e emergência ontheroad**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- FAUCI, A. S. (Org.) et al. **Medicina interna de Harrison**. 18. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill; Artmed, 2013.
- FLOWER, R. J. et al. **Rang e Dale, farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.
- HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: WoltersKluwer, 2013.
- KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- PEDROSO, E. R. P.; ROCHA, M. O. C. (Edit.). **Fundamentos em infectologia**. Rio de Janeiro: Rubio, 2009.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
- STEVENS, V. W. et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With Clostridium difficile Infection. **JAMA Internal Medicine**, 2017.
- TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

# 17 LINCOSAMIDAS

Luan Abdoral França Sousa, José Ivamberg Nobre de Sena Filho  
Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

## CASO CLÍNICO:

Paciente 5 anos, sexo feminino, branca, natural de Fortaleza-CE, procedente Maranguape-CE. Pai relata que, há cerca de 8 dias, criança se queixou de dor em MIE sem comprometer deambulação. Há 6 dias, observou edema no tornozelo esquerdo associado à dor e ao rubor local. Procurou a UPA, onde o pai comentou a respeito de lesão no hálux do membro acometido, o que não foi valorizado. Por suspeita de lesão ortopédica, foi transferida para o HIAS. Foi realizada tomografia de terço inferior do MMII esquerdo e posicionada tala-gesso, pois a ortopedia apoiou a hipótese diagnóstica da pediatria do HIAS. Permaneceu com o membro imobilizado por três dias, retornando após esse período com febre não aferida e piora da dor. Ao remover a tala-gesso, notou-se edema importante do membro, associado à hiperemia e às lesões bolhosas disseminadas. Após avaliação, foi cogitada estafilococcia, sendo iniciado tratamento com clindamicina e oxacilina e solicitada hemocultura.

**HD: Erisipela por *Staphylococcus aureus***

## 17.1. INTRODUÇÃO

A lincomicina foi isolada em 1962, a partir do *Streptomyces lincolmensis*. Posteriormente, modificações químicas produziram a clindamicina. Essas moléculas são caracterizadas pela estrutura comum aos aminoácidos ligados a um açúcar amino. Somente a clindamicina, disponível na forma oral e intravenosa, costuma ser utilizada.

O **cloridrato de clindamicina** age inibindo a síntese proteica bacteriana, atua como um agente bacteriostático, penetra no meio intracelular, inibindo a síntese de proteínas, e tem bom custo-benefício. A clindamicina também facilita a digestão de bactérias pelos glóbulos brancos ao tornar bactérias mais vulneráveis à opsonização e à fagocitose.

## 17.2. QUÍMICA

A clindamicina (Figura 1) é um antibiótico semissintético produzido pela substituição de (R) grupo hidroxilo em 7 de cloro na posição 7 (S) do composto de origem lincosamida e derivada de lincomicina por substituição de um átomo de cloro por um grupo hidroxilo (OH).

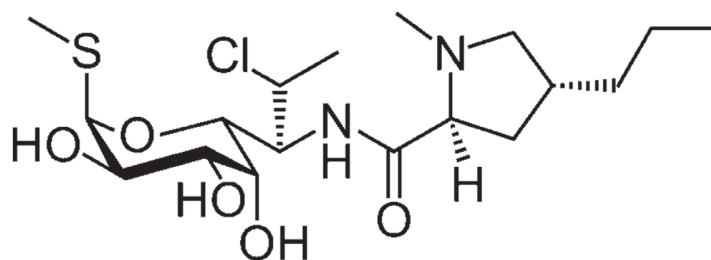


Figura 1. Estrutura da Clindamicina.

### 17.3. MECANISMO DE AÇÃO

A clindamicina inibe a síntese proteica nos ribossomos, impedindo a formação dos complexos de iniciação, e nas reações de translocações amino-Acil, sendo, portanto, bacteriostática. Dessa forma, altera a superfície bacteriana, facilitando a opsonização, a fagocitose e a destruição intracelular dos microrganismos. A seguir, segue o sítio de ligação da clindamicina na subunidade 50s do ribossomo bacteriano idêntico ao da eritromicina.

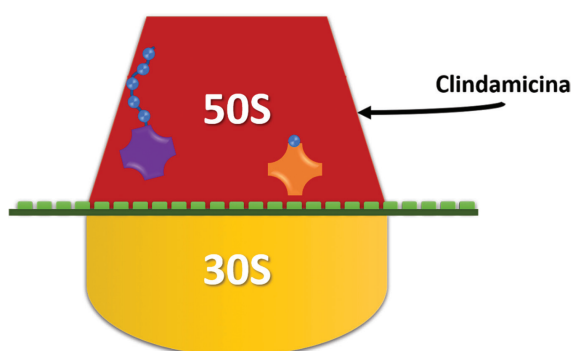


Figura 2. Sítio de ligação no ribossomo 50s.

Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

### 17.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência à clindamicina geralmente confere relutância cruzada com os macrolídeos, deve-se: (1) mutação do sítio ribossomal, (2) modificação da metilase expressa em nível constitucional, (3) inativação da clindamicina. A maioria das bactérias gram-negativas é, intrinsecamente, resistente à clindamicina, porque suas membranas externas resistem à penetração dessa droga.

### 17.5. FARMACOCINÉTICA

A clindamicina pode ser administrada via intravenosa e via oral.

A absorção de uma dose oral é quase completa (90%), e a administração concomitante de alimentos não modifica, de forma considerável, as concentrações séricas. Os níveis séricos são uniformes e previsíveis de pessoa para pessoa e entre as doses.

O fármaco apresenta ligação proteica de aproximadamente 90%. A clindamicina penetra bem na maioria dos tecidos, sendo cérebro e líquido cefalorraquidiano importantes exceções. A meia-vida biológica média é de 2,4 horas. Aproximadamente 10% do

ativo são excretados, 3,6% pelas fezes, e o restante é excretado na forma de metabólitos inativos.

Ela penetra bem em abscessos e é, ativamente, captada e concentrada por células fagocíticas. A clindamicina é metabolizada pelo fígado; o fármaco ativo e os metabólitos ativos são excretados pela bile e pela urina. A meia-vida tem, aproximadamente, 2,5 horas nos indivíduos normais, aumentando para 6 horas em pacientes em anúria. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

## 17.6. USO CLÍNICO

A utilidade de clindamicina está na sua atividade contra bactérias gram-positivas aeróbias e bactérias anaeróbias.

A clindamicina está indicada para tratamento das infecções cutâneas e de tecidos moles provocadas por estafilococos e estreptococos. Com frequência, é ativa contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, adquirido na comunidade, causa cada vez mais comum de infecções na pele e nos tecidos moles. A clindamicina é indicada, também, para o tratamento de infecções anaeróbias causadas *Bacteroides sp.* e por outros anaeróbios que, com frequência, participam de infecções mistas. No tratamento de tonsilites, a clindamicina (150 mg, por via oral, a cada 6 horas, por 10 dias) é mais eficaz que a penicilina V e que a eritromicina. No tratamento de infecção de partes moles, a combinação intravenosa de clindamicina (5 mg/kg a cada 6 horas) e gentamicina (1,5 mg/kg, a cada 8 horas) mostrou-se tão eficaz quanto à cefotaxima (20 mg/kg, a cada 6 horas). A clindamicina associada com aminoglicosídeo ou com cefalosporina é usada para tratar as lesões penetrantes do abdome e do intestino, infecções genitais femininas ( por exemplo: abortos sépticos, abscessos pélvicos ou doença inflamatória pélvica) e abscessos pulmonares.

Em caso de alergia às penicilinas, a clindamicina vem tomando espaço da eritromicina para profilaxia da endocardite em pacientes com cardiopatia valvar que se submetem a determinados procedimentos odontológicos. A clindamicina associado à primaquina constitui uma alternativa efetiva para o sulfametoxazol-trimetoprima no tratamento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e de toxoplasmose cerebral em paciente com AIDS.

### DOSE HABITUAL

As doses orais de clindamicina, 0,15 a 0,3 g a cada 8 horas (10 a 20 mg/kg/dia para crianças), proporcionam níveis séricos de 2 a 3 mcg/mL. Quando administrada por via intravenosa, 600 mg de clindamicina a cada 8 horas propiciam níveis séricos de 5 a 15 mcg/mL.

### AJUSTE RENAL

Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal e hepática

## 17.7. TOXICIDADE

Reações de hipersensibilidade graves, incluindo reações cutâneas graves, como reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e pustulose exantemática aguda generalizada (PEAG) têm sido relatadas em pacientes que recebem terapia com clindamicina. Se ocorrer hipersensibilidade ou reação cutânea grave, a clindamicina deve ser descontinuada, e uma terapia apropriada deve ser iniciada.

Colite pseudomembranosa foi relatada em associação a quase todos os agentes antibacterianos, inclusive clindamicina, e pode variar, em gravidade, de leve até risco de morte. Portanto, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos.

Não é necessária a redução da dose em pacientes com doença renal e hepática. Entretanto, determinações periódicas de enzimas hepáticas devem ser realizadas durante o tratamento com cloridrato de clindamicina de pacientes com doença hepática grave.

O cloridrato de clindamicina é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. A administração sistêmica de clindamicina durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez não tem sido associada a um aumento da frequência de anomalias congênitas.

## 17.8. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foi demonstrado antagonismo *in vitro* entre a clindamicina e a eritromicina.

Estudos demonstraram que a clindamicina apresenta propriedades de bloqueio neuromuscular que podem intensificar a ação de outros fármacos com atividade semelhante. Portanto, o cloridrato de clindamicina deve ser usado com cautela em pacientes sob terapia com tais agentes.

## 17.9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMATO NETO, V.; SOUZA-DIAS, C. R. Tratamento da retinocoroidite toxoplasmótica com o cloridrato de clindamicina. **Rev. Inst. Med. trop.** S. Paulo, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 110-112, Apr. 1984.

AMORIM, D. M. R. et al. “Resistência induzível à clindamicina entre isolados clínicos de **Staphylococcus aureus**.” *Mundo Saúde* v. 33, n. 4, p. 401-405, 2009.

BELLA, Z. J. et al. **Tratado de uroginecologia e disfunções do assoalho pélvico**. Barueri: Manole, 2015.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BRAGA, M. A. et al. **Emergências médicas**. Rio de Janeiro: Medbook, 2014.

BRITO, L. G. O. (Edit.); FERRIANI, R. A. (Edit.); VIEIRA, C. S. (Edit.). **Rotinas em ginecologia**. São Paulo: Atheneu, 2015.

BRUTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R. **Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7<sup>th</sup>. ed. Australia: Pearson, 2014.

Centers for Disease CONTROL (CDC). “**GUIDELINES FOR PROPHYLAXIS AGAINST PNEUMOCYSTIS CARINII pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus**.” *MMWR supplements*, 1989.

CONSOLIM-COLOMBO, F. M. (Edit.) et al. **Tratado de cardiologia SOCESP**. 3. ed. Barueri: Manole, 2015.

DANI, R. **Gastroenterologia essencial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

DIAMENT, D. (Edit.) et al. **Veronesi: tratado de infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

DI RENZO, G. C.; FONSECA, E.; GERLI, S. **Manual prático de ginecologia e obstetrícia: para clínica e emergência**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

EDELSTEIN P.H. Pneumococcal resistance to macrolides, lincosamides, ketolides, and streptogramin B agents: molecular mechanisms and resistance phenotypes. **Clin Infect Dis**. V. 15, p. 38, 2004.

GILCHREST, B. A. et al. **Tratado de dermatologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2011.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis o drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

LONGO, Dan L. (Org.)et al. **Medicina interna de Harrison**. 18. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill; Artmed, 2013. 1954 p. ISBN 978-85-8055-120-4. Português.

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A, **Cloridrato de clindamicina**. ANVISA. 2016. Disponível em <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12663782016&pIdAnexo=3108963](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12663782016&pIdAnexo=3108963)>.Acess em: 05 de junho de 2017.

# 18 MACROLÍDEOS E CETOLÍDEOS

Antônio José da Silva Neto, Pedro Victor Aguiar Almeida de Souza, Clarisse Barreira Teófilo, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## CASO CLÍNICO:

Paciente do sexo masculino, 9 anos, branco, natural e procedente de Fortaleza, procurou atendimento médico por história de febre, dor de garganta, congestão nasal e episódios de tosse acompanhada de pequena quantidade de secreção há 14 dias. Já havia realizado tratamento prévio com ampicilina 250 mg, VO, 6/6 horas, sem obter resultado satisfatório. Ao exame físico, paciente apresentava-se com temperatura de 38,6 °C, hiperemia de orofaringe e estertores em bases pulmonares bilateralmente. Ao hemograma, verificou-se discreta leucocitose; Rx de tórax revelou infiltrado multilobular bilateralmente; PPD e pesquisa de BAAR negativos.

**HD: *Pneumonia por Mycoplasma pneumoniae*, sem descartar etiologia por *Legionella pneumophila* ou *Chlamydothyla pneumoniae*.**

## 18.1. MACROLÍDEOS

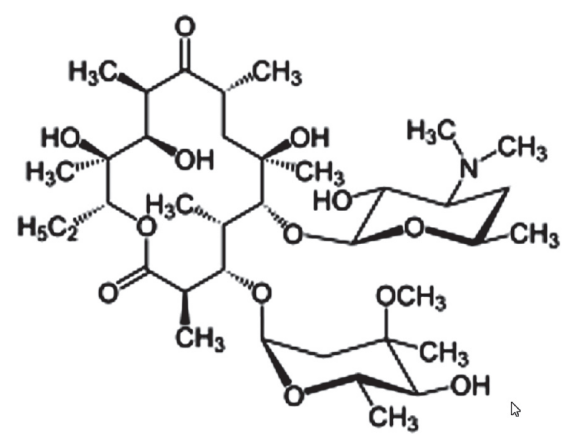
### 18.1.1. INTRODUÇÃO

Os antibióticos pertencentes a classes dos macrolídeos constituem um grupo de agente muito usado ambulatorialmente por sua ampla eficácia no tratamento de infecções respiratórias; eles possuem certa atividade contra agentes gram-positivos, gram-negativos, atípicos, micobactérias e algumas espiroquetas. Entretanto, como não são fármacos de primeira linha para a maioria desses germes, tal fato restringe seu uso a infecções específicas. Todos os fármacos dessa classe possuem um anel lactona macrocíclico ligado a desoxiaçúcares em sua estrutura, sendo esta a estrutura básica dessa família de antibióticos.

O protótipo dessa classe é a **eritromicina**, descoberto, primariamente, com metabólito de cepas do fungo *Streptomyces erythreus*. Os demais representantes, **claritomicina** e **azitromicina**, são derivados sintéticos da eritromicina, possuindo algumas diferenças quanto às suas características em relação ao fármaco original, fato que lhes confere melhor atividade.

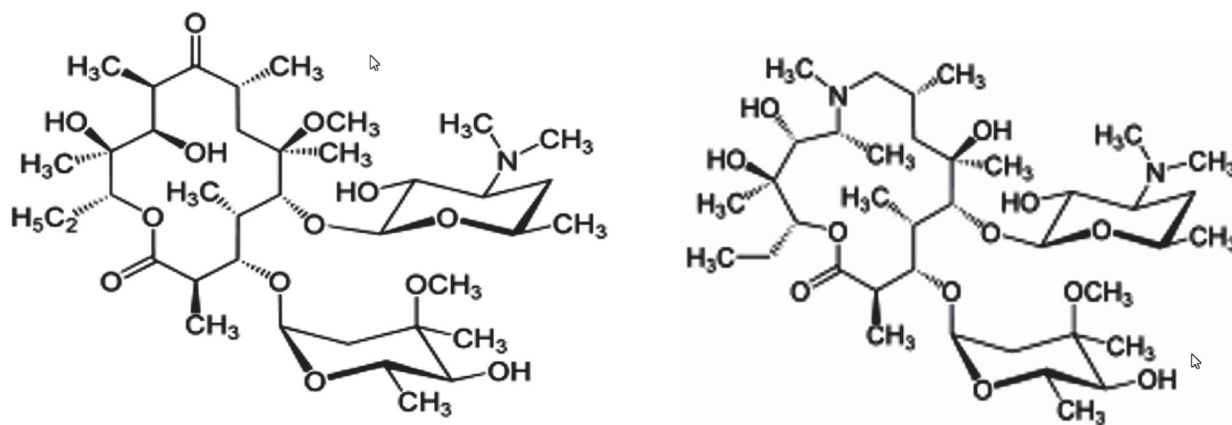
### 18.1.2. QUÍMICA

A estrutura básica dos macrolídeos é representada pela fórmula química de eritromicina, que se constitui de um anel lactona macrolídeo de 14 átomos ligado a dois desoxiaçúcares (desosamina e L-cladinoso). (Figura 1). A eritromicina é uma base fraca, pouco solúvel em água, mas que se dissolve em solventes orgânicos. Ela é facilmente inativada em meios ácidos, sendo necessário seu uso conjunto com proteção contra o meio ácido estomacal quando administrada por via oral.



**Figura 1.** Estrutura da Eritromicina.

Para que houvesse uma melhora na estabilidade da droga em meio ácido, na penetração tecidual e no espectro de atividade antimicrobiana, modificou-se a estrutura da eritromicina. A metilação do grupo hidroxila na posição 6 da estrutura química da eritromicina originou a claritromicina; já a adição de um átomo de nitrogênio metil-substituído na estrutura do anel de lactona originou a azitromicina, sendo, portanto, essas demais representantes drogas sintéticas originadas a partir da eritromicina (Figura 2).



**Figura 2.** Estrutura química da claritromicina (esquerda) e da azitromicina (direita).

### 18.1.3. MECANISMO DE AÇÃO

Os macrolídeos fazem parte do grupo de antibióticos que atuam inibindo a síntese proteica bacteriana. Atuando como bacteriostáticos em doses convencionais e bactericida em altas doses, os agentes dessa classe ligam-se, fortemente e de maneira reversível, à subunidade 50S do ribossomo bacteriano, mais especificamente ao 23S componente desta subunidade. Eles atuam próximo ao centro da peptidiltransferase, impedindo que a translocação ocorra, ou seja, impedindo que haja o alongamento da cadeia peptídica por meio do bloqueio do túnel de saída do polipeptídeo e posterior dissociação do peptidil-RNAt.

### 18.1.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Naturalmente, os bacilos gram-negativos do grupo das enterobacteriáceas e os não fermentadores são organismos que possuem uma resistência intrínseca aos macrolídeos devido à impermeabilidade a esses antibióticos que eles possuem; ademais, esses microorganismos também



são produtores de enzimas (esterases) que degradam as moléculas dos macrolídeos, sendo, portanto, contraindicado o uso dessas drogas para tratar agentes pertencentes a esses grupos.

A resistência adquirida a essa classe de agentes antibacterianos se dá por meio de quatro mecanismos, podendo ser eles obtidos por mutação cromossômica ou por meio de plasmídeos. Estes são caracterizados por uma proteção ribossômica, a qual se dá pela produção de enzimas metilases mediadas pela expressão *ermA*, *ermB* e *ermC* que modificam o local de ação do fármaco e impedem sua ligação ao sítio de ação, bem como por mutação cromossômica, levando à alteração da subunidade 50S e, conseqüentemente, menor afinidade da droga a seu alvo.

Outro mecanismo de resistência é conferido aos patógenos por meio da inibição da entrada e do acúmulo da droga no interior do microrganismo, que se dá por meio de mecanismo ativo de efluxo por meio de bombas, estando, principalmente, presente em **estafilococos, estreptococos do grupo A e *S. pneumoniae***.

### 18.1.5. FARMACOCINÉTICA

A eritromicina e seus ésteres são bem absorvidos por meio da mucosa intestinal; entretanto, ela é facilmente inativada no meio ácido gástrico, sendo um empecilho para sua administração oral. Ademais, sua administração junto a alimentos prejudica ainda mais a absorção, devido a um retardo no esvaziamento gástrico e maior contato da droga com o conteúdo ácido do estômago. Para contornar esse problema, a eritromicina é administrada em cápsulas de revestimento entérico ou em soluções tamponadas por sais insolúveis, como o hidróxido de alumínio, que não interferem em sua absorção pela mucosa intestinal, mas protegem contra sua inativação pelo meio ácido. Também se recomenda sua administração longe das refeições para que não prolongue o tempo da droga sob o meio ácido do estômago.

Diferentemente, a claritromicina e a azitromicina são, rapidamente, absorvidas pelo trato gastrointestinal, não sofrendo a interferência do meio ácido devido às alterações estruturais que elas possuem. A azitromicina pode ter suas concentrações séricas diminuídas, quando esta é administrada em conjunto com antiácidos que contêm alumínio ou hidróxido de magnésio, não devendo, também, ser administrada junto a alimentos. Por sua vez, a claritromicina não sofre essa interferência, podendo, inclusive, ser administrada com ou sem alimentos, recomendando que sua forma de liberação prolongada seja administrada uma vez ao dia junto à refeição para melhorar a biodisponibilidade da droga.

Após a administração oral, a eritromicina alcança concentração sérica máxima dentro de 1 a 4 horas, sendo dependente do tempo de esvaziamento gástrico, e sua meia-vida sérica de 1,5h em pacientes normais e de 5 horas em pacientes anúricos. A claritromicina atinge seu pico de concentração sérico, aproximadamente, duas horas após sua administração, possuindo meia-vida de 3 a 7 horas. A azitromicina tem seu nível sérico máximo 2 a 3 horas após sua administração, sendo sua meia-vida de 40 a 68 horas.

A via de eliminação da eritromicina ocorre, principalmente, por via biliar, sendo uma pequena porcentagem do fármaco (2-5%) eliminado e inalterado na urina. A maior parte da eritromicina é metabolizada no fígado a metabólitos inativos, entretanto uma pequena quantidade mais significativa do fármaco é excretada em sua forma inalterada na bile, sofrendo posterior reabsorção intestinal. A droga, também, não é removida da circulação significativamente por diálise peritoneal e por hemodiálise.

A claritromicina é metabolizada por via hepática a vários metabólitos, sendo o principal o 14-hidroxiclaritromicina. A principal via de metabolização é N-desmetilação oxidativa e hidroxilação na posição 14 da molécula. A via de excreção se faz, preferencialmente, por via renal. Uma característica dessa droga é a não necessidade de ajuste da dose em pacientes com disfunção renal ou hepática, exceto se o *clearance* de creatinina seja menor do que 30 mL/min.

A azitromicina é pouco metabolizada por via hepática, sendo a maior parte do fármaco eliminado em sua forma inalterada. Sua principal via de excreção é a biliar, tendo apenas, aproximadamente, 12% do fármaco eliminado na urina.

### 18.1.6. USO CLÍNICO

Os macrolídeos possuem atividade contra uma ampla gama de patógenos, sendo fármacos de escolha contra infecções do trato respiratório, como pneumonia adquirida na comunidade em regime ambulatorial; são usados também no tratamento de infecções respiratórias causadas por germes atípicos. Ademais, os macrolídeos são o fármaco de escolha junto a fluoroquinolonas e tetraciclina para pneumonias causadas por *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*.

Possuem atividade contra algumas cepas de estafilococos e estreptococos; entretanto, são ineficazes contra *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* resistentes à metilina (**MRSA e MRSE**). Não possuem atividade contra uma grande parcela de agentes gram-negativos aeróbios, possuindo, entretanto, atividade contra algumas cepas e *Neisseria*, *Bordetella* e *Haemophilus*. Também não são úteis contra a maioria das infecções causadas por anaeróbios, mas apresentam uma ampla atividade contra bactérias atípicas (entre elas, pode-se incluir *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Legionella pneumophila* e algumas *Rickettsia spp.*), algumas micobactérias (complexo *Micobacterium avium* e *Micobacterium leprae*) e espiroquetas (*Treponema pallidum* e *Borrelia burgdorferi*).

A eritromicina, o mais antigo representante da classe, possui menor atividade do que os demais para o tratamento de infecções respiratórias, sendo inativa contra *Haemophilus influenzae*. A claritromicina, derivada da droga anterior, possui um espectro de atividade contra aeróbios gram-positivos e *H. influenzae* um pouco maior do que o seu antecessor. Já a azitromicina, também derivado sintético da eritromicina, ampliou sua atividade para alguns agentes aeróbios gram-negativos, sendo de extrema utilidade no tratamento de infecções causadas por *H. influenzae*; além disso, possui a vantagem de ter uma grande captação tecidual e posterior liberação lenta, prolongando seus níveis sanguíneos terapêuticos.

#### DILUIÇÃO

##### Eritromicina

500 mg de eritromicina + 100 mL SF0,9%/SG5%/RL ou 1 g + 200 mL SF0,9%/SG5%/RL

##### Claritromicina

125 mg/5 mL de claritromicina + 100 mL SF0,9%/SG5%/RL ou 250 mg/5 mL + 200 mL SF0,9%/SG5%/RL

##### Azitromicina

100 mg/5 mL de azitromicina + 100 mL SF0,9%/SG5%/RL ou 200 mg/5 mL + 200 mL SF0,9%/SG5%/RL

## DOSE HABITUAL

A dose usual da eritromicina base é de 250 a 500 mg a cada 6 ou 12 horas, não devendo ultrapassar a dose máxima de 4 g/dia. A eritromicina etilsuccinato deve ser administrada 400 a 800 mg a cada 6 ou 12 horas sem passar a dose máxima de 4 g/dia VO. Quando a forma de administração for IV, deve-se usar 15 a 20 mg/kg/dia divididos a cada 6 horas ou 500 mg a 1 g a cada 6 horas em infusão contínua durante 24 horas, não devendo exceder a dose máxima de 4 g/dia. Esse fármaco não necessita de ajuste renal.

A claritromicina deve ser usada 250 a 500 mg a cada 12 horas ou 1000 mg em dois comprimidos de liberação prolongada de 500 mg uma vez por dia VO. Deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes cujo *clearance* de creatina é  $< 30$  ml/mim, deve-se reduzir em 50% a dose. Caso o paciente esteja em hemodiálise, a medicação deve ser administrada após a conclusão da sessão. Não é necessário o ajuste da dose na insuficiência hepática desde que a função renal esteja preservada.

A dose habitual de azitromicina é de 500 mg ao 1º dia, seguido de 250 mg uma vez por dia nos dias 2 a 5. Não necessita de ajuste em pacientes hepatopatas ou nefropatas, mas deve ser usado com cautela em pacientes cuja taxa de filtração glomerular seja  $< 10$  ml/mim.

### 18.1.7. TOXICIDADE

Os macrolídeos são drogas seguras, sendo responsáveis, geralmente, por reações adversas de baixa intensidade. A eritromicina está associada com sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreias) e tromboflebite quando administrada via IV. Diferentemente de seu fármaco originário, a claritromicina e a azitromicina são bem toleradas.

Essa família de antimicrobianos pode levar ao prolongamento do intervalo QT, gerando taquicardia ventricular polimórfica (*Torsades de Pointes*). A eritromicina e claritromicina atuam, também, inibindo o sistema citocromo P-450, prolongando a meia-vida de fármacos dependentes desse sistema para sua metabolização.

## 18.2. CETOLÍDEOS

### 18.2.1. INTRODUÇÃO

O representante dessa classe é a **telitromicina**, um derivado semissintético da eritromicina apresentado em 1994, possuindo um espectro de ação semelhante a seu fármaco originário, sendo ativo contra microrganismos antes não cobertos pela classe de fármacos anteriores.

Esse fármaco tem sido estudado cuidadosamente em microrganismo que causam infecções respiratórias, tendo sido aprovado seu uso para o tratamento dessas infecções no início de 2004, nos Estados Unidos, pela **Food and Drug Administration (FDA)**.

### 18.2.2. QUÍMICA

Esse fármaco é um macrolídeo semissintético que possui anéis de 14 componentes, e que difere da eritromicina pela substituição de um grupo 3-ceto por um açúcar 1-cladinose neutro (Figura 3).

### 18.2.3. MECANISMO DE AÇÃO

A telitromicina compartilha o mesmo mecanismo de ação que os macrolídeos, o qual já foi apresentado anteriormente no tópico referente a essa classe. Uma diferença significativa é que a telitromicina tem afinidade 10 vezes superior a eritromicina a seu sítio de ligação; ademais, esse fármaco se liga fortemente a dois domínios diferentes da molécula 23S rRNA da subunidade 50S, diferentemente dos antigos macrolídeos que se ligam fortemente a um e fracamente a outro. Tal fato lhe confere uma maior potência quando comparados aos antigos fármacos.

Quando em concentrações suficientemente elevadas, essa droga é capaz de inibir a formação da subunidade 50S ribossomal, bem como a da subunidade 30S, diferentemente dos macrolídeos que não eram capazes de inibir a formação desta última.

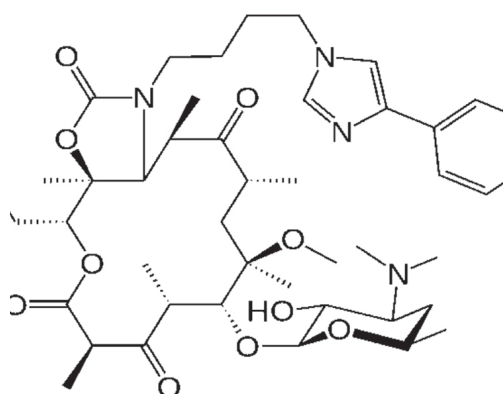


Figura 3. Estrutura da Telitromicina.

### 18.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência à telitromicina ainda é baixa. Isso se deve ao fato de essa droga ser um fraco indutor de resistência antes comum aos macrolídeos, sendo esta uma grande vantagem quanto a seus antecessores.

A telitromicina é um baixo indutor de resistência por efluxo, sendo, também, indutor pobre de metilase por MLSB; entretanto, algumas bactérias expressam um gene constitutivo que lhes confere resistência aos cetolídeos.

### 18.2.5. FARMACOCINÉTICA

A telitromicina apresenta boa absorção quando administrada por via oral, tendo biodisponibilidade de, aproximadamente, 60%. Ela é estável em meio ácido, tem boa penetração tecidual e intracelular, apresenta ligação proteica de 60-70% e é metabolizada no fígado, sendo excretada por uma combinação de excreção biliar e renal.

### 18.2.6. USO CLÍNICO

Sua principal indicação clínica é em infecções respiratórias comunitárias de baixa gravidade, bem como em tratamento de faringoamigdalites, rinosinusites, bronquites agudas, exacerbação de bronquites crônicas e pneumonias de baixa gravidade.

## DOSE HABITUAL

A dose utilizada para esse fármaco é 800 mg tomadas em dois comprimidos de 400 mg VO a cada 24 horas, por 7 a 10 dias. Não necessita de ajuste na insuficiência hepática.

### Ajuste renal

- **ClCr < 30 mL/min e diálise:** 600 mg uma vez por dia; se acompanhada de insuficiência hepática, deve-se reduzir a dosagem para 400 mg uma vez ao dia.
- **Hemodiálise:** deve-se administrar após a diálise.

## 18.2.7. TOXICIDADE

A telitromicina é um forte inibidor reversível do sistema citocromo P-450, afetando os níveis séricos e outras drogas metabolizadas por esse sistema. Ademais, relacionou-se seu uso com queixas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreias), tontura e cefaleia. Pode causar sintomas visuais, como borramento reversível da visão, diplopia, dificuldade de focalização, pode prolongar o intervalo QTc e ocasionar taquicardia ventricular polimórfica (*Torsades de Pointes*).

## 18.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J.. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BRUNTON, L. L. (Ed.). **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12th ed. McGraw Hill, NY 2011.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis o drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

# 19 POLIMIXINAS

Pedro Victor Aguiar Almeida de Souza, Yandra Thainá Cruz de Melo,  
Letícia Macambira Pinto, Silvânia Maria Mendes Vasconcelos,  
Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## CASO CLÍNICO:

Paciente do sexo feminino, 23 anos, branca, natural e procedente de Hamburgo, portadora de Fibrose Cística, em viagem de turismo ao Brasil. Mãe relata que há duas semanas, a filha teve um quadro gripal que evoluiu com tosse, dispneia e febre de 37,8°C. Ao exame físico atual, apresenta taquidispneia de 30 incursões por minuto, com uso de musculatura acessória e batimentos em asa de nariz; obnubilada, taquicardia de 120 batimentos por minuto, febre de 39°C e Pressão arterial de 80/40 mmHg. Quanto aos exames complementares, vê-se uma leucocitose de 14900, com desvio à esquerda. Hemoculturas Positivas para *Pseudomonas aeruginosa*, sensível somente à colistina.

**HD: Sepsis de foco pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente**

## 19.1. INTRODUÇÃO

São antibióticos conhecidos por terem uma formulação química que remete à de detergentes. São drogas antigas, descobertas nos idos da década de 1940, que tiveram suas estruturas isoladas dos *Bacillus polymyxa* e *colistinus*. Elas foram bastante utilizadas até os anos 1960. A partir de 1980, devido à sua nefrotoxicidade e à descoberta de outros antibióticos, caiu em desuso, sendo apenas aplicada em terapias tópicas (e.g. Infecções oculares).

Eles são representados por um grupo de 5 medicamentos: polimixina A, B, C, D e E, das quais apenas a **polimixina B** e a **E (colistina)** são utilizadas na atualidade. Isso se deve à toxicidade das demais. Além disso, com a ascensão da resistência bacteriana, viu-se necessário o retorno desses antimicrobianos.

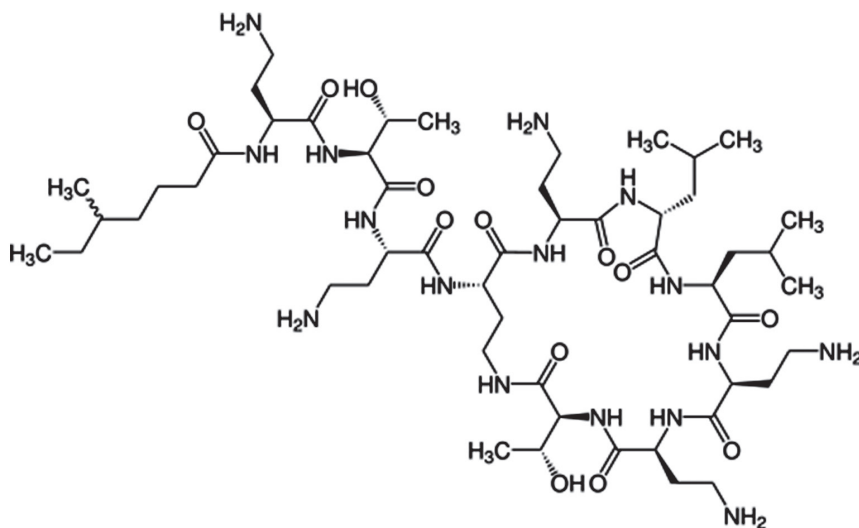
O uso dessa classe de antibióticos tem sido reintroduzindo na prática diária de muitos centros de terapia intensiva e em pacientes com fibrose cística, pois, nesses locais e nesses pacientes, existe uma incidência alta de infecções por germes multirresistentes. Vale ressaltar que, quando associada a outros antimicrobianos, tanto sua potência quanto sua toxicidade, podem ser reduzidas ou incrementadas. Por fim, tem sido utilizada para pesquisas científicas no meio acadêmico da microbiologia.

## 19.2. QUÍMICA

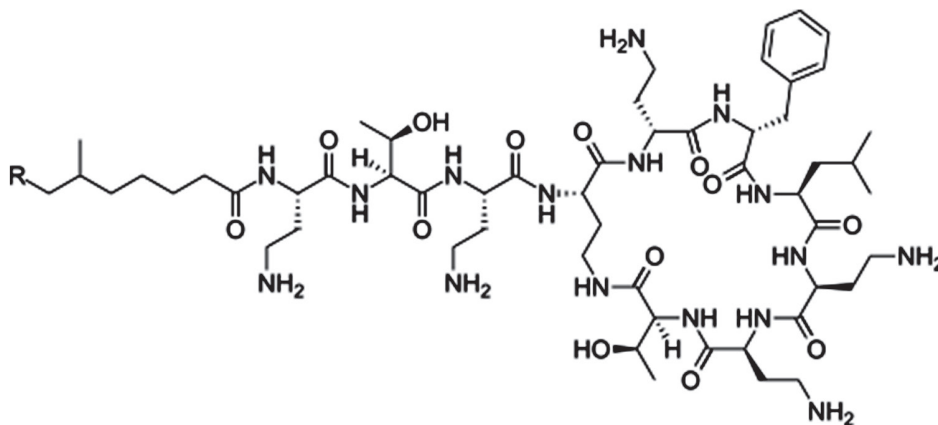
As Polimixinas são compostos formados por uma grande estrutura decapeptídica poliacíclica, têm uma alta quantidade da molécula de ácido 2,4-diaminobutírico; além disso, um composto graxo ligado por amida ao peptídeo. Isso dá à substância propriedades tanto lipofílicas quanto hidrofílicas (i.e. detergente).

A colistina (Figura 1) é diferenciada da olimixina B (Figura 2) por uma substituição do aminoácido D-fenilalanina pelo D-leucina. Além disso, existe também o colimestato de sódio, derivado da colistina, que é bastante utilizado, pois sua formulação causa menos reações adversas; entretanto, sabe-se que sua potência é reduzida. Estima-se que a massa média desses compostos seja de 1000 Da.

Têm um espectro de ação exclusivo sobre bactérias gram-negativas (e.g. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* sp., *Shigella* sp., *Bordetella*, *Salmonella typhi*).



**Figura 1.** Estrutura química da colistina.



**Figura 2.** Estrutura química da polimixina B.

### 19.3. MECANISMO DE AÇÃO

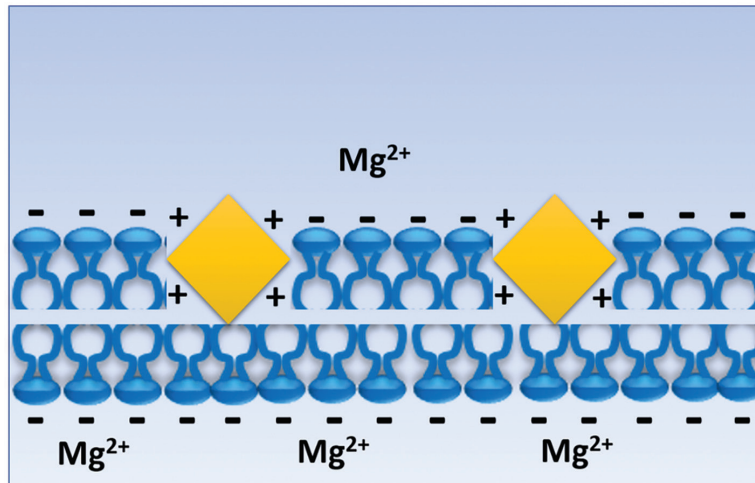
No que concerne a seus mecanismos de ação, as polimixinas apresentam algumas propriedades conhecidas.

A primeira é a de interagir com as membranas celulares exteriores das bactérias. Por meio de sua estrutura de carga positiva, liga-se com a porção A dos lipopolissacarídeos (LPS) aniônicos (Figura 3), que funciona como um ancoradouro elétrico para a polimixina. Junto a esse primeiro mecanismo, esses medicamentos competem com os cátions divalentes que estabilizam as membranas bacterianas, como o cálcio e o magnésio, promovendo desorganização eletrostática.

Ademais, depois de desestabilizar o LPS, o antimicrobiano usa de suas interações lipofílicas para se alocar na barreira de fosfolipídeos, resultando na desestruturação dessa barreira.

Além disso, a capacidade de ligação com as endotoxinas das bactérias promove a inativação dos seus efeitos; apesar disso, ainda não está elucidado esse tipo de mecanismo.

Assim, as polimixinas funcionam como uma substância anfipática (i.e. tensoativo), aumentando de imediato a permeabilidade e levando à lise osmótica celular, dando ao medicamento suas propriedades bactericidas.



Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

**Figura 3.** Locais de ligação das polimixinas.

## 19.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência a esse tipo de medicamento pode ser descrita em uma gama de formas. A exemplo disso, está seu espectro de ação sobre outros grupos gram-negativos, em que se vê, prática ou completamente, ação nula. Participam desses grupos, os gêneros *Providencia*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Helycobacter*, *Brucella*, *Vibro*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Morganella*, *Moraxella* e *Edwardsiella*. Além disso, sabe-se que as polimixinas não têm ação alguma contra os microrganismos gram-positivos.

Apesar de não bem elucidados os mecanismos, sabe-se que, além da resistência natural (causada por mutações ao longo da evolução), existe a resistência adaptativa que consideram alguns processos de adaptação ao ambiente (por exemplo, conjugação bacteriana). Entende-se que vários genes estão envolvidos na capacidade de tolerância ao antibiótico. Entre eles, destaca-se o chamado resistência mobilizada da colistina 1 e 2 ou MCR-1 e 2. Além desses, muitos outros genes de caráter plasmidial já foram descritos. Esses genes foram encontrados em diversas cepas que são consideradas suscetíveis, mas as de maior destaque são as do gênero *Klebsiella*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Pseudomonas* e *Acinetobacter*, pois estão presentes em diversas microbiotas humanas e hospitalares e são responsáveis por muitas infecções em diversos sítios. Eles provocam mudanças na composição da membrana dessas bactérias como a adição fosfoetanolaminas a porção A do LPS (i.e. bloqueia diretamente o mecanismo de ação).

## 19.5. FARMACOCINÉTICA

Devido à redução do uso durante um período de tempo considerável, sabe-se pouco sobre a natureza farmacocinética das polimixinas; estudos antigos não tinham a precisão correta para



definir, com clareza, suas propriedades. Sabe-se que a sua absorção pelo trato gastrointestinal é nula e não consegue atravessar a barreira hemato-encefálica com eficácia. Por esse motivo, elas devem ser utilizadas apenas pelas vias parenterais, excetuando-se quando há a necessidade de descontaminação entérica. Das vias parenterais, destacam-se a via intravenosa, intramuscular, intratecal e inalatória. Através delas podem-se obter variadas formas de tratamento. Vale lembrar que existem diferenças nas dosagens entre a polimixina B e a colistina.

A polimixina B tem um certo grau de empirismo em sua dosagem. A Recomendação do fabricante é que, as doses intramusculares do fármaco estejam entre 2,5 e 3 mg/kg/dia. Quanto ao uso intravenoso, devem ser feitas infusões contínuas de 1,5-2,5 mg/kg/dia. Entretanto, pode ser também administrada em períodos de 12 horas, com uma infusão lenta, variando entre 1 hora ou 1 hora e 30 minutos. Alguns estudos mostraram que, em pacientes críticos, devido à alta capacidade de ligação a proteínas séricas, as dosagens devem ser de acordo com o peso total, assim, o medicamento atingirá a concentração inibitória mínima. Foi demonstrado que a meia-vida das polimixinas dura em torno de 12 horas. Ela é, em sua essência, excretada pelos rins o que leva a ser ajustada em pacientes com função renal deficiente.

Por sua vez, a colistina tem sua apresentação o colimestado de sódio que *in vivo* vem a transformar-se no medicamento ativo. Apesar disso, estudos mostram que até 80% da dosagem parenteral podem ser encontradas na urina inalterada, mostrando que sua excreção é similar à da polimixina B. Não se encontraram concentrações biliares significativas para indicar alguma metabolização hepática. Acredita-se que o restante advenha de inativação nos próprios tecidos. Apresenta uma meia-vida de 9 a 14 horas. Parece ter propriedades de distribuição tecidual semelhante à polimixina B, excetuando-se o fator de ligação às proteínas plasmáticas em pacientes em estado grave.

## 19.6. USO CLÍNICO

O uso desses medicamentos é bastante restrito, só devem ser utilizados quando existem infecções por bacilos gram-negativos sensíveis ao medicamento e resistentes aos outros antimicrobianos que teriam ação sobre esses agentes. Normalmente, faz-se o uso desses medicamentos em infecções oftálmicas, otológicas ou do trato urinário baixo, por terapia tópica (e.g. ceratites, otites externas, cistites). São também usados nas pneumonias, principalmente em pacientes com fibrose cística, infecções de corrente sanguínea, meningites e sepsis por germes multirresistentes.

Vale lembrar que ainda há necessidade de mais estudos para estabelecer, com afinco, suas contraindicações. Mas sabe-se que seu uso é contraindicado em pacientes gestantes, puérperas, lactentes, alérgicos a seus compostos, com miastenia gravis por afetar a placa motora.

### DILUIÇÃO

#### Polimixina B

Existem 3 vias nas quais há a necessidade do conhecimento da diluição da medicação: Intravenosa, intramuscular e intratecal, descritas respectivamente abaixo

500.000 UI/10 mL de Polimixina B+300 a 500 mL de SG5 500.000 UI/10 mL de Polimixina B+2mL de água (estéril/NaCl)/Hidrocloridado de procaína1

500.000 UI/10 mL de Polimixina B+10 mL SF0,9

## **Colistina**

Existem 2 vias nas quais há a necessidade do conhecimento da diluição da medicação: intravenosa e inalatória, descritas respectivamente abaixo. Para obter uma solução de infusão para 30 minutos

1.000.000 UI/mL de Colimestato de sódio+5 mL SF0,9 rediluir constituição para 50mL

No que concerne à via inalatória depende do volume do nebulizador utilizado.

1.000.000 UI/mL de colimestato de sódio+2 a 4 mL SF0,9 ou água destilada

## **DOSE HABITUAL**

### **Polimixina B**

Segundo o fabricante, 1,5-2,5 mg/kg/dia em intervalos de 12h ou infusões contínuas com duração de 60 a 90 minutos.

### **Colistina**

Segundo o fabricante, dependente do peso do paciente se maior que 60 quilos, fazer infusões de 1.000.000 a 2.000.000 de Unidades Internacionais (UI) a cada 8 horas. Se menor de 60 quilos, fazer 50.000-75.000 UI/Kg/dia.

## **AJUSTE RENAL**

### **Polimixina B**

Devido à excreção da polimixina ser predominantemente renal, a dose deve ser ajustada, em doentes renais, para 15000 UI/kg independente da função renal. Ou, de acordo com Mandell, Douglas e Bennett, 2015, realizar uma dose de ataque de 2,5 mg/kg e aguardar 12 horas, para então começar uma terapia duas vezes ao dia de mesma dosagem.

### **Colistina**

Assim, como a polimixina B, a excreção da colistina é exclusivamente renal. Desse modo, é necessário que se ajustem as doses desse fármaco em pacientes com insuficiência renal. Contudo, a dose de ataque é a mesma independente da função renal, sendo necessário ajuste apenas na dose de manutenção.

- **CICr 20-50:** 1.000.000 UI a cada 8 h
- **CICr 20-50:** 1.000.000 UI a cada 12-18h
- **CICr 10-20:** 1.000.000 UI a cada 18-24h

Ou

- **CICr ≥50:** 5 mg/kg/dia a cada 8h
- **CICr 30-49:** 3,5 mg/kg/dia a cada 12h
- **CICr 10-29:** 2,5 mg/kg/dia a cada 12h
- **CICr <10 ou hemodiálise:** 1,5 mg/kg/dia a cada 24h

## **19.7. TOXICIDADE**

Os índices de toxicidade das polimixinas variam muito de acordo com a literatura, o que se sabe, até então, é que dois sistemas são mais afetados que os outros. Eles são o renal e o nervoso (SN).

### 19.7.1. NEUROLÓGICA

Há manifestações diversas: fraqueza muscular, tontura, parestesias, ataxia, convulsões, alucinações e turvação visual. Já foram reportados casos de paralisia diafragmática, causando apneia em alguns pacientes. Estudos mostraram que, dependendo da dosagem administrada, o fármaco pode interagir de uma maneira pré-sináptica com os neurônios ricos em lipídios, fazendo que a liberação de acetilcolina seja prejudicada. Isso afeta a placa neuromuscular, resultando em um bloqueio. Além disso, por sua natureza de competição iônica, as polimixinas podem também afetar os sistemas de polarização e repolarização neuronal a longo prazo por depleção de cálcio. Ao se considerarem tais fatores, pode-se também inferir que a associação com medicações que afetam o SN (e.g. anestésicos, sedativos e relaxantes musculares) podem elevar e agravar o número de manifestações neurológicas).

### 19.7.2. RENAL

Quanto à parte néfrica, teoriza-se que as polimixinas com seus compostos graxos e aminoácidos provocariam aumento de permeabilidade de membranas. Isso levaria a um aumento de trânsito iônico e água o que provocaria lise celular. Ademais, outros estudos sugerem que elas promovem estresse oxidativo, que em estudos recentes estariam ligados a vias de morte celular (i.e., apoptose). Tudo isso se manifesta com a redução do nível do *clearance* de creatinina, associado a sintomas de deficiência de função renal (e.g. hematúria, proteinúria, oligúria). Também está retratada na literatura acidose tubular aguda. Recentemente, estudos vêm mostrando que, com melhora da infraestrutura das unidades de terapias intensivas e o aprofundamento no estudo da farmacologia, associado ao não uso concomitante de medicações nefrotóxicas, diminuem os efeitos das polimixinas nesse sistema.

### 19.7.3. OUTRAS REAÇÕES ADVERSAS

Adicionadas as reações acima, ainda são observadas outras. Essa miscelânea de reações definidas como irritação local (e.g. dermatites, conjuntivites e otites químicas, flebites, prurido, urticárias) e anafilaxia são comuns a vários medicamentos e não se restringem às polimixinas.

## 19.8. CONCLUSÃO

São antibióticos polipeptídicos com propriedades detergentes que, em contato com as bactérias gram-negativas, causam efeito bactericida quase que imediato. Seus representantes principais são a polimixina B e a colistina. Eles têm ação somente contra bacilos gram-negativos.

Esses medicamentos agem ligando-se à porção A do LPS e deslocando os íons de membrana para levar à desorganização estrutural dos microrganismos. Ao mesmo tempo, afetam as porções lipídicas, danificando a integridade dos fosfolipídeos, aumentando a permeabilidade, resultando em lise osmótica dos patógenos.

Sua resistência se desenvolve por uma complexa rede de genes e mutações plasmidiais que alteram a conformação química das paredes bacterianas, fazendo que haja a impossibilidade do antibiótico se ligar às suas devidas porções, inutilizando o fármaco. Isso pode ser passado de uma bactéria para outra, através de suas nuances adaptativas.

A meia-vida da polimixina B é estimada em 12 horas. A da Colistina varia entre 9 e 14 horas. Entretanto, ainda se vê a necessidade de mais estudos para melhor esclarecer sua farmacociné-

tica. São drogas cujas dosagens ainda diferem quanto ao local de fabricação e da literatura. Além disso, possuem interações com outras classes de antibióticos que aumentam sua toxicidade.

Essa se dá por terem uma grande capacidade de se ligarem aos tecidos e permanecer neles por longos períodos, e, devido à sua conformação química, causam dano celular em diversas partes do organismo, como rins e sistema nervoso central. Ademais, não há informações suficientes para que seu uso em pacientes grávidas ou lactentes seja completamente seguro. Em especial, viu-se que a colistina é capaz de atravessar a barreira placentária e causar toxicidade fetal, alocando-a em categoria D.

Por fim, é um medicamento que deve ser usado como escolha para algumas infecções tóxicas como otites e ceratites. Última escolha para pacientes com infecções multirresistentes, internados ou com fibrose cística, ou, em alguns casos mais específicos, pessoas com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Eles têm, em comum, a exposição a várias infecções e o largo uso de antibióticos, fazendo que esses pacientes tenham uma predisposição maior a ter doenças mais resistentes.

## 19.9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUAYO, A. et al. Colistín en la era post-antibiótica. **Revista Chilena de Infectología**, [s.l.], v. 33, n. 2, p.166-176, abr. 2016. SciELO Comision Nacional de Investigacion Cientifica Y Tecnologica (CONICYT). <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182016000200006>

BENNETT, J. E. et al. **Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. New York: Elsevier Saunders, 2015. Cap. 31. p. 401-405.

BROWN, P.; DAWSON, M. J. Development of new polymyxin derivatives for multi-drug resistant Gram-negative infections. **The Journal of Antibiotics**, [s.l.], v. 70, n. 4, p.386-394, 11 jan. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2016.146>.

DECK, D. H.; WINSTON, L. G. Miscellaneous Antimicrobial Agents; Disinfectants, Antiseptics, & Sterilants. In: KATZUNG, Bertram G. et al (Ed.). **Basic & Clinical Pharmacology**. 13th. ed. Chicago: Mcgrawhill, 2015. Cap. 50, p. 866.

FALAGAS, M. E.; KASIAKOU, S. K.; SARAVOLATZ, L. D.. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 40, n. 9, p.1333-1341, 1 maio 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/429323>.

FALAGAS, M.; KASIAKOU, S. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. **Critical Care**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.1-13, 2006. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3995>.

GALLAGHER, J. C.; MACDOUGALL, C. Polymyxins. In: GALLAGHER, Jason C.; MACDOUGALL, Conan. **Antibiotics Simplified**. 2nd. ed. Ontario: Jones & Bartlett Learning, 2012. Cap. 18. p. 121-123.

GIRARDELLO, R.; GALES, A. C. Resistência às Polimixinas: velhos antibióticos, últimas opções terapêuticas. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, [s.l.], v. 2, n. 2, p.66-70, 9 jul. 2012. APESC - Associação Pro-Ensino em Santa Cruz do Sul. <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v2i2.2504>.

HAUSER, A. R. Antibiotics that Target the Cell Envelope: Colistin. In: HAUSER, Alan R. **Antibiotic Basics for Clinicians**: 2nd. ed. New York: Wolters Kluwer, 2013. Cap. 5. p. 51-52.

KVITKO, C. H. C. **Eficácia da Polimixina B no Tratamento de bacteremias por Pseudomonas aeruginosa**. 2010. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010. Cap. 2. p. 13-46.

KUBIAK, D. W.; ARNAOUT, R. A.; HAMMOND, S. P. Pharmacology of Bacterial and Mycobacterial Infections: Cell Wall Synthesis. In: GOLAN, David E. et al. **PRINCIPLES of PHARMACOLOGY THE PATHOPHYSIOLOGIC BASIS of DRUG THERAPY**. 4th. ed. New York: Wolters Kluwer, 2017. Cap. 35, p. 643.

MACDOUGALL, C.; CHAMBERS, H. F. Inibidores da síntese de proteínas e agentes antibacterianos diversos. In: BRUNTON, Laurence L. et al (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Rio de Janeiro: Mcgrawhill, 2012. Cap. 55, p. 1539.

MUNOZ-PRICE, L. S.; WEINSTEIN, R. A. Acinetobacter Infection. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 358, n. 12, p.1271-1281, 20 mar. 2008. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra070741>.

PRIM, N. et al. Intrinsic resistance versus intrinsic resistome: are we talking about the same concept? Reply to 'Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms'. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s.l.], p.1-4, jun. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.05.004>.

RAMPHAL, R. Infections Due to Pseudomonas Species and Related Organisms. In: CASPER, Dennis L. et al (Ed.). **Harrison's: Principles of Internal Medicine**. 19. ed. New York: Mcgrawhill, 2015. Cap. 189. p. 1042-1047.

RATJEN, F. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 57, n. 2, p.306-311, 5 jan. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki461>.

SUN, J. et al. Deciphering MCR-2 Colistin Resistance. **Mbio**, [s.l.], v. 8, n. 3, p.5-17, 9 maio 2017. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.00625-17>

TIJET, N. et al. Molecular characteristics of mcr-1-carrying plasmids and new mcr-1 variant recovered from polyclonal clinical Escherichia coli from Argentina and Canada. **Plos One**, [s.l.], v. 12, n. 7, p.1-13, 5 jul. 2017. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0180347>.

VALDERRAMA, A. et al. Anthropogenic influence on the distribution, abundance and diversity of sandfly species (Diptera: Phlebotominae). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 106, n. 8, p.1024-1031, dez. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0074-02762011000800021>.

YAPA, S. W. S. et al. Pulmonary and Systemic Pharmacokinetics of Inhaled and Intravenous Colistin Methanesulfonate in Cystic Fibrosis Patients: Targeting Advantage of Inhalational Administration. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s.l.], v. 58, n. 5, p.2570-2579, 18 fev. 2014. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01705-13>

# 20 ESTREPTOGRAMINAS

Letícia Macambira Pinto, Carla Gurgel Camurça,  
Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## CASO CLÍNICO:

Paciente do sexo feminino, I.V.M.C., 2 anos, foi admitida na enfermaria pediátrica com história de febre, há 20 dias, associada à rinorreia de coloração purulenta e equivalentes convulsivos, sendo diagnosticada com pneumonia. Foi iniciada antibioticoterapia com meropeném, tendo em vista as diversas internações prévias com alta hospitalar recente. No quinto dia de internação, a paciente mantinha-se hipersecretiva, com episódios de cianose central e queda de saturação de oxigênio, tendo seu quadro evoluído com insuficiência respiratória aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo. Realizou-se intubação orotraqueal, e a paciente foi mantida sob ventilação mecânica, sendo transferida para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Pediátrica. O estado da paciente evoluiu com choque séptico, tendo ela necessitado de drogas vasoativas e recebido múltipla antibioticoterapia, incluindo vancomicina. Seu quadro evoluiu ainda com insuficiência renal aguda, sendo realizada diálise peritoneal por 10 dias, a qual foi pausada por causa da infecção de líquido peritoneal por germe multirresistente. A paciente foi submetida, então, à hemodiálise por 10 dias e permaneceu com catéter por, aproximadamente, 40 dias, devido à impossibilidade de obter outros acessos por trombose venosa. Foi solicitada hemocultura, que deu positiva para *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina. Sendo realizado, então, ecocardiograma transtorácico que revelou vegetação em átrio direito de cerca de 20 mm (endocardite).

**HD: Endocardite infecciosa por *E. faecium* resistente à vancomicina**

## 20.1. INTRODUÇÃO

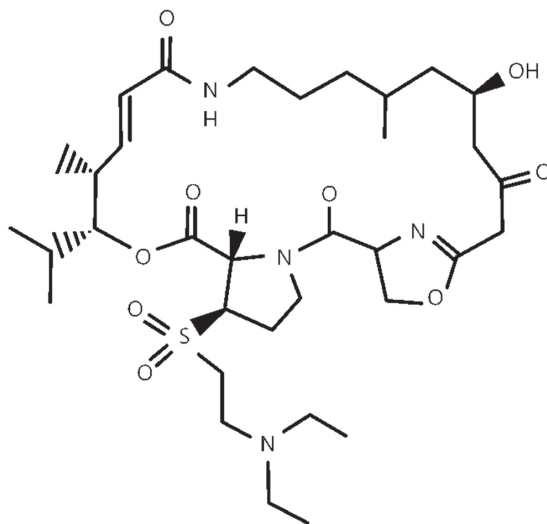
São antibióticos formados por diferentes componentes, como virginamicina, pristinamicina e quinupristina/dalfopristina, que foram isolados, em 1953, mas comercializados somente em 1968, sendo a pristinamicina o primeiro. Em 1999, as estreptograminas usadas atualmente, que é a associação quinupristina/dalfopristina, foram aprovadas pelo *Food and Drugs Administration*(FDA). Esta última preparação foi desenvolvida por funcionar de forma sinérgica. Esses fármacos foram um dos primeiros a tratar estafilococos resistentes à vancomicina. A virginamicina, secretada pelo *Streptomyces virginiae*, inclui a virginamicina M (estreptogramina A) e a virginamicina S (estreptogramina B) e é utilizada, principalmente, em animais, e a pristinamicina, produzida pelo *Streptomyces pristinaespiralis*.

## 20.2. QUÍMICA

A quinupristina/dalfopristina consiste em dois compostos macrocíclicos diferentes, a quinupristina, estreptogramina B, que faz parte de um grupo de peptídeos poli-insaturados

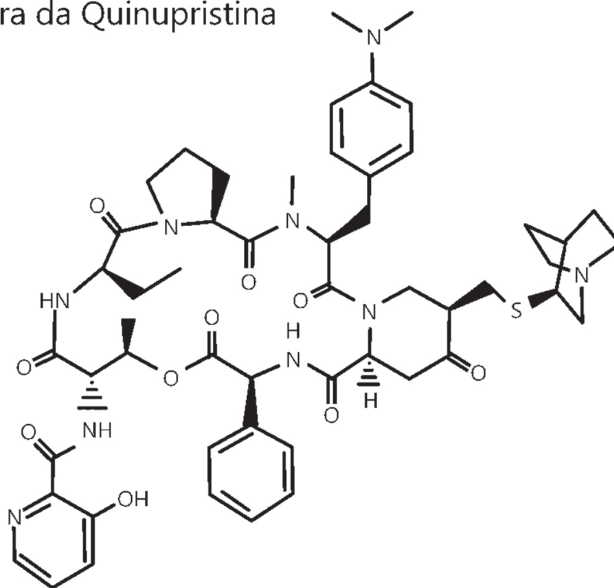
cíclicos, e a dalfoprístina, estreptogramina A, que faz parte de um grupo de hexadepsipéptidos cíclicos. Essas substâncias formam uma mistura hidrossolúvel na proporção de 30:70, adequada para ser administrado por via intravenosa.

Estrutura da Dalfoprístina



**Figura 1.** Estrutura da quinoprístina.

Estrutura da Quinoprístina



**Figura 2.** Estrutura química da dalfoprístina.

### 20.3. MECANISMO DE AÇÃO

Esses fármacos inibem a síntese proteica por meio de sua ligação ao centro da peptidiltransferase do rRNA 23S, da subunidade 50s do ribossoma bacteriano, na fase 2, estágio de alongamento da síntese de proteínas. A quinoprístina e a dalfoprístina, isoladamente, são bacteriostáticos, mas, usados em associação, tornam-se bactericidas devido à sua ação sinérgica. Essa sinergia pode ser explicada por a dalfoprístina alterar a conformação no ribossoma, aumentando a ligação da quinoprístina. Essa alteração somente é reversível após

a dissociação da droga com a subunidade. Além disso, cada composto inibe uma parte diferente do processo de formação das proteínas. Assim, tornam-se medicamentos com uma ação rápida, exceto contra o *Enterococcus faecium*, que é eliminado mais lentamente.

## 20.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Os principais mecanismos de resistência são por mutação no sítio de ligação ribossomal do medicamento, por inativação enzimática da dalfopristina ou por bomba de efluxo. Esse último mecanismo torna o ***Enterococcus faecalis* intrinsecamente resistente à quinupristina/dalfopristina**, bombeando o antibiótico para o exterior da bactéria. Ademais, o mecanismo de mutação mais comum é o  $MLS_B$  (resistência a macrolídeos, lincosaminas e estreptograminas B), não afetando a dalfopristina, causando resistência cruzada com esses outros medicamentos por compartilharem o mesmo sítio de ligação.

## 20.5. FARMACOCINÉTICA

São rapidamente metabolizadas, tendo meia-vidas de 0,7 a 1,2 horas. Essas drogas são eliminadas, principalmente, por via fecal e têm uma importante ação inibitória no CYP3A4, que metaboliza a varfarina, diazepam, astemizol, terfenadina, cisaprida, inibidores da transcriptase reversa e ciclosporina, entre outros. Pode ser necessário reduzir a dose da ciclosporina; além disso, essa droga tem efeito pós-antibiótico para algumas bactérias, como pneumococo (2,8 horas), *Staphylococcus* (4,7 horas), *E. faecium* vancomicina resistente (2,6 horas) e sensível (8,5 horas). Ela também não atinge níveis terapêuticos no líquido cefalorraquidiano e parece não atravessar a placenta.

## 20.6. USO CLÍNICO

Esses fármacos são indicados, principalmente, para estafilococos resistentes à oxacilina. Foram os primeiros fármacos aprovados pelo FDA para esse fim. Também são indicados para tratamento do *E faecium* resistentes à vancomicina, ou nos sensíveis à vancomicina, mas em pacientes que não responderam ou são intolerantes às outras drogas de escolha. Também podem ser utilizados para *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina. A pristamicina vem sendo utilizada em alguns países da Europa, especialmente a França, para tratamento de infecções de pele causadas por estafilococos e estreptococos. Essa droga vem sendo menos utilizada por existirem outras que têm espectro similar e de possuírem menos efeitos adversos.

Tabela 1. Espectro de ação das Estreptograminas.	
Boa atividade	Streptococcus pyogenes Estreptococos do grupo Viridans Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus – MSSA e MRSA Enterococcus faecium (incluindo os resistentes à vancomina)
Nenhuma atividade	Enterococcus faecalis, Bactérias gram-negativas (como Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp, como Enterobacteriaceae- Salmonella, Proteus, Shigella)

Fonte: Alan Hauser, 2013 (adaptado).



## ADMINISTRAÇÃO

A quinupristina/dalfopristina é administrada por via intravenosa, não há preparação oral. Quando misturada em solução salina, torna-se insolúvel e precipita, mesmo quando se faz em *bolus*, por isso, deve ser misturada e administrada com solução de glicose 5 % durante um período de 60 minutos, na concentração de 2 mg/mL.

## DOSE HABITUAL

A dose da quinupristina/dalfopristina é de 7,5 mg/kg de 8 a 12 horas. Usa-se de 8 em 8 horas para tratamento do *E. faecium* resistente à vancomicina. Essas doses também se mostraram seguras em pacientes **pediátricos**.

## AJUSTE RENAL

Não há necessidade de ajuste renal.

## AJUSTE HEPÁTICO

Pacientes com insuficiência hepática podem não tolerar as doses habituais, sendo necessário o uso de doses de 7,5 mg/kg a cada 12 horas ou 5 mg/kg a cada 8 horas. Considera-se a redução de doses a partir de Child-Pugh B, e não se recomenda o uso da droga em insuficiência hepática severa.

## 20.7. TOXICIDADE

A quinupristina/dalfopristina pode causar flebites, então, é melhor ser administrada por **acesso venoso** central. Ademais, há alta incidência de mialgia e artralgias, limitando seu uso. Esses feitos musculoesqueléticos podem ser amenizados com a redução da dose, mas a eficácia do tratamento pode ser comprometida. Outros efeitos menos comuns são náuseas, vômitos, diarreia, *rash*, prurido, cefaleia e astenia. As alterações laboratoriais que podem ocorrer são hiperbilirrubinemia e aumento de **enzimas hepáticas**. Além disso, não há dados sobre a utilização dessa droga em gestantes, sendo classificada como categoria B.

## 20.8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

FEITOSA, G. N. et al. **Endocarditis by Vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) in Pediatric ICU Patient**, Revista Paraense de Medicina V.29, julho-setembro 2015.

GALLAGHER, J. C.; MACDOUGALL, C. **Antibiotics simplified**. 4<sup>th</sup> ed. Jones & Bartlett Publishers, 2016.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

# 21 OXAZOLIDINONAS

Suélen Basso, Rebeca Barroso Cipriano de Oliveira,  
Lucas de Vaconcelos Fonteles Teixeira, Danielle Maia Holanda Dumaresq,  
Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

## CASO CLÍNICO:

Paciente de 62 anos, branco, natural e procedente de Caucaia, procurou atendimento em posto de saúde por apresentar linfonodomegalia inguinal há duas semanas. Informou ter apresentado febre, dor local e rubor. O médico prescreveu Benzetacil. Na semana seguinte, o paciente apresentou outra lesão pustulosa em região inguinal e na coxa, extremamente dolorosa, com a presença de calor local e diâmetro de 6cm. Após cinco dias, ocorreu extravasamento de coleção purulenta, e a lesão regrediu. Três dias depois, surgiram mais duas lesões na região axilar, também acompanhadas de dor, calor e mal-estar generalizado.

**HD: Infecção por *Staphylococcus aureus*.**

## 21.1. INTRODUÇÃO

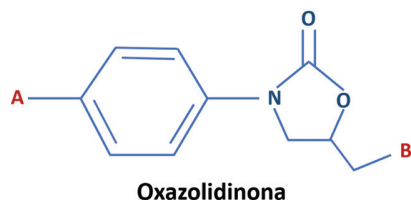
Oxazolidinonas compõem uma nova classe de antibióticos que diverge de outros antimicrobianos por serem sintéticas. Foram criadas com o intuito de combater bactérias multirresistentes gram-positivas aeróbias, entre elas, destacam-se *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e enterococos. Em tal classe, os fármacos principais são a linezolida e a tedizolida.

A **linezolida** foi a primeira droga dessa classe a ser utilizada no tratamento de infecções bacterianas, tendo surgido em 1978. Entretanto, inicialmente, possuía baixa atividade contra certas bactérias. Assim, em 1987, foi feita a otimização desse antimicrobiano, porém, devido à sua alta toxicidade, deixou de ser produzida. Em 1996, foram retomados os estudos sobre essa classe, levando à produção de oxazolidinonas não tóxicas, como eperezolida e linezolida, sendo esta última a que demonstrou maior efetividade contra diversas bactérias. Desse modo, em 2000, foi aprovada pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para uso clínico.

A **tedizolida** ou fosfato de tedizolida foi aprovada pela FDA no ano de 2014, sendo, assim, a segunda oxazolidinona autorizada para uso clínico. Nesse contexto, trata-se de um pró-fármaco inativo que será convertido em droga ativa pela ação das fosfatases em tedizolida, que representa uma parte, microbiologicamente, ativa do antibiótico, adotada para o tratamento de infecções bacterianas agudas de pele e de tecidos moles em adultos, tendo, por atividade, a ação contra uma ampla gama de agentes patogênicos gram-positivos, incluindo o *Staphylococcus aureus* resistente à metilina.

## 21.2. QUÍMICA

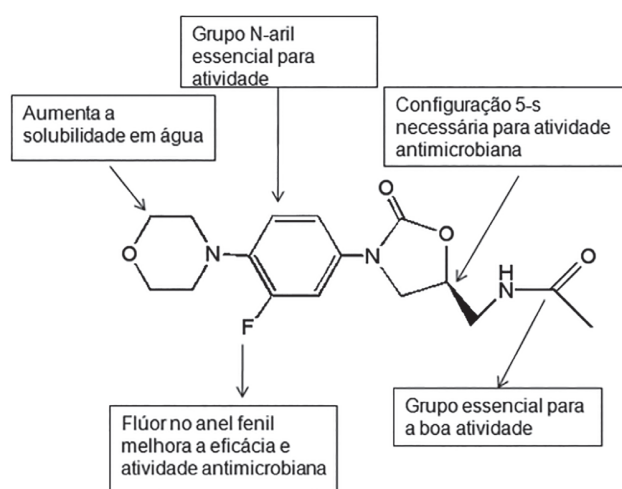
As oxazolidinonas (Figura 1) são substâncias químicas formadas por compostos cíclicos, constituídos por um grupo carbonila e átomos de oxigênio e de nitrogênio.



Oxazolidinona

**Figura 1.** Estrutura da Oxazolidinona.

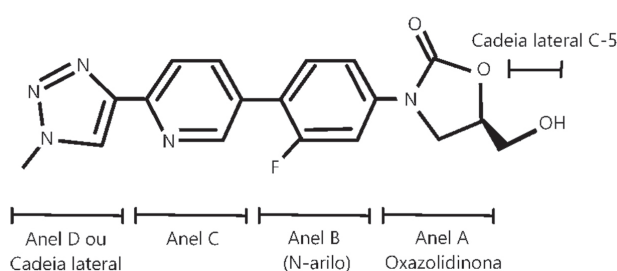
Desse modo, a linezolida (Figura 2) é caracterizada por essa estrutura básica dessa classe com a incorporação de um anel morfolínico, o qual proporciona uma melhor solubilidade em água; de um grupo metilaminoacilado, o qual é essencial para a atividade biológica; de um substituinte amino no anel fenil, o qual confere melhor ação antimicrobiana e ajuda a manter um bom perfil de segurança; e do flúor no anel aromático, o qual confere um aumento da atividade antimicrobiana e uma boa absorção oral a esse fármaco.



**Figura 2.** Estrutura da Linezolida.

Em relação à molécula que compõe o fármaco, ela compartilha semelhantes recursos estruturais da linezolida, porém o que a diferencia é a incorporação de um anel D substituído e um grupo hidroximetil no lugar da acetamida na tedizolida. Contudo, ambas as substituições tornam-se essenciais para a atividade clínica contra alguns agentes patogênicos resistentes à linezolida. Sobre o grupo adicional de fosfato do pró-fármaco, este favorece o aumento da solubilidade aquosa e, conseqüentemente, a biodisponibilidade da droga. O anel D possibilita maior número de interações de ligação de hidrogênio entre a tedizolida e o ribossomo bacteriano. Assim, essa droga é uma proteína mais potente na inibição da síntese do que outras oxazolidinonas, podendo, portanto, ser administrada em doses diárias inferiores.

Estrutura química da Tedizolida



**Figura 3.** Estrutura da Tedizolida.

### 21.3. MECANISMO DE AÇÃO

A linezolida é um antibiótico de ação bacteriostática contra gram-positivos aeróbicos, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), e o *Enterococcus*, resistente à Vancomicina (VRE). Ademais, tal antimicrobiano pode agir de forma bactericida contra alguns patógenos, como os estreptococos, e age por meio da inibição da síntese de proteínas. Não é muito eficaz contra bactérias gram-negativas aeróbias, anaeróbias e atípicas, entretanto, é, também, ativo contra *Corynebacterium*, *Listeria*, *Clostridium difficile* e *Mycobacterium tuberculosis*.

Nesse contexto, tanto a linezolida quanto a tedizolida possuem o mesmo mecanismo de ação, no qual essas drogas se ligam ao RNA ribossomal 23S da subunidade 50S, impedindo a formação do complexo 70S (o complexo de iniciação) e a tradução durante a primeira etapa da síntese proteica das bactérias.

Já a tedizolida parece manter atividade *in vitro* contra a *S. aureus* resistente a linezolida, estafilococos coagulase-negativos e enterococos, em particular, estafilococos que abrigam a gene de resistência CFR (*chloramphenicol-florfenicolresistance*). Desse modo, o espectro de ação é parecido ao da linezolida, embora a tedizolida tenha apresentado aumento da atividade contra todas as espécies de *Staphylococcus spp.* incluindo MRSA, *Enterococcus spp.* incluindo VRE (*Enterococcus* resistente vancomicina), e *Streptococcus spp.*

### 21.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A ocorrência espontânea de resistência às oxazolidinonas é, relativamente baixa, porém estão se tornando mais frequentes.

A resistência à linezolida resulta, principalmente, de modificações nos sítios de ligação deste fármaco. Em casos de resistência a enterococos e estafilococos, a principal causa é mutações puntiformes no sítio de ligação da linezolida no RNA ribossômico 23S. Entretanto, também ocorre resistência devido a características intrínsecas das bactérias, como com a *Escherichia coli*, a qual produz bombas de efluxo contra esse antimicrobiano.

Ademais, modificações adicionais do sítio de ligação resultantes de mutações em genes que codificam proteínas ribossômicas contribuíram para a resistência em estafilococos, *Streptococcus pneumoniae* e *Clostridium perfringens*, entre outros patógenos.

### 21.5. FARMACOCINÉTICA

A linezolida tem boa absorção após administração por via oral, podendo ser ingerida com ou sem alimento e possuindo uma biodisponibilidade oral em torno de 100%. Não necessita de ajuste da dose entre o seu uso por via oral ou intravenosa, pois atinge níveis séricos similares e altos quando administrada por qualquer via.

Por sua absorção ser rápida, apresenta picos séricos de, em média, 13 a 18 µg/mL, após 1 a 2 horas depois da ingestão de 600 mg. Desse modo, na maioria dos casos, sua dose oral ou intravenosa recomendada é de 600 mg, duas vezes ao dia. Sua meia-vida é de 4 a 6 horas. Além disso, possui uma ligação a proteínas plasmáticas em torno de 30%.

Esse fármaco é metabolizado por oxidação em ácido aminoetoxicético e hidroxietil glicina, os quais são inativos e não interagem com as enzimas citocromo P450, não sendo

indutoras nem inibidoras destas. É excretada, principalmente, pela urina, sendo a excreção renal responsável por 85% do *Clearance* da droga. Não necessita de ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal e, por ser eliminada por diálise, pode ser administrada após hemodiálise.

A biodisponibilidade oral da tedizolida é acima de 90% e não há necessidade de ajuste da dosagem entre a administração intravenosa e a oral, nem mesmo em casos de insuficiência hepática ou renal ou em idosos.

A meia-vida desse fármaco é de, aproximadamente, 8 horas e tem de 70 a 90% de proteína ligada em sua estrutura. O pico no plasma ocorre em torno de 3 horas após a administração oral em jejum ou ao final de 1 hora na infusão intravenosa. Não possui interação com alimentos, podendo ser administrada por via oral com ou sem a presença de alimentos.

Segundo estudos, em uma única dose, via oral, de 600 mg em pacientes adultos saudáveis, apenas 13% da droga livre teve uma boa distribuição no fluido intersticial do tecido muscular adiposo e esquelético. Esse fármaco é metabolizado por sulfatação, e a maior parte de sua eliminação ocorre via hepática, com 82% da dose recuperada em fezes e 18% na urina, sendo como um metabolito de sulfato inativo.

Estudos pré-clínicos demonstraram, em comparação à linezolida, que a tedizolida possui menos interações medicamentosas com agentes serotoninérgicos e adrenérgicos, o que ocorre devido à menor inibição da MAO (monoaminoxidase).

## 21.6. USO CLÍNICO

A linezolida é indicada em casos de infecções causadas por bactérias gram-positivas e de infecções decorrentes de microrganismos resistentes a drogas mais comumente utilizadas ou em pacientes alérgicos aos beta-lactâmicos.

Desse modo, é utilizada na pneumonia pneumocócica grave da comunidade em pacientes alérgicos a penicilinas, nas infecções pulmonares, da pele e do tecido subcutâneo causadas por estafilococos resistentes à oxacilina e em infecções por enterococos (infecção urinária, infecção intra-abdominal e sepse), principalmente nas decorrentes de tipos resistentes à ampicilina ou à vancomicina.

Ademais, esse fármaco se mostrou efetivo ao ser associado ao aztreonam no combate à pneumonia hospitalar, com um índice de cura de 66%.

A tedizolida tem ampla atividade gram-positiva, incluindo ação contra organismos resistentes. Essa droga foi aprovada para o tratamento de infecções agudas da pele causadas por *S. aureus* (incluindo MRSA e isolados *S. aureus* sensíveis à meticilina [MSSA]) *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* Grupo anginoso (incluindo *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* e *Streptococcus constellatus*) e *Enterococcus faecalis*.

Além disso, apresenta atividade *in vitro* contra outros gram-positivos, organismos tipicamente causadores de ABSSSIs, nomeadamente, Estafilococos coagulase negativos, estreptococos menos comuns, *Corynebacterium jeikeium* e *Enterococcus faecium* (incluindo VRE). Ademais, tem atividade *in vitro* contra alguns organismos atípicos, micobactérias e alguns organismos anaeróbios.

## DOSE HABITUAL

### Linezolida

Geralmente, a dose habitual da linezolida utilizada é 600 mg, de 12 em 12 horas, em adultos, por via oral ou intravenosa. Já em crianças, sua dose é de 20 mg/kg/dia, de 12 em 12 horas.

### Tedizolida

A dose recomendada de tedizolida é, geralmente, de 200 mg em dose única diária, por um período de 6 dias, por via oral.

## AJUSTES RENAL E HEPÁTICO

Tanto a linezolida quanto à tedizolida não necessitam de ajustes de suas doses em casos de pacientes com insuficiência renal ou com insuficiência hepática.

## 21.7. TOXICIDADE

### 21.7.1. LINEZOLIDA

A linezolida é, normalmente, bem tolerada, porém pode apresentar efeitos adversos, como sintomas gastrointestinais (diarreia, náuseas e vômitos), toxicidade hematológica, síndrome serotoninérgica, neuropatia e acidose láctica.

A toxicidade hematológica é o principal efeito colateral da linezolida, entretanto é reversível. 47% dos pacientes em uso de linezolida apresentam trombocitopenia, geralmente, após duas semanas em administração desse fármaco, e tal efeito parece estar relacionado a mecanismos imunomediados. Ademais, anemia e neutropenia também podem ocorrer, relacionadas à supressão da medula óssea.

Além disso, casos de neuropatias e acidose láctica têm sido mais identificados e acredita-se que estejam relacionados com a inibição da síntese proteica mitocondrial, decorrente da ação desse fármaco. Tanto as neuropatias periféricas quanto oftálmicas e a acidose são reversíveis se detectadas precocemente.

Já a síndrome serotoninérgica, caracterizada por febre, agitação, mudanças no *status* mental e tremores, está relacionada à inibição não seletiva da monoaminoxidase, que ocorre, principalmente, quando a linezolida é administrada juntamente com medicamentos serotoninérgicos como antidepressivos.

### 21.7.2. TEDIZOLIDA

A tedizolida pode causar efeitos adversos em, aproximadamente, 1 a 10% dos pacientes, causando mielossupressão reversível, disfunção mitocondrial, levando à acidose láctica, à anemia e a neuropatias periféricas ou óptica; e à diarreia associada ao *Clostridium difficile*.

## 21.8. OUTRAS OXAZOLIDINONAS

Além da linezolida e da tedizolida, outras oxazolidinonas estão em investigação. Entre essas, a rabenzolida vem apresentando resultados promissores, a qual se mostra ativa contra cocos e anaeróbios gram-positivos, diferenciando-se dos outros fármacos dessa classe por ter excelente ação no combate a anaeróbios gram-negativos, como o *Bacteroides fragilis*. Ademais, possui menor poder mutagênico e pouco inibe a monoaminoxidase, diminuindo,

assim, a ocorrência de efeitos adversos e, em estudos feitos em animais, demonstrou maior eficácia que a vancomicina, a linezolida e a quinopristina na erradicação de estafilocos da parede de cateter intravascular e na inibição de biofilme.

## 21.9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th. ed. Sydney: Pearson Australia, 2014.

BURDETTE, S. D.; TROTMAN, R. Tedizolid: The First Once-Daily Oxazolidinone Class Antibiotic. **Reviews of anti-infective agents**, Dayton, v. 61, n. 8, p. 1315-1321, 2015. Disponível em: <<https://watermark.silverchair.com/civ501.pdf>>. Acesso em: 03 jul. 2017.

DELUCIA, R. et al. **Farmacologia integrada: uso racional de medicamentos**. 5. ed. São Paulo: Clube de Autores, 2016.

ESPAÑA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-Teedizolid/V1/21102015. **Informe de posicionamiento terapéutico de tedizolid fosfato (Sivextro®) en el tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos**. 2015. Disponível em: <<https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tedizolid-sivextro.pdf>>. Acesso em: 03 jul. 2017.

FORTUN, J. et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, v. 56, n. 1, p. 180-185, 2005. Disponível em: <[https://watermark.silverchair.com/dki148.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW\\_](https://watermark.silverchair.com/dki148.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_)>. Acesso em: 03 jul. 2017.

GEE, T. et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Birmingham, v. 45, n. 6, p. 1843-1846, 2001. Disponível em: <<https://aac.asm.org/content/aac/45/6/1843.full.pdf>>. Acesso em: 03 jul. 2017.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HANCOCK, R. E. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. **Lancet Infectious Diseases**, Vancouver, v. 5, n. 4, p. 209-218, 2005. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/22a4/773ce3a43287374d963779766846038ea2fb.pdf>>. Acesso em: 03 jul. 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KAISER, C. R. et al. Oxazolidinonas: uma nova classe de compostos no combate à tuberculose. **Revista Brasileira de Farmacologia**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 2, p. 83-88, 2007. Disponível em: <[http://www.rbfarma.org.br/files/PAG83a88\\_OXAZOLIDINONAS.pdf](http://www.rbfarma.org.br/files/PAG83a88_OXAZOLIDINONAS.pdf)>. Acesso em: 03 jul. 2017.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. **Farmacologia: texto e atlas**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

OLIVEIRA, C. L. C. G. **Desenvolvimento de métodos analíticos e estudo de estabilidade de linezolida em comprimidos**. 223 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêutica, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2009. Disponível em: <[https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/100090/oliveira\\_clcg\\_dr\\_arafcf.pdf?sequence=1](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/100090/oliveira_clcg_dr_arafcf.pdf?sequence=1)>. Acesso em: 03 jul. 2017.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

**WONG, E.;** RAB, S.

TEDIZOLID PHOSPHATE (Sivextro): **A second-generation oxazolidinone to treat acute bacterial skin and skin structure infections**. P&T, New York, v. 39, n. 8, p. 555-559, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4123804/pdf/ptj3908555.pdf>>. Acesso em: 04 jul. 2017.



# 22 SULFONAMIDAS E TRIMETOPRIM

Júlia Melo Pereira, Pedro Vitor Amorim Weersma,  
Lara Facundo de Alencar Araripe, Antônio Miguel Furtado Leitão,  
Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

## CASO CLÍNICO:

Paciente de 39 anos, cor branca, natural e procedente de Fortaleza, comparece ao pronto-socorro com queixa de dor ao urinar, associada à polaciúria e urgência miccional há três dias. Relata que, há 1 dia, seu quadro evoluiu com febre e dor em flanco direito. A história patológica pregressa revela dois episódios de infecção do trato urinário nos últimos 6 meses e, ao exame físico, constata-se febre mensurada em 38 Celsius e sinal de Giordano positivo à direita. Os exames laboratoriais solicitados demonstraram a presença de leucocitose e aumento de PCR no hemograma da paciente. Além disso, o sumário de urina revelou a presença de piúria e estearase leucocitária. Após 48 horas, o resultado da urocultura confirmou a presença de *E. coli* na amostra.

**HD: Pielonefrite por *E. coli***

## 22.1. SULFONAMIDAS

### 22.1.1. INTRODUÇÃO

As sulfonamidas, originalmente produzidas na Alemanha no início do século XX, foram os primeiros agentes antibacterianos utilizados nos Estados Unidos e antecedem, até mesmo, a descoberta das penicilinas. A **sulfonamina** (prontosil), primeiro composto desenvolvido dessa classe, demonstrou sua eficácia no tratamento de ratos infectados com doses letais de estreptococos hemolíticos.

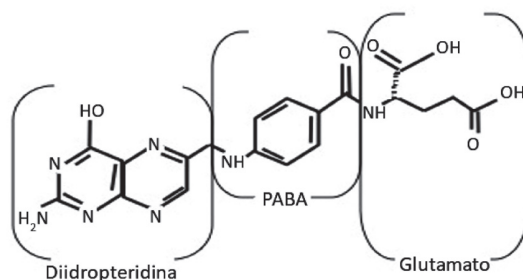
Ao longo dos anos, as sulfonamidas passaram por inúmeras alterações a fim de minimizar os efeitos colaterais e maximizar o seu espectro de ação; contudo, observa-se uma variedade cada vez maior de bactérias resistentes e, hoje, raramente são utilizadas de forma isolada. A associação **trimetoprim-sulfametoxazol** atua, de forma sinérgica, contra bactérias gram-positivas e aeróbias, bloqueando o crescimento bacteriano e reduzindo a possibilidade de resistência.

A **dapsona** é uma sulfonamida com estrutura semelhante ao sulfametoxazol e atua como inibidor da enzima diidropteroato-sintetase. Seu espectro de atividade, no entanto, é bastante distinto, e o seu uso é limitado ao tratamento da hanseníase e como agente de segunda linha na prevenção da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*.

### 22.1.2. QUÍMICA

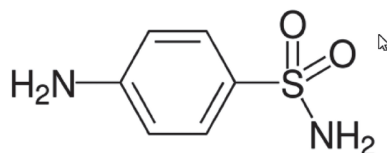
As sulfonamidas são derivadas da sulfanilamida, cuja estrutura geral ( $\text{SO}_2\text{NH-R}$ ) assemelha-se ao ácido para-aminobenzoico (PABA), o qual juntamente com um anel de pteridina e o aminoácido glutamato constituem os três componentes essenciais para a formação do ácido fólico.

Após a descoberta da sulfanilamida, milhares de variações químicas foram obtidas por meio do composto original, resultando em novas propriedades físicas, químicas e farmacológicas. A fração primária da sulfonamida pode ser encontrada em inúmeras classes de fármacos como diuréticos, inibidores da anidrase carbônica, antiepiléticos e antibióticos.



**Figura 1.** Estrutura do ácido fólico.

Substituições no radical sulfonilo ( $\text{SO}_2$ ), o qual está ligado ao carbono 1, são responsáveis por um aumento da atividade resultante de uma maior inibição do PABA, como pode ser observado na sulfadiazina e no sulfametoxazol.



**Figura 2.** Estrutura química da sulfanilamida.

As sulfonamidas possuem atividade antibacteriana para bactérias gram (+) e gram (-) e tendem a diminuir o seu potencial à medida que o comprimento da cadeia de carbono aumenta.

### 22.1.3. MECANISMO DE AÇÃO

Ao longo dos anos, inúmeros compostos foram sintetizados a partir das sulfonamidas, contudo, apesar das alterações, basicamente todos os seus derivados compartilham o mesmo mecanismo de ação.

As sulfas constituem fármacos bacteriostáticos cujo principal artifício se baseia na interferência da síntese microbiana de ácido fólico. Bactérias e outros microrganismos, diferentemente dos mamíferos, não são capazes de absorver ácido fólico do meio ambiente, sendo a sua produção endógena essencial para o crescimento de patógenos.

Dessa forma, drogas análogas de PABA, como sulfametoxazol e sulfadiazina inibem, competitivamente, a enzima di-hidropteorato sintetase, impedindo a incorporação do PABA e a subsequente produção de tetraidrofolato (THF), forma ativa do ácido fólico.

O THF participa em inúmeras reações enzimáticas, envolvendo a transferência de unidades de um carbono único e representa um cofator importante na biossíntese do DNA e outros metabólitos.

### 22.1.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Por se tratar de um agente amplamente utilizado desde o século XX, muitas cepas previamente suscetíveis, hoje se mostram resistentes ao uso das sulfonamidas, fato que tem limitado seu uso ao longo dos anos, apesar de sua elevada seletividade.

A resistência, nessa classe de fármacos, mostra-se cada vez mais comum em cepas nosocomiais comunitárias, incluindo estafilococos, estreptococos, *Enterobacteriaceae*, *Neisseria spp.* e *Pseudomonas spp.* Além disso, a resistência cruzada entre diferentes sulfas é comum e, por isso, raramente são utilizadas de forma isolada, sendo a associação trimetoprim-sulfametoxazol uma das mais utilizadas, apesar de também já ter sido observada a ocorrência de cepas resistentes, principalmente, em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV).

Apesar da crescente resistência, muitos estreptococos e estafilococos continuam suscetíveis a essa combinação de medicamentos, como *Listeria monocytogenes* e algumas cepas de *Enterobacteriaceae* como *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* e *Shigella spp.* e *Haemophilus influenzae*.

Os principais mecanismos de resistência são: 1) alteração estrutural da di-hidropteroato sintetase, ocasionando a formação de uma enzima com menor afinidade pelo fármaco como na *Escherichia coli*; 2) sobreprodução do substrato PABA, como ocorre com a *Neisseria gonorrhoeae* e *S. aureus*, em altas concentrações, é capaz de competir com sulfametoxazol e pode alcançar, em algumas cepas de estreptococos, níveis 70 vezes acima do esperado; 3) mediada por plasmídeos que codificam enzimas resistentes ou diminuem a permeabilidade das células bacterianas às sulfas, impedindo a acumulação de antibiótico dentro da célula, mecanismo já observado em espécies de *Enterobacteriaceae*.

Vale ressaltar que múltiplos mecanismos podem estar envolvidos na resistência ao fármaco, e que, apesar das tentativas para superar esses mecanismos, a resistência tornou-se um grande obstáculo no que tange ao sucesso do tratamento.

### 22.1.5. FARMACOCINÉTICA

As sulfonamidas estão disponíveis em formulações orais mais comuns e parenterais, sendo ambas as formas de administração bem absorvidas. Outras formas menos comuns são preparações oftálmicas (sulfacetamida) ou tópica (sulfadiazina de prata e acetato de mafenida), sendo esta última muito utilizada em pacientes queimados.

A forma oral dessas drogas pode ser dividida em absorvíveis e não absorvíveis. As primeiras podem ter, dependendo da sua meia-vida, ação curta, intermediária ou longa, sendo as duas primeiras rapidamente absorvidas no trato gastrointestinal, estômago e intestino delgado, ainda em estado não ionizado. As concentrações terapêuticas variam de 40 a 100mcg/mL e alcançam seu pico em cerca de 2 a 6 horas, após sua administração via oral.

**Tabela 1.** Propriedades farmacocinéticas de algumas sulfonamidas

Fpropri	Meia-Vida	AbsorVidaades
Sulfacitina	Curta	<b>Imediata (nes farmacocinéticas de algu</b>
Sulfisoxazol	Curta (6 horas)	Imediata
Sulfametizol	Curta (9 horas)	<b>Imediata</b>
Sulfadiazina	Intermediária (10-17 horas)	<b>Lenta (niária (10-17 horas)cas de a</b>
Sulfametoxazol	Intermediária (10-12 horas)	<b>Lenta</b>
Sulfapiridina	Intermediária (17 horas)	<b>Lenta</b>

Fonte: KATZUNG, Bertram G.; MASTERS, Susan B.; TREVOR, Anthony J.,2014 (Adaptado).

A sua distribuição ocorre de forma generalizada e está relacionada à sua elevada capacidade de se ligar a proteínas, que varia de 20 a até mais de 90%, e à solubilidade lipídica, podendo atingir valores de até 80% do nível sérico no líquido cefalorraquidiano, fluidos sinoviais, pleurais e peritoneais, além de atravessar a barreira placentária e ser possível identificar sua presença no líquido amniótico e sangue fetal.

A ligação à albumina plasmática ocorre de forma variável e reversível, inativando a droga enquanto ligada à proteína. Os níveis obtidos no líquido cefalorraquidiano e outros fluidos corporais estão relacionados, inversamente, ao grau de ligação às proteínas e a quantidade de fármaco livre encontrada no plasma relaciona-se diretamente com o pKa.

O metabolismo ocorre no fígado por processos de acetilação e glucuronidação, e, em seguida, as sulfonamidas e seus metabólitos inativos são excretados via renal, principalmente, pela filtração glomerular, não excluindo a possibilidade de uma parcial reabsorção e secreção tubular ativa. Quantidades menores dessas drogas podem ser encontradas na bile, no leite humano, nas secreções prostáticas, nas salivas e nas lágrimas, demonstrando um papel secundário de outras vias de excreção.

Vale ressaltar que a excreção desses fármacos pode estar reduzida em pacientes idosos, especialmente naqueles com diminuição da depuração da creatinina.

**Tabela 2.** Níveis sanguíneos, níveis nos fluidos cerebrospinais, meia-vida plasmática e ligação proteica de algumas sulfonamidas.

Fca de	Pico n algumas sulfonamida	Nico n algumas s	Meia-vida plasmsulfonamid	Liga-vida plasmsulf
Sulfadiazina	30-60	<b>40-80</b>	<b>17</b>	<b>45</b>
Sulfisoxazol	40-50	30-50	5-6	92
Sulfametoxazol	80-100	<b>25-30</b>	<b>11</b>	<b>70</b>
Sulfadoxina	50-75	<b>20-30</b>	<b>100-230</b>	<b>80-98</b>

\*Nível aproximado de sulfonamida livre após uma dose oral de 2 g. LCR, líquido cefalorraquidiano

Fonte: Mandell, Douglas and Bennett, 2015 (Adaptado).

### 22.1.6. USO CLÍNICO

Como já dito anteriormente, as sulfonamidas foram amplamente empregadas ao longo dos anos e, hoje, raramente são utilizadas de forma isolada em decorrência da crescente resistência adquirida pelos microrganismos.

Seu uso é mais comumente observado em algumas infecções do trato urinário e no tratamento de micobactérias atípicas, sendo, também, útil na melioidose, dermatite herpetiforme e em algumas doenças sexualmente transmissíveis, como o linfogranuloma venéreo e uretrite não gonocócica por *Chlamydia*.

As sulfonamidas podem ser classificadas em três grupos de acordo com as suas propriedades e forma de administração: 1) orais absorvíveis; 2) orais não absorvíveis; 3) tópicos.

#### AGENTES ORAIS ABSORVÍVEIS

##### Sulfisoxazol e sulfametoxazol

Fármacos de ação curta a intermediária utilizados, quase exclusivamente, no tratamento de infecções urinárias.

- **Sulfisoxazol:** 1g (4 vezes ao dia)
- **Sulfametoxazol:** 1g (2 a 3 vezes ao dia), ação contra uma variedade de bactérias gram (+) e gram (-)

Sulfisoxazol também pode ser usado juntamente com a eritromicina como opção terapêutica na otite média em crianças.

### **Sulfadiazina**

Em associação sinérgica com a pirimetamina, representa a primeira linha de tratamento da toxoplasmose aguda em pacientes com ou sem a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e na encefalite **toxoplásmica**.

- **sulfadiazina:** 1g (4 vezes ao dia) associada à;
- **pirimetamina:** dose de ataque 75mg seguida por 25mg (1 vez ao dia); e ao
- **ácido fólico:** 10 mg VO (1 vez ao dia).

### **Sulfadoxina**

Sulfonamida de longa ação utilizada em associação à pirimetamina no tratamento de segunda linha da malária e na profilaxia da toxoplasmose em mulheres grávidas.

### **AGENTES ORAIS NÃO ABSORVÍVEIS**

Sulfassalazina pode ser útil no tratamento de enterite, colite ulcerativa e outras doenças inflamatórias intestinais.

### **AGENTES TÓPICOS**

A sulfacetamida sódica, em pomada ou solução oftálmica, é eficaz no tratamento da conjuntivite bacteriana e como fármaco adjuvante no tracoma. Outras drogas, como acetato de mafenida e sulfadiazina de prata, podem ser utilizadas em queimados para a prevenção de infecções, sendo esta última preferível por demonstrar menor toxicidade.

### **Dapsona**

A dapsona é um membro da classe de sulfonas utilizada no tratamento da hanseníase e como segunda linha na prevenção da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Possui o mesmo mecanismo de ação das sulfonamidas e, em associação com o trimetoprim ou a pirimetamina, apresentam propriedades sinérgicas.

- **Dapsona (hanseníase):** 100 mg (1 vez ao dia) + 100 mg (1 vez ao mês em dose supervisionada) associada à rifampicina 600 mg (1 vez ao mês em dose supervisionada) por 6 meses para a hanseníase paucibacilar. No esquema multibacilar, adiciona-se à terapêutica clofazimina 50 mg (1 vez ao dia) e 300 mg (1 vez ao mês em dose supervisionada), completando o tratamento após 12 meses.

### **22.1.7. TOXICIDADE**

As sulfonamidas são altamente seletivas para a di-hidropteroate sintase, enzima alvo no mecanismo de ação inibitório dessas drogas, que, favoravelmente, não é expressa pela células dos mamíferos e, portanto, os seres humanos não são afetados por essa classe de fármacos, sendo relativamente desprovidos de efeitos adversos.

Os efeitos colaterais mais comumente descritos são febre, náuseas, vômitos, diarreia, erupções cutâneas, dermatite esfoliativa, fotossensibilidade, urticária e complicações no trato urinário.

Fármacos menos solúveis, como a sulfadiazina podem, em altas doses e associados à baixa ingestão hídrica, provocar cristalúria e depósitos tubulares de cristais de sulfonamida. Dessa forma, a manutenção do alto fluxo de urina e a administração de bicarbonato de sódio, com o objetivo de alcalinizar a urina, constituem a abordagem mais utilizada no manejo dessa complicação. Outros efeitos adversos no trato urinário são a necrose tubular, a nefrite intersticial e a angíte necrotizante.

No sistema hematopoiético, podem acarretar reações mais graves causadas por anemia hemolítica aguda ou aplástica, agranulocitose, trombocitopenia e reações leucemoides. A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) pode contribuir para o aparecimento de complicações hemolíticas.

A administração dessa classe no final da gestação pode promover o surgimento de icterícia neonatal ou kernicterus por competição dos locais de ligação à bilirrubina na albumina plasmática, o que resulta em níveis séricos elevados de bilirrubina não conjugada que, associados ao sistema de acetiltransferase fetal imaturo, podem aumentar os níveis de sulfonamida livre, tornando ainda maior o risco de desenvolver essa complicação e resultar em lesão cerebral em recém-nascidos.

Reações de hipersensibilidade como eritema nodoso ou multiforme, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson, e anafilaxia podem ocorrer após a administração desses fármacos por qualquer via.

Em relação à dapsona, cerca de 5% dos pacientes podem apresentar efeitos adversos como meta-hemoglobinemia após a sua administração, tipicamente relacionada aos pacientes com deficiência de G6PD.

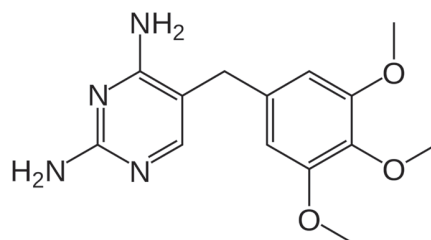
## 22.2. TRIMETOPRIM

### 22.2.1. INTRODUÇÃO

O trimetoprim (TMP) foi inicialmente utilizado em humanos no ano de 1962 e, em 1968, foi, pela primeira vez, associado com as sulfonamidas. No início da década de 1970, na Finlândia, foi utilizado como profilaxia de infecções urinárias e, posteriormente, como tratamento de infecções agudas do trato urinário.

### 22.2.2. QUÍMICA

O trimetoprim foi criado por Bushby e Hitchings com o objetivo primário de desenvolver um fármaco que apresentasse propriedades sinérgicas com as sulfonamidas. A fórmula química 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibenzil) pirimidina, que deu origem à droga, surgiu após uma série de testes com diaminopiridinas, substâncias inibidoras da enzima di-hidrofolato redutase presente nas bactérias, nos quais se verificou que, entre os compostos estudados, este era o que apresentava menos efeitos adversos e melhores resultados combinados com sulfonamidas.



**Figura 3.** Estrutura química do Trimetoprim.

### 22.2.3. MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação do trimetoprim é similar ao das sulfas, focando a inibição da formação do tetrafolato (THF) bacteriano, porém ambas as drogas atuam em diferentes estágios da via. Para a formação de deoxinucleotídeos, unidades estruturais do DNA bacteriano, é necessária a conversão de difolato (DHF) em tetrafolato, a qual se dá pela ação da enzima chamada difolato redutase (DHFR). O trimetoprim tem seu mecanismo de ação inibindo a enzima DHFR, impedindo, assim, a síntese do DNA bacteriano, caracterizando-se como um fármaco bacteriostático. É válido ressaltar que o poder de ação desse fármaco é de 50.000 a 100.000 vezes maior na DHFR bacteriana que na enzima humana, denotando alta especificidade.

### 22.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Os mecanismos de resistência bacterianos ao trimetoprim podem ser cromossomo mediados ou plasmídeo mediados, como mudanças na permeabilidade das células, diminuição da capacidade de ligação entre bactéria e fármaco, superprodução ou alteração da DHFR. Entre estes, pode-se destacar a substituição de um único aminoácido no gene *dhfr*, havendo, hoje, cerca de 20 genes transferíveis *dhfr* resistentes a DHFR, sendo *dhfrI* e algumas variantes de *dhfrII* os mais comunsdestes.

### 22.2.5. FARMACOCINÉTICA

O trimetoprim pode ser administrado tanto por via oral, quanto por parenteral, porém aquela sendo melhor absorvida que esta. A absorção ocorre, pronta e quase totalmente, no trato gastrointestinal. É distribuído tanto em líquidos corpóreos, como saliva, plasma, bile, leite humano, sêmen e líquido cefalorraquidiano, quanto em tecidos corporais, como rins e pulmão. Seu pico sérico ocorre entre 1 a 4 horas, após a ingestão de 100 mg em 1µg/mL. Cerca de 70% da dose administrada é excretada na urina dentro de 24 horas, porém o remanescente da droga é excretado via renal e hepática.

### 22.2.6. USO CLÍNICO

Quando usado isoladamente, o trimetoprim é um fármaco direcionado para o sistema urinário. Suas principais indicações são a prevenção de infecções urinárias não complicadas recorrentes em mulheres sem alterações anatômicas e o tratamento de infecções urinárias agudas, em doses de 100mg duas vezes ao dia.

Quando administrado em conjunto com sulfametoxazol, pode ser administrado via oral (VO) e intravenosa (IV). O uso combinado das drogas diminui o desenvolvimento de resistência já que as duas drogas agem em enzimas diferentes. As indicações da combinação são, principalmente, infecções respiratórias do trato respiratório superior, infecções urinárias e prostatites, uma vez que abrangem tanto bactérias aeróbias gram-positivas, como *Listeria monocytogenes*, grande parte das cepas de *streptococcus pneumoniae* e *staphylococci*, quanto gram-negativas, como cepas de *Haemophilus influenzae* e certas *enterobactérias*. É válido ressaltar que, devido ao histórico uso da combinação, muitas cepas podem ser resistentes, sendo necessário cuidado nos tratamentos empíricos. Além disso, o uso de SMX em conjunto com TMP, via IV, está indicado em pneumonias moderadas e graves por *pneumocistis jirovecii*, sendo o tratamento de escolha.

### 22.2.7. TOXICIDADE

Mesmo sendo de 50.000 a 100000 vezes mais ativo contra DHFR bacteriana, o trimetoprim causa, ainda assim, efeitos colaterais em humanos. A interferência na via metabólica do ácido fólico traz consigo um dos principais efeitos colaterais, a supressão medular, cursando com anemia megaloblástica. Outros possíveis efeitos colaterais incluem febre medicamentosa, comprometimento do sistema nervoso central, reações cutâneas, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, náuseas e vômitos, hipercalemia, efeitos gastrintestinais e leucopenia e trombocitopenia - advindas da mielossupressão.

É digno de destaque o efeito do trimetoprim e sulfametoxazol na gravidez, principalmente no primeiro trimestre e no período pré-conceptivo - visto que o trimetoprim pode reduzir os níveis de folato em até 50 dias após a exposição. A combinação pode aumentar o risco de defeitos no fechamento do tubo neural, malformações cardiovasculares, *kernicterus* e anemia hemolítica aguda.

O uso de trimetoprim e sulfametoxazol em conjunto com metotrexato pode ser potencialmente danoso. Primeiramente, porque tanto a combinação de SMX e TMP, quanto o metotrexato agem bloqueando a formação de folato, potencializando, assim, o efeito tóxico mielossupressor. Outros fatores são o potencial efeito nefrotóxico do SMX e metotrexato, podendo ocasionar não somente dano renal, mas também uma maior concentração sérica dos fármacos.

### 22.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSEN, J. T. et al. Trimethoprim use in early pregnancy and the risk of miscarriage: a register-based nationwide cohort study. **Epidemiology & Infection**. v. 141, n. 8, p.1749-1755, 2013.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o Controle da hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BUSHBY, S. R.; HITCHINGS, G. H. Trimethoprim, a Sulphonamide Potentiator. **British Journal of Pharmacology and Chemotherapy** v. 33, n.1, p. 72–90,1968.

CAPASSO, C.; SUPURAN, C. T. Sulfa and trimethoprim-like drugs—antimetabolites acting as carbonicanhydrase, dihydropteroatesynthase and dihydrofolate reductase inhibitors." **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry** v. 29, n.3, p.379-387, 2014.

CARTA, F.; SCOZZAFAVA, A.; SUPURAN, C. T. Sulfonamides: a patent review (2008–2012). **Expert opinion on therapeutic patents**. v. 22, n. 7, p.747-758, 2012.

CUDMORE, J. et al. Methotrexate and Trimethoprim-Sulfamethoxazole: Toxicity from This Combination Continues to Occur. **Canadian Family Physician** v. 60, n. 1, p. 53–56, 2014.

ELIOPOULOS, G. M.; PENTTI, H. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. **Clinical infectious diseases** v.32, n.11, p. 1608-1614, 2001.



GOLAN, David E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy.** 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HAUSER, Alan. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent.** 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, Bertram G.; MASTERS, Susan B.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia básica e clínica.** 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KIELHOFNER, M. A. Trimethoprim-sulfamethoxazole: pharmacokinetics, clinical uses, and adverse reactions. **Texas Heart Institute Journal.** v. 17, n. 2, p. 86-93, 1990

KOŁACZEK, Aneta et al. Biological activity and synthesis of sulfonamide derivatives: a brief review. **Chemik, Siedlc,** v. 68, n. 7, p.620-628, 2014.

SIVOJELEZOVA, A. et al. Trimethoprim-sulfonamide combination therapy in early pregnancy. **Canadian Family Physician.** v.49, p.1085-1086, 2003.

SKÖLD, O. Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. **Drug Resistance Updates.** v. 3. n. 3, p. 155-160, 2000.

SKÖLD, O.; SWEDBERG, G. Sulfonamides and trimethoprim. **Antimicrobial Drug Resistance.** p. 345-358, 2017.

SNEADER, W. History of Sulfonamides. **Encyclopedia of Life Sciences,** [s.l.], p.1-2, 25 abr. 2001. John Wiley & Sons, Ltd. <http://dx.doi.org/10.1038/npg.els.0003625>.

SUN, Y.; WU, C.; OLSEN, J. Trimethoprim use before pregnancy and risk of congenital malformation: reanalyzed using a case-crossover design and a case-time-control design. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety.** v. 23, n. 10, p.1076-1083, 2014.

VILA-COSTA, M. et al. Degradation of sulfonamides as a microbial resistance mechanism. **Water Research.** v. 115, p. 309-317, 2017.

WRIGHT, P. M.; SEIPLE, I. B.; MYERS, A. G. The evolving role of chemical synthesis in antibacterial drug discovery. **Angewandte Chemie International Edition** v. 53, n. 34, p8840-8869, 2014.

# 23 QUINOLONAS

Laís Gomes Neves, Eduardo Austregésilo Corrêa, Oto Maia Pereira, Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## CASO CLÍNICO:

Paciente IVN de 24 anos, sexo feminino, parda, natural e procedente de Encanto-RN, é admitida na UPA de sua região com queixa de ardor ao urinar. Paciente relata que, há duas semanas, iniciou quadro de disúria, ardor e dor em queimação, de intensidade 8/10, que não irradia, associada à forte odor urinário, polaciúria e dor em hipogastro. Nega febre, hematúria e edema. Nega corrimento vaginal, tendo realizado prevenção ginecológica há 4 meses. Há uma semana, procurou atendimento médico neste local, tendo recebido e feito corretamente o tratamento (sic) de Pyridium 200mg (cloridrato de fenazopiridina) de 8/8h, referindo piora dos sintomas durante o tratamento. Após descartar risco de gravidez, foi receitado ciprofloxacino 500mg, 6/6h durante 7 dias.

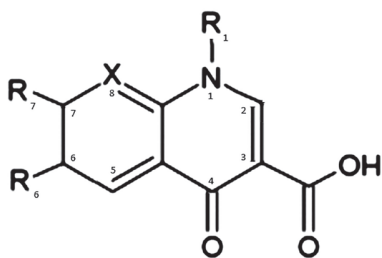
**HD: Infecção do trato urinário inferior.**

## 23.1. INTRODUÇÃO

Quinolonas são antibióticos formados por uma molécula de ácido carboxílico na posição 3 do anel primário. O ácido nalidíxico, isolado como subproduto da cloroquina, foi a primeira quinolona disponibilizada para o tratamento das infecções do trato urinário. A introdução das quinolonas fluoradas (ciprofloxacino e norfloxacino) foi um grande avanço terapêutico. Esses fármacos têm uma ampla variedade de tratamento antimicrobiano, porém, em virtude dos efeitos colaterais descobertos pós-comercialização (fototoxicidade, cardiotoxicidade e hepatotoxicidade), diversos foram retirados de circulação (esparfloxacino, gatifloxacino, clinafloxacino). Novas quinolonas foram surgindo de acordo com a deleção de resistência, aumentando, cada vez mais, o espectro de ação; com isso, houve a necessidade de classificar em gerações. Após cada geração, há um maior espectro de ação, sendo esta em número de quatro. Esse sistema de classificação foi introduzido em 1997, mostrando-se eficaz em associar os diferentes membros dessa classe de antibióticos.

## 23.2. QUÍMICA

Estruturalmente, as quinolonas são uma classe de drogas sintéticas formada por um núcleo heteroaromático bicíclico, incluindo um grupo carboxílico, uma carbonila e um átomo de azoto (Figura 1). Algumas fluoroquinolonas contêm um substituinte flúor na posição 6 e uma molécula de piperazina na posição 7.



Congêneres	R1	R6	R7	X
Ciprofloxacino		-F		-CH-
Ofloxacino		-F		-CH-
Levofloxacino		-F		
Gemifloxacino		-F		-N-

Fonte: Goodman & Gilman, 2012 (Adaptado)

**Figura 1.** Fórmula estrutural de Quinolonas e Fluoroquinolonas.

### 23.3. MECANISMO DE AÇÃO

O grupo carboxila na posição 3 e o grupo cetona na posição 4 são considerados essenciais para a atividade das quinolonas. Por meio dessas duas estruturas, serão estabelecidas pontes de hidrogênio com as bases da cadeia simples do DNA bacteriano, que interfere na ação da DNA girase ou da topoisomerase IV, impedindo a replicação, transcrição, reparação e recombinação do DNA bacteriano e induzindo a morte celular. As quinolonas destroem a célula bacteriana por dois mecanismos: o primeiro seria a falha na ação dessas enzimas que irá originar diversos erros em vários processos nucleares, como na replicação de DNA bacteriano, o que compromete a sobrevivência celular; o segundo seria que o complexo enzima-DNA alterado tem a capacidade de fragmentar todo o genoma bacteriano. Assim, as quinolonas transformam a DNA girase e a topoisomerase IV em toxinas celulares.

### 23.4. CLASSIFICAÇÃO DAS QUINOLONAS

#### 23.4.1. PRIMEIRA GERAÇÃO

O ácido nalidíxico foi modificado, dando origem às quinolonas de primeira geração: ácido oxolínico, cinoxacina, ácido piromídico, ácido piperimídico e flumequina. Sendo esta, a primeira quinolona a receber um átomo de flúor em sua estrutura, o que deu indícios de

que a atividade contra bactérias gram-positivas poderia ser melhorada, além de mostrar que a atividade antibacteriana aumentou cem vezes em relação às quinolonas anteriores. Essa geração mostrou-se eficaz contra bactérias gram-negativas aeróbias (como *Pseudomonas*), porém tendo fraca atividade nas demais. Seu uso foi descontinuado pela enorme gama de efeitos colaterais que acarretavam, além de terem sido produzidas melhores.

### 23.4.2. SEGUNDA GERAÇÃO

Uma excelente inovação surgiu pela conjugação do átomo de flúor na posição 6 da flumequina com o anel piperazídico na posição 7, resultando no norfloxacino (Figura 2). O norfloxacino mostrou um espectro de ação mais ampliado, sendo ativo contra gram-negativos e gram-positivos, porém ainda não sendo adequado para uso sistêmico. O norfloxacino é usado para infecção do trato urinário, começando o escalonamento, mas, também, para gonorreia, prostatites, febre tifoide e como segunda linha para tuberculose pulmonar.

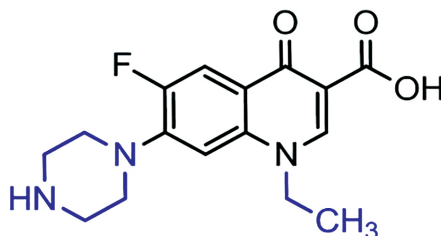


Figura 2. Fórmula estrutural do Norfloxacino.

### 23.4.3. TERCEIRA GERAÇÃO

Essas quinolonas possuem uma complexidade estrutural muito maior, com melhorias em nível da atividade antimicrobiana. Seu espectro já engloba *Streptococcus pneumoniae*, além de administração diária de dose única, o que é muito vantajoso.

A levofloxacin é a forma ativa da mistura racêmica advinda da ofloxacin, desviando a luz polarizada para a esquerda. É duas vezes mais ativa que a ofloxacin contra bactérias gram-negativas e gram-positivas. A levofloxacin é uma quinolona pulmonar, ou seja, ela é utilizada no tratamento de infecções no trato respiratório (bronquite crônica, sinusite bacteriana aguda, pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia nosocomial), pegando *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *S. Aureus*. É útil também em infecções na pele e infecções genitourinárias.

### 23.4.4. QUARTA GERAÇÃO

Toda essa geração possui atividade contra organismos anaeróbios. Com essa geração, ocorre uma melhor atividade contra gram-positivos, mantendo-se inalterada a atividade contra gram-negativos em relação aos da segunda geração.

A moxifloxacin, a gatifloxacin e a gemifloxacin são fluoroquinolonas que são, clinicamente equivalentes e com propriedades farmacocinéticas muito semelhantes. A estrutura dessas fluoroquinolonas conduz menor fotossensibilidade, contém uma maior atividade contra organismos anaeróbios e gram-positivos, destacando o fato de serem ativos contra

organismos suscetíveis à penicilina e contra estirpes de *S. Pneumoniae* resistentes à penicilina. Porém, contra meticilina, por não atingirem concentrações sanguíneas suficientes, não têm atividade contra estirpes sensíveis. Quanto à diferença entre si, observam-se as aplicações clínicas e a suscetibilidade à resistência. Nota-se que são mais potentes que a levofloxacina, mas menos eficazes que a ciprofloxacina contra gram-negativos, como *P. aeruginosa*. Porém, observam-se melhores resultados contra *S. aureus* em relação a ciprofloxacina. Em relação aos microrganismos anaeróbios, as de quarta geração gatifloxacina e moxifloxacina são mais eficazes que as demais.

As fluoroquinolonas são bastante utilizadas na terapêutica oftalmológica, como conjuntivite, úlcera de córnea e endofalmite. Sendo muito utilizadas a ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, norfloxacina, esta com menor atividade antimicrobiana.

As quinolonas de terceira e quarta geração são úteis nas pneumonias adquiridas na comunidade, sinusite aguda, bronquite crônica, uma vez que abrangem *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*.

A moxifloxacina apresenta risco de cardiotoxicidade, com prolongamento do intervalo QT.

### 23.5. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

São diversos os mecanismos de resistência às quinolonas utilizados pelas bactérias. Entre eles, o desenvolvimento de mutações nos genes cromossômicos é o principal, em que há acumulação de mutações nos genes que codificam a enzima DNA-girase ou a topoisomerase IV. Há, também, mutações nos genes que codificam o transporte ativo da bactéria, que são as bombas de influxo e efluxo. Ao entrar em contato com a bactéria gram-positiva, as quinolonas entram pelas porinas no ambiente intracelular; havendo menor expressão dessas proteínas, resultará em uma concentração intracelular inferior à mínima necessária para exercer efeito inibitório nas enzimas alvo e, assim, sua ação farmacológica.

Porém, apenas a seleção de estirpes bacterianas resistentes por mutação em seu genoma, não explica a crescente taxa de resistência desenvolvida pelas bactérias. Em 1998, houve a descoberta do plasmídeo *qnr* (RQMP), que tornou mais conhecida a atual resistência. Esse plasmídeo é transferido, horizontalmente, ou seja, célula-célula, transportando genes que codificam as proteínas (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD* e *qnrS*) responsáveis por proteger a DNA-girase e a topoisomerase IV da inibição das quinolonas.

Há, também, enzimas de acetilação, como variante da aminoglicosídeo acetiltransferase, que inativam a norfloxacina e ciprofloxacina por meio de acetilação.

### 23.6. FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

As quinolonas são bem absorvidas pelo trato gastrointestinal e distribuem-se, amplamente, pelos tecidos. Os níveis séricos são alcançados após 1-3h depois de uma dose de 400mg. Porém, níveis baixos são alcançados com o norfloxacino, limitando sua utilidade nas infecções urinárias. Os alimentos podem prolongar o intervalo de tempo até alcançar suas concentrações séricas ideais da sua função. A meia-vida varia de 1.5 a 16h (uso de 12 a 24h), variando de 3-5 h para norfloxacino e ciprofloxacino.

**Tabela 1.** Volume de distribuição das quinolonas em relação ao nível sérico.

Tecido	Concentração
Urina	↑
Rins	↑
Pulmão	↑
Próstata	↑
Fezes	↑
Bile	↑
Macrófagos e neutrófilos	↑
Líquido cerebrospinal	↓
Líquido prostático	↓
Ossos	↓
Líquido ascítico	~

Fonte: Goodman & Gilman, 2012 (Adaptado).

A maioria das quinolonas é eliminada pelos rins, então suas doses devem ser ajustadas em situação de insuficiência renal. A exceção é o moxifloxacino, que é metabolizado, principalmente, pelo fígado, devendo ser contraindicado em pacientes com insuficiência hepática. Nenhuma quinolona é removida eficazmente pela hemodiálise ou diálise peritoneal.

## 23.7. USO CLÍNICO

### 1. Infecções do trato urinário

As fluoroquinolonas são bastante potentes, com um espectro de atividade antibacteriano bem amplo. O norfloxacino foi muito usado, todavia o ciprofloxacino vem substituindo seu uso.

### 2. Doenças sexualmente transmissíveis

Cuidado: são contraindicadas na gravidez. Não possuem atividade contra *Treponema pallidum*, mas demonstram contra *C. Trachomatis* e *H. Ducreyi*. O uso na uretrite/cervicite, por clamídia, do ofloxacino no esquema de sete dias, é uma alternativa ao tratamento de sete dias com doxiciclina ou dose única de azitromicina. Muito eficaz, também, é o tratamento de *N. Gonorrhoeae* com dose única de ofloxacino ou ciprofloxacino, sendo esta com menos resistência. No cancroide, precisa ser administrado por três dias de ciprofloxacino para completar o tratamento.

### 3. Infecções gastrintestinais e abdominais

A Shigelose pode ser tratada com norfloxacina, ciprofloxacina ou ofloxacina administradas por cinco dias. Na diarreia do viajante (*E. coli* enterotoxigênica), as quinolonas são úteis. Deve-se observar que a ciprofloxacina e a ofloxacina são menos eficazes contra peritonite em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial. O tratamento da febre tifoide causada por *S. typhi* pode ser realizado com ciprofloxacino e ofloxacino.

### 4. Infecções do trato respiratório

As fluoroquinolonas mais recentes, como gemifloxacino e moxifloxacino, têm atividade contra *S. pneumoniae*. Elas também são úteis *H. Influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*,

*M. Pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *L. Pneumophil*. Assim como eliminar *Moraxella catarrhalis* e *H. Influenzae* do escarro e tratar exacerbações leves e moderadas em pacientes com fibrose cística, acometidos por *P. aeruginosa*.

Infecções dos ossos, das articulações e dos tecidos moles

No tratamento da osteomielite crônica, a administração necessita ser prolongada (semanas a meses). As infecções ósseas e articulares podem precisar de 4-6 semanas de fluoroquinolonas, em virtude de sua administração oral. As doses devem ser diminuídas em caso de paciente com disfunção renal. Nas infecções de pés diabéticos, as fluoroquinolonas associadas com algum antibiótico que tenha atividade antianaeróbica contituem uma escolha razoável, uma vez que aqui se tem uma combinação de bactérias.

## 23.8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th. ed. Australia: Pearson, 2014.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis o drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12th. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

# 24 ANTIFÚNGICOS ORAIS

Alana Esmeraldo da Silva, Mateus Costa Melo,  
Ana Carolina Brito de Alcantara, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

## CASO CLÍNICO:

Paciente de 46 anos, pardo, natural e procedente de Recife, portador de HIV, procurou atendimento médico devido a placas brancas, localizadas na mucosa bucal e bordas laterais da língua, que se desprendiam ao raspado. Ao exame, foi observado que havia uma fissura na comissura labial, alcançando a pele, e que o paciente utilizava prótese dentária. Também relatou disfagia, ardor na mucosa bucal e na garganta, rouquidão e perda do paladar. Foram, então, realizadas coletas de raspado na mucosa do palato, língua e orofaringe, identificando somente *Candida albicans*.

**HD: Candidose pseudomembranosa bucal e de orofaringe, por *Candida albicans*.**

## 24.1. ANTIFÚNGICOS AZÓIS

### 24.1.1. INTRODUÇÃO

Os antifúngicos azóis são de grande importância clínica, pois, além de possuírem um alto potencial terapêutico para as infecções fúngicas mais comuns, grande parte deles também apresentam baixa toxicidade. Contudo, seu uso ainda deve ser feito com cautela, sempre atentando para seus efeitos deletérios em gestantes e suas interações medicamentosas. Eles são divididos em duas classes: os imidazóis e os triazóis. Para uso oral, os principais azóis utilizados na prática clínica são o imidazol, cetoconazol e os triazóis fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol.

O primeiro relato da atividade antimicótica dos azóis ocorreu em 1944, com o estudo de Woolley sobre as propriedades da substância benzimidazol. Com a introdução em 1981 do cetoconazol para uso oral, houve um grande avanço para o tratamento de micoses sistêmicas, devido a sua melhor absorção oral e boa concentração sanguínea e tissular. Já no início da década de 1990, houve a introdução do fluconazol, um triazol que, além do amplo espectro e da baixa toxicidade, possui uma boa solubilidade em água, tornando viável seu uso tanto oral quanto intravenoso. Atualmente, os triazóis, tais como o fluconazol, o itraconazol e o voriconazol, são amplamente utilizados graças a seu grande espectro de ação, aos níveis séricos e tissulares mais constantes e a uma maior especificidade para os fungos patogênicos.

Os antifúngicos azóis também possuem alguma atividade contra bactérias gram-positivas e certos protozoários, contudo isto não é clinicamente significativo.

### 24.1.2. QUÍMICA

Os azóis são constituídos por um grupo de substâncias que têm em comum um anel heterocíclico aromático com cinco átomos. Nele, são substituídos alguns átomos de carbono



por nitrogênio e também podem contar outros átomos, como oxigênio e enxofre, como no caso dos oxazóis e tiazóis, respectivamente. A classe do azol é definida pelo número de átomos de nitrogênio presentes no anel aromático, podendo ser diazóis, triazóis e tetrazóis. A classe dos imidazóis são os diazóis na posição 1,3 diazol.

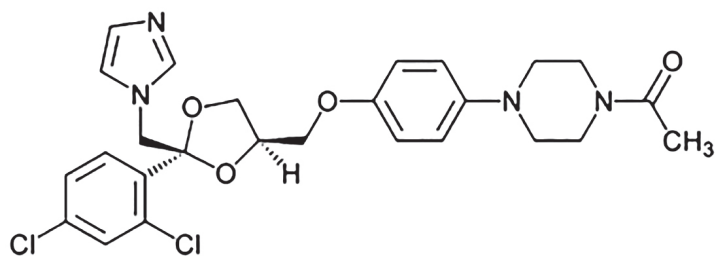


Figura 1. Estrutura do cetoconazol.

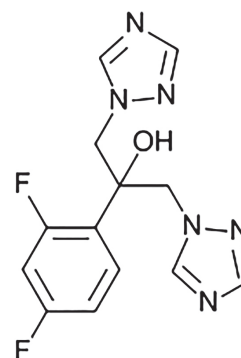


Figura 2. Estrutura do fluconazol.

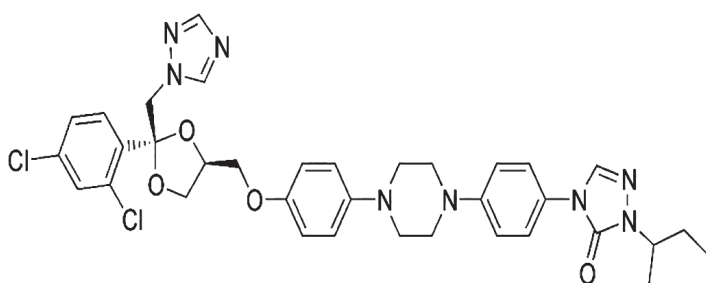


Figura 3. Estrutura do itraconazol.

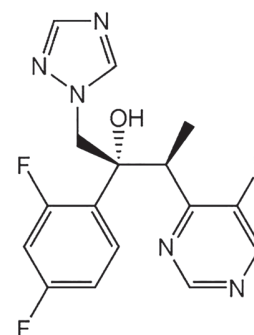


Figura 4. Estrutura do voriconazol.

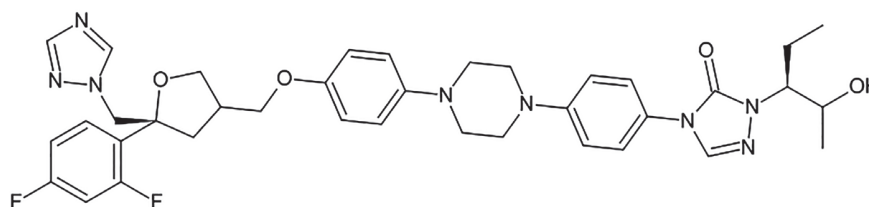


Figura 5. Estrutura do posaconazol.

### 24.1.3. MECANISMO DE AÇÃO

Sua ação antimicótica consiste na inibição da enzima 14- $\alpha$ -lanosterol desmetilase, que é responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol, o qual é fundamental para a integridade da membrana citoplasmática fúngica. Com a inibição da síntese e a depleção do ergosterol, ocorre o acúmulo de 1-4 $\alpha$ -metilesteróis, esteróis incomuns que alteram o arranjo das cadeias acil dos fosfolipídios da membrana plasmática, comprometendo sua permeabilidade e fluidez. Ademais, também há comprometimento secundário de determinados sistemas enzimáticos de membrana, o que inibe o crescimento celular micótico. Com essas alterações, ocorre a perda de elementos vitais, como cátions e proteínas, resultando, por fim, no rompimento da membrana citoplasmática. Existe também o aumento da permeabilidade devido ao efeito direto dessas substâncias na membrana celular, porém, esse efeito é significativo apenas no uso tópico, na qual são alcançadas as concentrações necessárias. Vale ressaltar que a dose administrada é determinante para a ação dos azóis.

O principal alvo molecular dos azóis, a enzima 14- $\alpha$ -lanosterol desmetilase, também é descrita como citocromo P450-Erg11p ou Cyp51p, o que explicita o gene responsável por sua síntese, seu envolvimento com os complexos enzimáticos semelhantes e sua relação com os efeitos adversos no corpo humano. A inibição do citocromo P450 pelos azóis, além de estar relacionado à interação medicamentosa, pode provocar, também, a diminuição da síntese de glicocorticoides e testosterona em mamíferos, efeito mais observado no uso clínico do cetoconazol do que nos triazóis.

#### 24.1.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

O desenvolvimento de resistência aos azóis é cada vez mais frequente, sendo mais comum em pacientes imunocomprometidos, com uso prolongado desses medicamentos. A resistência, especialmente ao fluconazol, em pacientes HIV-positivos tem sido descrita nos casos avançados de candidíase orofaríngea ou esofágica, em infecções por *Aspergillus fumigatus* e por *Cryptococcus neoformans*.

Os mecanismos de resistência, de forma básica, estão relacionados à alteração da qualidade ou da quantidade do alvo dos antimicóticos, na dificuldade do acesso ao alvo ou a combinação dos dois. Entre eles, os principais são a alteração da enzima conversora, a alteração da biossíntese do ergosterol, a baixa penetração na membrana celular e a sobre expressão da enzima-alvo. A alteração no alvo, 14- $\alpha$ -lanosterol desmetilase, ocorre devido às mutações em seu gene precursor, ERG11, o que reduz sua afinidade com os fármacos, mas sem alterar sua funcionalidade. Já a alteração na biossíntese de ergosterol é provocada por lesões na D5 (6) –desaturase, que resulta na síntese de 14- $\alpha$  -metil fecosterol, que ainda é viável para a célula fúngica. Quanto à baixa penetração da droga na membrana citoplasmática, pode ser consequência tanto da atividade elevada das bombas de efluxo como da alteração primária da membrana que impede sua entrada. O aumento da quantidade de enzimas ativas, por outro lado, compensa a ação dos antimicóticos com uma superprodução de ergosterol.

#### 24.1.5. FARMACOCINÉTICA

O **cetoconazol** tem sua absorção dependente da acidez gástrica. É menos absorvido quando há uso concomitante de neutralizadoras de acidez ou supressores da secreção ácida gástrica, e melhor se administrado com bebida ácida, como refrigerante à base de cola. Na circulação, 99% encontram-se ligados às proteínas plasmáticas, e sua meia-vida varia de 2 a 8 horas. Sua metabolização é hepática, sendo a CYP3A4 a principal enzima responsável por seu metabolismo. O cetoconazol é eliminado, principalmente, pela bile, e uma menor parte pela urina (13%).

O **fluconazol** possui uma ótima absorção no trato gastrointestinal, chegando a alcançar concentrações plasmáticas pouco inferiores se comparado a seu uso por via intravenosa. Quando administrado por via oral, aproximadamente 80% do fármaco chega à circulação, independentemente da presença de alimentos ou da acidez gástrica. Maior parte do fármaco é eliminado pela urina, com 60 a 75% eliminados sem alterações, e uma menor parte, cerca de 10%, pelas fezes. Sua meia-vida é de 27 a 34 horas em pacientes com função renal preservada, podendo aumentar para 59 a 98 horas se o clearance de creatinina estiver de 35 a 14 mL/min, sendo necessário, portanto, ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal. Além de ser solúvel em água e de ter uma alta biodisponibilidade, o fluconazol se difunde,

rapidamente, nos líquidos corporais, como na saliva, no leite e no escarro, e penetra bem a barreira hematoencefálica, com aproximadamente 70% da concentração sanguínea presente no líquor cefalorraquidiano, mesmo sem inflamação das meninges.

O **itraconazol** pode ser administrado via oral por meio de cápsulas ou por solução de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, a qual torna o fármaco mais solúvel em água, possibilitando, também, sua administração por via intravenosa. Por meio da cápsula, o Itraconazol é mais bem absorvido após a ingestão de alimento, ainda mais se acompanhado de refrigerante à base de cola; enquanto a solução oral é mais bem absorvida em jejum, podendo alcançar uma biodisponibilidade maior em relação às cápsulas. A absorção das cápsulas por pacientes com SIDA é, aproximadamente, a metade se comparada aos imunocompetentes. As duas formas alcançam a concentração máxima em 4 a 6 após administrado. A metabolização do Itraconazol é hepática, tendo como metabólito ativo o hidroxí-itraconazol; este possui uma concentração plasmática cerca de duas vezes maior em relação ao fármaco nativo. Ambos têm características farmacocinéticas semelhantes e se ligam quase totalmente (mais de 99%) às proteínas plasmáticas. A meia-vida do fármaco é em torno de 19 a 22 horas. Sua concentração nos tecidos, na saliva, no pus e no escarro é alta, contudo, ele não alcança a urina e nem líquor, mesmo na presença de meninges inflamadas. Sua meia-vida é inalterada na insuficiência renal e na hemodiálise, enquanto, na cirrose hepática, a meia-vida é elevada. Seu uso em gestantes não é recomendado pelo risco teratogênico.

O **voriconazol** possui uma biodisponibilidade alta, de aproximadamente 96%, quando administrado por via oral. Apesar de sua estrutura química ser semelhante ao fluconazol, é menos hidrossolúvel, necessitando-se de uma solução em éter de sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina para ser administrado por via intravenosa. Cerca de 58% do fármaco absorvido é ligado a proteínas plasmáticas, e sua meia-vida na circulação é de 6 horas (variando de acordo com a expressão de suas enzimas metabolizadoras, principalmente a CYP2C19). O voriconazol é amplamente distribuído pelos tecidos, e cerca de metade da concentração plasmática pode ser encontrada no líquor. Contudo, sua forma ativa é encontrada em menos de 2% na urina, enquanto mais de 80% de seu metabólito inativo é excretado por essa via. Não é necessário alterar a posologia na disfunção renal, contudo, deve-se atentar que a hemodiálise remove, significativamente, o fármaco da circulação. Sua eliminação ocorre, principalmente, pelo metabolismo hepático, sendo necessário ajustar a dose quando houver insuficiência hepática. O metabolismo deste fármaco não ocorre de forma linear, sendo que o aumento da dose administrada pode superar a exposição sistêmica esperada. Isso se deve à saturação das vias de metabolização. Já nas crianças de 2 a 12 anos, o metabolismo pode ocorrer de forma mais rápida, sendo, portanto, necessárias doses mais elevadas para uma resposta adequada. O sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina, necessário para o uso intravenoso, tem sua excreção totalmente renal e pode-se acumular quando o clearance de creatinina está abaixo de 50mL/min, levando a efeitos tóxicos indesejáveis.

O **posaconazol** é lipofílico e é comercializado como uma suspensão com aroma de cereja, para administração por via oral. Sua biodisponibilidade aumenta com a presença de alimentos, ainda mais se houver alto teor de gordura. Por outro lado, a redução da acidez gástrica compromete sua absorção. Além de sua meia-vida de fase terminal ser elevada, de 20 a 30 horas, o posaconazol se distribui amplamente, e 98% está ligado às proteínas plasmáticas. Sua metabolização é limitada e não ocorre de forma significativa pelo sistema de

CYP, sendo, principalmente, através da biotransformação pela via enzimática uridina difosfato - glucuronosiltransferase (UDP - UGT) e servindo como substrato para glicoproteína-P. Sua depuração é predominantemente fecal e, aproximadamente, 13% renal. Portanto, um quadro diarreico pode reduzir seus níveis plasmáticos. O ajuste para insuficiência renal não é necessário; contudo, sua concentração mediante insuficiência hepática pode estar aumentada, devendo-se corrigir a posologia nesses casos.

### Interações medicamentosas

A tabela 1 apresenta algumas interações medicamentosas dos antifúngicos azóis.

O **cetoconazol** é um potente inibidor da CYP3A4. A coadministração com outros inibidores desse sistema enzimático é contraindicada, pois os fármacos envolvidos podem aumentar suas concentrações plasmáticas de forma a gerar efeitos tóxicos significativos ao paciente.

O **fluconazol** é inibidor da CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19. Na presença de azotemia ou o consumo >400mg/dia desse fármaco, podem predispor interações incomuns. Também se deve atentar para o uso de drogas que, potencialmente, prolongam o intervalo QT e são metabolizadoras CYP3A4, pois seu uso concomitante é contraindicado.

O **itraconazol** é inibidor da CYP3A4, está associado a muitas interações medicamentosas, bem como também está contraindicado seu uso em conjunto de fármacos metabolizados pelo CYP3A4.

O **voriconazol** é inibidor da CYP2C9, CYP3A4 e CYP2A19 e também é metabolizado por elas. Além disso, seu metabólito, voriconazol N-óxido, também as inibe. Seu uso está contra-indicado com rifampicina, carbamazepina, terfenadina, astemizol, quinidina, cisaprida, pimozida, barbitúricos longactivos, sirolimus, ritonavir, rifabutina, entre outros.

Tabela 01 – Interações Medicamentosas	
Drogas que têm sua concentração plasmática aumentada com o uso dos azóis	Drogas que diminuem a concentração plasmática dos azóis
Digoxina Omeprazol Felodipina Fenitoína Nevirapina Zidovudina Losartana Glipizida Metilprednisolona	Rifampicina Fenitoína Carbamazepina Isoniazida Ritonavir Barbitúricos de ação prolongada
Drogas que diminuem a absorção dos azóis	Drogas contraindicadas para uso concomitante aos azóis

Antiácidos  
Inibidores da bomba de H<sup>2</sup>

- Sinvastatina
  - Lovastatina
  - Vincristina
  - Terfenadina
  - Astemizol
  - Salmeterol
- Ciclosporina  
Clopidogrel  
Tacrolímus  
Alprazolam  
Triazolam  
Midazolam  
Nifedipina

Fonte: Acervo de Ederson Aragão Ribeiro.

O **posaconazol** inibe a CYP3A4. Sua associação está contraindicada com substratos de CYP3A4 que prolongam o intervalo QT, alcaloides de ergot, sirolimus e inibidores de hidroximetilglutaril-coenzima A redutase, como a sinvastatina, a atorvastatina e a lovastatina.

#### 24.1.6. USO CLÍNICO

O **cetoconazol** foi substituído na terapêutica de todas as micoses pelo itraconazol, pois este último apresenta um maior espectro de ação, melhor distribuição e menos efeitos adversos. Seu uso por via oral pode ser justificado quando a relação custo-benefício é mais favorável. Além disso, sua propriedade de inibir a produção em excesso de glicocorticoides pode ser benéfica em pacientes com síndrome de Cushing.

O **fluconazol** é indicado para o tratamento de dermatomicoses, tais como candidíase, pitiríase versicolor e tinhas; infecções pela maioria das espécies de *Candida sp.*; *paracoccidiomycose*, *infecção por Coccidioides immitis* e *Cryptococcus neoformans*. Como o fluconazol possui uma boa concentração no líquido cefalorraquidiano, ele também é utilizado na terapia das meningites por esses fungos, principalmente quando a anfotericina B não pode ser utilizada. Além disso, ele pode servir para o tratamento de endocardite e infecções oculares por cândida. Para o tratamento de outras infecções, como infecções esqueléticas, infecções pulmonares, esporotricose, histoplasmose e blastomicose, o itraconazol apresentou resultados superiores. O fluconazol não é indicado para aspergilose e mucormicose. O seu profilático em receptores de transplante de medula óssea tanto reduz a incidência de micoses profundas como melhora a sobrevivência desses pacientes. A profilaxia para neonatos prematuros e de baixo peso deve ser considerada, principalmente naqueles de alto risco. Para a profilaxia em síndrome da imunodeficiência adquirida, seu uso pode reduzir a incidência de algumas infecções. Apesar disso, o desenvolvimento de resistência aos azóis torna-se contraindicado para a profilaxia nesses pacientes.

O **itraconazol** é indicado para o tratamento de aspergilose, blastomicose, histoplasmose, coccidioidomycose, paracoccidioidomycose, dermatofitoses, onicomicoses, candidíase (oral, cutânea, mucocutânea e vaginal), pitiríase versicolor e esporotricose. O itraconazol também é útil na profilaxia de micoses profundas em neutropênicos.

O **voriconazol** é indicado, principalmente, na aspergilose invasiva, fusariose invasiva, scedosporiose, infecções graves por cândida, incluindo candidemia e oroesofagiana (inclusive por *Candida krusei*), e *paracoccidiomycose* crônica. Estudos apontam que a resposta de infecções fúngicas cerebrais ao voriconazol é promissora.

O **posaconazol** é eficaz no tratamento para diversas infecções fúngicas, tais como aspergilose, cromoblastomicose, fusariose e coccidioidomycose. Contudo, seu uso está

indicado apenas quando não for possível utilizar o tratamento de primeira linha ou quando a infecção é refratária ao tratamento de escolha. Sua principal indicação consiste na profilaxia temporária em pacientes de alto risco para infecções fúngicas invasivas, sobretudo no período de neutropenia. Pacientes como receptores de transplante de medula óssea, em quimioterapia mielossupressora para síndrome mielodisplásica ou com leucemia mieloide aguda podem-se beneficiar de seu uso. Estudos recentes apontam que o posaconazol pode ser útil no tratamento de infecções fúngicas com envolvimento do sistema nervoso central.

#### **DOSE HABITUAL**

O **cetoconazol** geralmente é utilizado como dose diária, variando de 200 a 400 mg.

O **fluconazol** pode ser administrado por via oral, por comprimidos de 50, 100, 150 e 200 mg ou como pó para suspensão; e por via intravenosa de 200 e 400 mg, os dois com 2 mg/mL. A dose diária deve ser determinada de acordo com o patógeno, variando de 50 a 400 mg/dia. Se necessário, a dose de ataque no primeiro dia do tratamento deve ser o dobro da de manutenção. Para crianças, a dose deve ser de 3 a 12 mg/kg.

O **itraconazol** está disponível em cápsulas de 100 mg e suspensão oral de 100 mg/10mL, para uso por via oral. Para micoses profundas, é feita uma dose de ataque por três dias com 200 mg, 3 vezes por dia. Em seguida, faz-se 200 mg duas vezes ao dia, acompanhada com a alimentação. E para a maioria das demais infecções, faz-se 200 mg/dia.

O **voriconazol** é encontrado como comprimido, de 50 e de 200 mg e um pó para suspensão a 40 mg/L, para administração por via oral. Também pode ser feito por via intravenosa como uma solução em éter de sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina de 200 mg. A dose habitual por via oral varia de 200 a 300 mg. Já por via intravenosa, recomendam-se duas doses de 6 mg/kg, separadas por 12 horas, e, em seguida, mantém-se 3 a 4 mg/kg a cada 12 horas.

O **posaconazol** pode ser encontrado como uma suspensão oral de 40 mg/mL. Geralmente, faz-se 200 mg, 3 vezes ao dia, como profilaxia. Para o tratamento, é iniciada a dose de 200 mg, 4 vezes ao dia e alterada para 400 mg, duas vezes ao dia, quando há melhora da infecção. Recomenda-se que seja administrado juntamente com a alimentação.

#### **AJUSTES**

Nos casos de comprometimento da função hepática, deve-se manter o esquema habitual, mas reduzindo a dose de manutenção pela metade.

Nos casos de insuficiência renal, podem-se usar as formulações orais normalmente. Contudo, deve-se evitar o uso intravenoso de fármacos que contêm ciclodextrina, pois esta pode se acumular nos rins, comprometendo ainda mais a função renal.

#### **24.1.7. TOXICIDADE**

Os azóis, de forma geral, são bem tolerados. Os efeitos adversos são raros, e os mais comuns deles são náusea, vômito, desconforto abdominal, diarreia e cefaleia. Contudo, além das particularidades de cada fármaco, as suas interações com outras drogas podem potencializar efeitos adversos de um ou de outro, tornando-os mais significativos. Além disso, é importante considerar reações alérgicas e farmacodermias, como a síndrome de Stevens-Johnson, apesar de raramente ocorrerem. Todos os azóis são potencialmente hepatotóxicos, e tratamentos prolongados, em altas doses, ou com comprometimento prévio, podem afetar a função hepática.

E isso se reflete em elevação das transaminases, da fosfatase alcalina e das bilirrubinas séricas, bem como a diminuição da atividade de protrombina. Portanto, é importante o monitoramento da função hepática. Grande parte dos efeitos adversos cessam com o uso contínuo ou com a redução da dose, mas se houver comprometimento importante, deve-se suspender a medicação.

O cetoconazol, além dos efeitos já mencionados, também pode provocar tontura, diminuição da libido, alopecia, erupção maculopapular. Já o fluconazol também pode provocar alopecia reversível, e em uso conjunto com drogas que prolongam o intervalo QT, pode causar arritmias. O itraconazol pode desencadear insuficiência cardíaca congestiva caso haja comprometimento ventricular prévio, hipopotassemia, insuficiência suprarrenal, edema de membros inferiores, hipertensão arterial, rabdomiólise, e, em conjunto com outros medicamentos, como a ciclosporina, também pode ser nefrotóxico. O voriconazol pode levar ao comprometimento reversível na retina, provocando visão turva, fotofobia, alteração na percepção de cores e diminuição da acuidade visual, além de alucinações tanto visuais quanto auditivas após a primeira dose. O posaconazol pode provocar erupção cutânea, visão turva, tremores, hipertensão arterial, anorexia, fadiga e outros ainda mais graves, como torsades de pointes, síndrome hemolítico urêmica, aumento da creatinina, alaninaaminotransferase, aspartatoaminotransferase, fosfatase alcalina, hipocalcemia e hipomagnesemia.

#### **USO NA GRAVIDEZ**

Estudos em animais indicam que o cetoconazol, o fluconazol, o itraconazol e o posaconazol devem ser evitados na gravidez, exceto se os benefícios justifiquem o risco (Categoria C). O voriconazol é contraindicado durante a gestação (Categoria D). Além disso, deve-se evitar o uso dos azóis após o parto, pois alguma quantidade pode estar presente no leite materno.

## **24.2. FLUCITOSINA**

### **24.2.1. INTRODUÇÃO**

A flucitosina foi descoberta em 1957, em busca de novos medicamentos com propriedades anticancerígenas. Contudo, foi descoberto um potente agente antifúngico, com efeitos fungistáticos e fungicidas, usados no tratamento de infecções por *Cryptococcus neoformans*, *Candida* sp., *Torulopsis* sp. e *Aspergillus*.

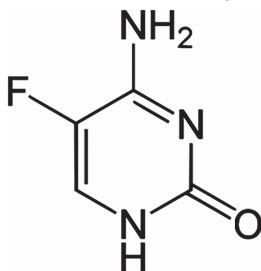
### **24.2.2. QUÍMICA**

A flucitosina é uma pirimidina fluorada análoga de citosina (5-fluorocitosina) um composto orgânico formado por um anel heterocíclico, ou seja, dois átomos de nitrogênio substituem os átomos de carbono nas posições 1 e 3. (Figura 6). Essa estrutura faz que a flucitosina seja uma molécula moderadamente solúvel em água e bastante estável em armazenamento seco.

### **24.2.3. MECANISMO DE AÇÃO**

A flucitosina é absorvida, seletivamente, pelas células fúngicas por meio de permeases específicas de citosina, que são expressas somente nas membranas dos fungos. Intracelularmente, a enzima citosina desaminase converte a flucitosina em 5-fluoruracila (5-FU). As reações subsequentes convertem a 5-FU em ácido 5-fluorodesoxiuridílico (5-FdUMP), que é um potente inibidor não competitivo da timidilato sintase, que interfere na síntese do DNA, inibindo-a. Os fungos e as bactérias no intestino podem converter a flucitosina em 5-fluoruracila,

que pode causar efeitos adversos nas células do hospedeiro, como náuseas, vômitos e diarreia.



**Figura 6.** Estrutura da Flucitosina.

#### **24.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

A resistência primária à flucitosina é incomum. Entretanto, a resistência secundária é bem documentada e pode ocorrer nos casos de *Candida sp* e *C. neoformans* durante a monoterapia com esse medicamento.

O mecanismo de resistência ocorre devido à perda da atividade de permease, necessária para o transporte da citosina ou na redução da atividade da citosina desaminase.

#### **24.2.5. FARMACOCINÉTICA**

A flucitosina é absorvida, eficiente e rapidamente, pelo trato gastrointestinal (>90%), distribuindo-se de forma ampla pelo organismo, com excelente penetração no sistema nervoso central (SNC), nos olhos e no trato urinário, penetrando bem em todos os compartimentos de fluidos corporais.

Possui mínima ligação a proteínas plasmáticas. Em pacientes com função renal normal, a concentração plasmática máxima é de, aproximadamente, 70-80 µg/mL. Cerca de 80% de uma dose administrada é excretada de modo inalterado pela urina. A meia-vida desse medicamento é de 3-4 horas nos indivíduos normais. Entretanto, em paciente com insuficiência renal, há um prolongamento da meia-vida, podendo atingir até 200 horas.

A depuração da flucitosina é, aproximadamente, equivalente à da creatinina. A redução da posologia é necessária em pacientes com distúrbio da função renal e com AIDS, devendo ser medidas, periodicamente, as concentrações plasmáticas do fármaco. As concentrações máximas devem variar entre 50-100 µg/mL. A flucitosina é depurada por hemodiálise, e os pacientes submetidos a esse tipo de tratamento devem receber dose única de 37,5 mg/kg após diálise; o fármaco também é removido por diálise peritoneal.

#### **24.2.6. USO CLÍNICO**

Os principais usos clínicos da flucitosina são para os agentes *Candida sp* e *C. Neoformans* e aos mofos dermatíceos. Seu uso isolado não é recomendado a fim de evitar resistência secundária. Diante disso, a terapia combinada é de escolha para o tratamento clínico; por exemplo, faz-se uso de flucitosina associada à anfotericina B para meningite criptocócica ou associada ao itraconazol para cromoblastomicose.

#### **DOSE HABITUAL**

A posologia é de 100-150 mg/kg/dia em pacientes com função renal normal



## AJUSTE RENAL

As concentrações máximas do fármaco devem variar entre 50-100 µg/mL

### 24.2.7. TOXICIDADE

Os efeitos adversos ocorrem devido ao composto antineoplásico tóxico fluorouracila. A toxicidade dependente da dose consiste em supressão da medula óssea, que resulta em anemia, leucopenia e trombocitopenia, constituindo o efeito colateral mais comum. Há, também, náuseas, vômitos, diarreia, enterocolite tóxica e disfunção hepática.

## 24.3. GRISEOFULVINA

### 24.3.1. INTRODUÇÃO

A griseofulvina foi descoberta em 1950 isolada em culturas do *Penicillium griseofulvum*, sendo um fármaco muito insolúvel. Na atualidade, o uso terapêutico da griseofulvina oral é limitado, devido à descoberta de outros antifúngicos com menos efeitos adversos.

### 24.3.2. QUÍMICA

A griseofulvina é um composto orgânico formado por um anel heterocíclico (Figura 7).

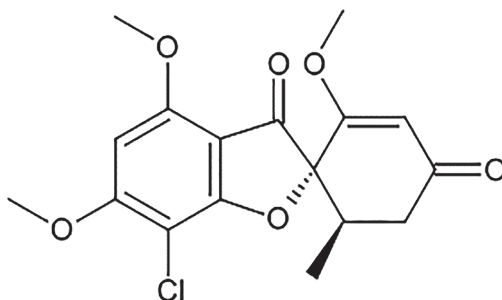


Figura 7. Estrutura da Griseofulvina.

### 24.3.3. MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação da griseofulvina não é bem esclarecido. Contudo, há estudos que mostram que esse fármaco rompe a organização do fuso mitótico, impedindo a interação entre alfa e beta-tubulinas, afetando, assim, o funcionamento dos microtúbulos citoplasmáticos das células fúngicas, inibindo o processo de multiplicação do fungo. Além disso, a griseofulvina se deposita nas células precursoras de queratina, ligando-se a elas e permitindo o novo crescimento da pele, dos cabelos ou das unhas.

### 24.3.4. FARMACOCINÉTICA

A griseofulvina é absorvida pelo trato gastrointestinal. O pico de concentração plasmática da droga ocorre, aproximadamente, 4 horas após sua administração. A meia-vida desse fármaco é cerca de 9-24 horas.

Sofre biotransformação hepática, por conjugação e oxidação, originando o metabólito 6-dimetil-griseofulvina, que é, microbiologicamente, inativo. Os metabólitos são excretados, principalmente, na urina, mas também podem ser excretados pela transpiração.

Essa droga ativa expressão de enzimas hepáticas do citocromo P450 e pode aumentar o metabolismo da varfarina e reduzir, potencialmente, a eficácia dos contraceptivos orais estrogênicos.

### 24.3.5. USO CLÍNICO

Os principais usos clínicos da griseofulvina são para infecções de pele, unha e cabelo causadas pelos fungos do gênero *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*.

### DOSE HABITUAL

Geralmente, a dose utilizada para o tratamento da maioria das infecções é 500 mg a 1 g em adultos e, em crianças, 10 mg/kg/dia. A medicação pode ser em dose única ou fracionada em intervalos de 6-8 horas. O tratamento pode perdurar por 1 ano.

### 24.3.6. TOXICIDADE

A griseofulvina, geralmente, é bem tolerada e não costuma ser associada a reações adversas graves. Contudo, há cefaleia que é um efeito adverso mais comum (15%), mas tende a desaparecer com a continuação do tratamento; bem como letargia e vertigem, que costumam ser exacerbados com o consumo de álcool. Há, também, hepatotoxicidade ou de albuminúria sem insuficiência renal. Durante o primeiro mês de terapia, podem ocorrer efeitos adversos hematológicos, como leucopenia, neutropenia e monocitose. O angioedema, a necrólise epidérmica tóxica e a dermatite esfoliativa são efeitos colaterais extremamente raros, porém, potencialmente, fatais. Esse fármaco foi associado à teratogenicidade e deve ser evitada em gestantes.

## 24.4. TERBINAFINA

### 24.4.1. INTRODUÇÃO

A terbinafina é um composto derivado da alilamina que age como fungicida ceratinofílico, que exibe amplo espectro de atividade contra patógenos cutâneos.

### 24.4.2. QUÍMICA

O cloridrato de terbinafina é um composto orgânico com a seguinte nomenclatura: cloridrato de terbinafina. É uma droga lipofílica (Figura 8).

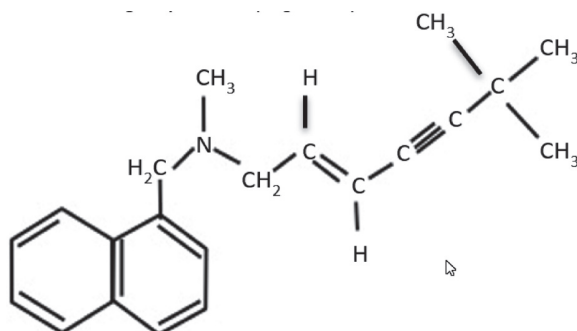


Figura 8. Estrutura da Terbinafina.

### 24.4.3. MECANISMO DE AÇÃO

A terbinafina atua inibindo, seletivamente, a enzima esqualeno epoxidase, que impede a formação do lanosterol, que é um precursor do ergosterol, provocando o acúmulo de esqualeno, o qual é tóxico para o organismo. Com isso, há diminuição da síntese de ergosterol e aumento do esqualeno na membrana celular, causando a lise da célula fúngica.

### 24.4.4. FARMACOCINÉTICA

A terbinafina é disponível em formulações oral ou tópica. Se administrada por via oral, é, rapidamente, distribuída pelo corpo; 9% da dose ligam-se às proteínas plasmáticas. Essa droga possui boa difusão pela derme, epiderme e secreções serosas. A difusão pelo leito ungueal garante a rápida penetração do medicamento nas unhas e o sucesso do tratamento.

O fármaco sofre metabolismo de primeira passagem no fígado. Em virtude disso, a biodisponibilidade oral da terbinafina é de 40%. Devido a seu acúmulo extenso na pele, nas unhas e no tecido adiposo, a meia-vida de eliminação da droga é extremamente longa, aproximadamente de 300 horas. Os metabólitos inativos são excretados por via renal.

### 24.4.5. USO CLÍNICO

Os principais usos clínicos da terbinafina é nas dermatofitoses, especialmente na onicomicose.

#### DOSE HABITUAL

A administração por via oral é indicada quando o uso tópico é inapropriado ou falho. A dose recomenda é de 250 mg, uma vez ao dia.

### 24.4.6. TOXICIDADE

Os efeitos adversos são raros, contudo pode ocorrer desconforto gastrointestinal, cefaleia, hepatotoxicidade, síndrome de Stevens-Johnson, neutropenia e exacerbação da psoríase ou do lúpus eritematoso cutâneo subagudo.

## 24.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12th. ed. New York: AMGH, 2012.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th. ed. Australia: Pearson, 2014.

DEBRUYNE, D.; RYCKELYNCK, J. Clinical pharmacokinetics of fluconazole. **Clinical pharmacokinetics**, v. 24, n. 1, p. 10-27, 1993.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

- GOOLEY, T. A. et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 22, p. 2091-2101, 2010.
- HARDIN, T. C. et al. Pharmacokinetics of itraconazole following oral administration to normal volunteers. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 32, n. 9, p. 1310-1313, 1988.
- HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.
- HEYKANTS, J. et al. The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview. **Mycoses**, v. 32, n. s1, p. 67-87, 1989.
- KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- LI, Y. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of posaconazole. **Clinical pharmacokinetics**, v. 49, n. 6, p. 379-396, 2010.
- MOLGAARD-NIELSEN, D.; PASTERNAK, B.; HVIID, A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 9, p. 830-839, 2013.
- MOREIRA, M. I. M. C. G. **Azóis: Farmacologia e Interações Medicamentosas**. 2010. 65 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2010.
- REBOLI, A. C. et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 24, p. 2472-2482, 2007.
- SEGAL, B. H. Aspergillosis. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 18, p. 1870-1884, 2009.
- TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.
- ULLMANN, A. J. et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 4, p. 335-347, 2007.

# 25 ANTIFÚNGICOS PARENTERAIS

Mateus Bomfim Nogueira de Queiroz, Matheus da Costa Guedes, Victoria Pinheiro Silveira Prata, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## CASO CLÍNICO:

Paciente de 19 anos, pardo, natural e procedente de Jaguaribe, previamente sadio, passou a apresentar dor pleurítica bilateral, acompanhada de febre (não mensurada), tosse seca e adinamia intensa. Foi realizada radiografia de tórax, que mostrou nódulos pulmonares bilaterais. A bacterioscopia, pesquisa de BAAR e culturas para BK e germes piogênicos no escarro foram negativas, assim como as culturas e a pesquisa de fungos em lavado broncoalveolar. Foi realizada ainda sorologia para HIV (ELISA) que resultou negativa. Foi iniciado esquema de Oxacilina e Gentamicina associadas a Itraconazol devido à persistência da febre. Houve remissão do quadro clínico e radiológico, recebendo alta hospitalar. 15 dias após os sintomas iniciais, paciente retornou ao hospital com febre, dispneia intensa aos pequenos esforços e perda de peso (não quantificada). Ao ser indagado sobre suas atividades sociais, o paciente afirmou que participava ocasionalmente de caçadas a tatus (*Dasypus novemcinctus*) tendo a última delas acontecido há 7 dias do quadro atual; relata, também, que um amigo que o acompanhava nessas caçadas apresentava quadro semelhante. Foi realizada pesquisa direta para fungos no escarro que mostrou *Coccidioides sp.*, sendo prescrito Anfotericina B intravenosa, com remissão da febre e melhora do estado geral nos dias posteriores.

**HD: Coccidioomicose pulmonar**

## 25.1. ANFOTERICINA B

### 25.1.1. INTRODUÇÃO

As anfotericinas (A e B) são produzidas pelo *Streptomyces nodosus*. Apenas a Anfotericina B é usada na prática clínica, pois é substancialmente mais ativa *in vitro* do que a Anfotericina A que, mesmo sendo quase idêntica à B, apresenta baixa atividade antifúngica. Foi desenvolvida na década de 1950, e durante algumas décadas era o único medicamento efetivo para micoses sistêmicas como candidíase, meningite criptocócica, aspergilose invasiva, zigomicose, coccidioomicose, blastomicose e histoplasmose. A anfotericina B está disponível em uma formulação com desoxicolato e outras três formulações associadas a lipídeos.

### 25.1.2. QUÍMICA

A anfotericina faz parte de uma família que contém compostos macrolídeos poliênicos (polieno = diversas ligações duplas; macrolídeo: anel de lactona com 12 ou mais átomos) com atividade antifúngica. Os principais compostos possuem características em comum, como pouca hidrossolubilidade, no caso da anfotericina B que deve ser preparada como

uma suspensão coloidal de anfotericina B e desoxicolato de sódio para injeção intravenosa; toxicidade considerável após administração parenteral e mecanismo de ação comum.

Em relação à anfotericina B (Figura 1), possui uma estrutura que contém sete ligações duplas conjugadas na posição *trans* e uma 3 – amino-3,6-didesoximanose (micosamina) ligada ao anel principal por uma ligação glicosídica, também chamada de macrolídeo heptaênico. Seu comportamento anfotérico se deve à presença de um grupo carboxila no anel principal e de um grupo amino primário na micosamina.

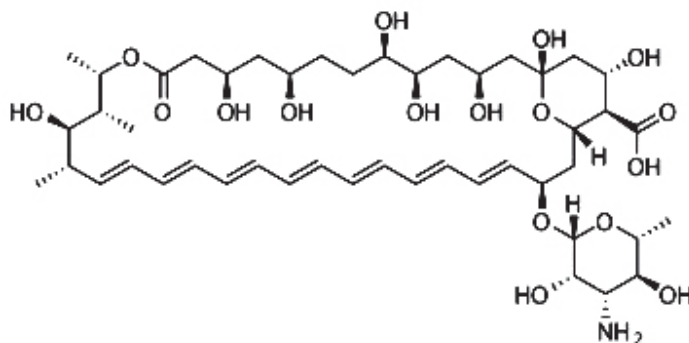


Figura 1. Estrutura da anfotericina.

### 25.1.3. MECANISMO DE AÇÃO

A anfotericina é uma molécula lipofílica e seu mecanismo de ação se deve à ligação com o ergosterol da membrana dos fungos susceptíveis, aumentando a permeabilidade de sua membrana por meio de alterações na atividade dos canais de potássio ( $K^+$ ), possibilitando o extravasamento de íons e macromoléculas; levando, assim, à morte celular. Devido ao ergosterol ter semelhança em sua estrutura com o colesterol, presente nos seres humanos, explica a toxicidade proeminente do fármaco; porém, a afinidade da anfotericina pelo ergosterol é muito maior do que pelo colesterol.

### 25.1.4. FORMULAÇÕES DO FÁRMACO

Existem quatro formulações disponíveis de anfotericina B em um sistema de liberação associada ao lipídeo (Tabela 01): anfotericina B convencional (C-AMB), anfotericina B lipossomal (L-AMB), complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) e dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD).

**A anfotericina B convencional (C-AMB)** que é insolúvel na água em pH fisiológico, é marcada por infusão intravenosa por meio de um complexo da droga com sal biliar, desoxicolato e, em contato com a água, forma um coloide.

**A dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD)** possui quantidades equimolares de anfotericina B e de sulfato de colestiril; a ABCD alcança concentrações máximas mais baixas que a C-AMB, além de um aumento de efeitos colaterais, como calafrios e de hipóxia, quando comparada com a convencional.

**A anfotericina B lipossomal (L-AMB)** vem em uma formulação de diversas vesículas pequenas unilamelares. A concentração máxima atingida no sangue após infusão intravenosa é equivalente a C-AMB, e como possuiu uma toxicidade mais baixa, é possível ser usada em altas doses, ultrapassando concentrações atingidas pela C-AMB.

O complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) é uma formulação de anfotericina B com lipídeos (dimiristoilfosfatidilcolina e dimiristoilfosfatidilglicerol); em comparação com outras formulações, essa atinge uma concentração sanguínea máxima mais baixa que as demais, além de que, em pacientes com risco de nefrotoxicidade, o ABLC é mais nefrotóxico que a L-AMB.

**Tabela 01.** Propriedades da Anfotericina B convencional e de algumas formulações lipídicas<sup>1</sup>.

Fármaco	Forma física	Dosagem (mg/kg/dia)	Cmax	Depuração	Toxicidade infusional	Custo \$
Anfotericina Convencional						
Anfotericina B (C-AMB)	Micelas	1	...	...	...	24
Formulações lipídicas						
Anfotericina B Lipossomal (L-AMB)	vesículas	3-5	↑	↓	↓	1300
Dispersão coloidal de Anfotericina B (ABCD)	Discos	5	↓	↑	↑ (?)	660
Complexo lipídico de anfotericina B (ABLC)	Fitas	5	↓	↑	↓	570

<sup>1</sup> As alterações em C<sup>o</sup>max( concentração plasmática máxima), depuração e toxicidade infusional relacionam-se com a anfotericina B (C-AMB)

Fonte: Katzung, 13ª edição (Adaptado).

### 25.1.5. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência pode ocorrer quando a ligação com o ergosterol é impossibilitada, seja pela diminuição na biossíntese de ergosterol, seja pela modificação da molécula alvo da droga, prejudicando, assim, a ligação da droga com a célula. Também pode ocorrer como resultado do aumento da produção de eliminadores de espécies reativas. Cepas isoladas de *Candida lusitanae* mostraram-se relativamente resistentes; entre as espécies de *Aspergillus*, o *Aspergillus terreus* aparenta ser o que mais possui resistência. Ocorre resistência primária em *Scedosporium spp.*, *Trichosporon spp.* e *Pseudallescheria boydii*, além dos citados acima.

### 25.1.6. FARMACOCINÉTICA

A absorção intestinal de todas as formulações de Anfotericina é desprezível. Desse modo, a administração de escolha para este fármaco é a parenteral, que, por sua vez, tem como via de escolha, a intravenosa. Contudo, a administração da anfotericina intravenosa deve ser feita de modo cauteloso, devido à alta incidência de nefrotoxicidade; pode ser necessário suspender temporariamente a terapia se o nível sanguíneo de ureia ultrapassar 50 mg/dl, ou se o nível sérico de creatinina for superior a 3 mg/dL. As propriedades farmacocinéticas divergem substancialmente entre as formulações, com a lipossomal, apresentando as maiores concentrações plasmáticas em doses terapêuticas, além de ser a que causa menos toxicidade; porém, seu preço dificulta muito o seu uso no Brasil. A anfotericina B convencional, no sangue, é liberada de seu complexo com desoxicolato e a maior parte (>90%) que permanece no plasma se liga às

proteínas transportadoras, principalmente a beta-lipoproteína.

Apesar de que grande parte da droga seja metabolizada, uma parte desprezível é excretada na urina com o decorrer de vários dias. A meia-vida sérica é de 15 dias. A insuficiência hepática, o comprometimento renal e os pacientes em diálise têm pouco impacto na concentração da droga, não necessitando de ajuste da dose. A penetração da anfotericina no líquido cefalorraquidiano é mínima (2 a 4 %); dessa forma, nos casos de meningite grave (etiologia fúngica) pode ser realizada terapia intratecal.

### 25.1.7. USO CLÍNICO

A anfotericina tem um amplo espectro de ação. Ela possui ação contra os patógenos clinicamente significativos, como *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*; contra microrganismos causadores de micoses, como *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatidis*; contra mofos patógenos como *Aspergillus fumigatus* e os agentes da mucormicose. Ademais, possui atividade limitada contra os protozoários *Leishmania braziliensis* e *Naegleria fowleri*.

Dessa forma, por ter um espectro abrangente da maioria dos patógenos, a anfotericina é uma droga essencial para o tratamento de diversas infecções que causam risco de vida. Ela é costumeiramente usada como regime de indução inicial para reduzir a carga fúngica e, em seguida, substituída por agentes menos tóxicos para a terapia crônica ou recidiva.

A administração intravenosa de Anfotericina B constitui a terapia de escolha para o tratamento de mucormicose e é utilizada também no tratamento inicial da meningite criptocócica, da histoplasmose, blastomicose, entre outras infecções. Também é usada naqueles pacientes com neutropenia profunda, cuja febre não responde a terapias antimicrobianas de amplo espectro utilizados por, no mínimo, 5 dias.

### DOSE HABITUAL

Na terapia contra doença fúngica sistêmica, a anfotericina B é administrada por infusão intravenosa lenta, 0,5-1,0 mg/kg/dia (máximo 2 g/ dia).

### 25.1.8. TOXICIDADE

#### ANFOTERICINA B

A toxicidade da droga é um fator limitador de seu uso. Possui três efeitos adversos mais importantes: reações sistêmicas imediatas, nefrotoxicidade e efeitos hematológicos.

Reações sistêmicas ocorrem devido à liberação, pelo sistema imune, de diversas citocinas, principalmente, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-1 (IL-1), em resposta à droga no organismo, provocando diversos sintomas, entre eles, febre, tremores musculares, calafrios e hipotensão nas primeiras horas após a administração do fármaco.

**Toxicidade renal** constitui evento adverso grave, que pode ser causado por uma vasoconstricção das arteríolas aferentes renais causando isquemia renal.

O **efeito hematológico** mais comum é a anemia, provavelmente secundária à redução da produção de eritropoietina pelos rins e ao aumento da liberação de citocinas inflamatórias.



## 25.2. AZÓIS

### 25.2.1. INTRODUÇÃO

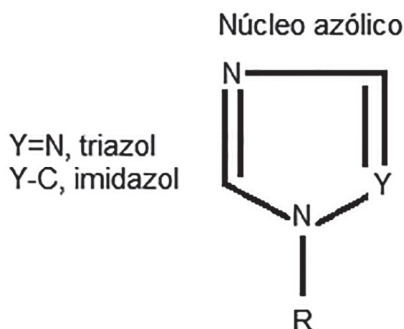
As drogas desse grupo são divididas em duas classes, os imidazóis e os triazóis, que são compostos sintéticos que possuem o mesmo mecanismo de ação e o mesmo espectro antifúngico. Por serem metabolizados de forma mais lenta, os triazóis possuem menos toxicidade que os imidazóis, sendo, portanto, mais usados na prática clínica.

Sempre que for prescrito um antifúngico azólico deve ser lembrada uma característica importante desse grupo que é a interação da droga com as enzimas do citocromo hepático (principalmente P-450), como substratos ou inibidores, podendo ocasionar tanto a elevação dos níveis plasmáticos de alguns fármacos, quanto a redução das concentrações plasmáticas dos agentes antifúngicos azóis.

Os representantes mais conhecidos da classe dos imidazóis são cetoconazol, miconazol e clotrimazol; da classe dos triazóis são itraconazol, fluconazol, voriconazol e o posaconazol. Nesse capítulo, serão abordados apenas os antifúngicos que possuem como característica a via parenteral.

### 25.2.2. QUÍMICA

Os compostos Azóis (Figura 2) são drogas sintéticas que são diferenciadas entre imidazóis e triazóis, de acordo com o número de átomos de nitrogênio no anel azólico de cinco membros.



**Figura 2.** Estrutura de um composto Azol.

### 25.2.3. MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação dos azóis decorre da inibição da 14- $\alpha$ -esterol desmetilase (converte lanosterol em ergosterol), uma CYP microsomal pertencente ao CYP-450, comprometendo a biossíntese do ergosterol na membrana fúngica, provocando o acúmulo de metabólitos que promovem desarranjo em sua estrutura. Essa alteração na membrana, leva à disfunção de diversas enzimas, incluindo a de cadeia de transporte de elétrons, podendo ocasionar, por fim, a morte celular.

### 25.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência aos azóis ocorre por meio de diversos mecanismos; entre eles, mutações no gene ERG11 que codifica a 14- $\alpha$ -esterol desmetilase, que pode provocar o aumento do

efluxo da droga, alterar sua conformação estrutural ou até aumentar os níveis plasmáticos dessa enzima. Todos os azóis possuem resistência cruzada entre si. Já foi documentada resistência ao fluconazol em *C. albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *C. glabrata*, *Candida norvegensis*, entre outras espécies. Nos pacientes soropositivos para HIV, infectados pelo *Cryptococcus neoformans*, pode ocorrer uma susceptibilidade reduzida ao fluconazol.

## 25.2.5. FARMACOCINÉTICA

### ITRACONAZOL

Sua absorção é aumentada quando ingerido juntamente com alimentos e pelo pH baixo. Apresenta oxidação hepática transformando-se em hidróxi-itraconazol (metabólito biologicamente ativo), cuja ligação às proteínas plasmáticas é mais de 99 %. É um potente inibidor do CYP3A4, apresentando biodisponibilidade reduzida quando administrado com as rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina) e outros fármacos que são metabolizados por essas enzimas. Possui escassa distribuição no LCR, urina e saliva; todavia, no caso de inflamação das meninges, atinge níveis mais elevados, podendo ser usada em caso de infecções nesses sítios.

### FLUCONAZOL

Possui alto grau de solubilidade em água e apresenta alta biodisponibilidade oral com absorção quase completa pelo trato gastrointestinal, não sendo influenciada pelo pH gástrico. A principal forma de excreção é a renal, sendo responsável por mais de 90% de sua eliminação e sua meia-vida gira em torno de um pouco mais de um dia (24-30 horas). Diferentemente do itraconazol, o fluconazol apresenta altas concentrações no LCR (50-90 %) dos níveis plasmáticos, e no plasma apresenta cerca de 11% do fármaco ligado a proteínas. Difunde-se rapidamente pelos fluidos corporais, como leite, sendo contraindicado no período da lactação do bebê, saliva, escarro e urina. No caso de pacientes em hemodiálise, deve ser administrado 100 – 200 mg após cada sessão. Entre os Azóis, é o fármaco que possui a menor interação sobre as enzimas microssomais hepáticas, além de haver uma melhor tolerabilidade no sistema gastrointestinal, o que faz do fluconazol o fármaco que possui o mais amplo índice terapêutico dos azóis, permitindo a dosagem mais agressiva em inúmeras infecções fúngicas.

### VORICONAZOL

Seu metabolismo ocorre principalmente por meio da CYP2C19, além de ser um inibidor relevante da CYP3A4, devendo reduzir a dose de medicações como ciclosporina, tacrolimo e inibidores da HMG-CoA redutase. A formulação intravenosa possui sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina (SBECD) apresentando excreção totalmente renal; assim, em pacientes com insuficiência renal, é preferível o tratamento por via oral.

### DOSE HABITUAL

O **itraconazol** está disponível em formulações oral e intravenosa. Em micoses profundas, utiliza-se dose de ataque de 200 mg 3x/dia nos 3 primeiros dias, complementadas por doses de manutenção de 100 mg 2x/dia. Em onicomicoses, utiliza-se esquema de 200 mg 1x/dia por 12 semanas.

Já o **fluconazol** está disponível nas formulações oral e intravenosa e é usado na dosagem de 100 a 400 mg/dia. Na formulação intravenosa contém 2 mg/mL em soro fisiológico ou glicosado.

O **voriconazol** está disponível nas formulações oral e intravenosa com dose recomendada de 400 mg/ dia, podendo ser administrada por doses orais de 200 mg, 2x/dia e por doses intravenosas na forma de 200 mg com 3,2 g de SBECD possui meia vida de 6 horas. A terapia adequada consiste inicialmente com a aplicação da formulação intravenosa de 6 mg 12/12h diminuindo a dose após 1 dia, com a estabilização do paciente, é conveniente trocar pela medicação oral, 200 mg, 12/12h.

### **25.2.6. USO CLÍNICO**

#### **ITRACONAZOL**

Apresenta grande atividade antifúngica, sendo a droga de escolha para os fungos dimórficos como *Sporothrix*, *Blastomyces* e histoplasma; também é droga de escolha para pacientes com infecções fora do SNC por *B.dermatitidis*, *C. immitis* e *P. brasiliensis*. Cerca de metade dos pacientes com onicomicoses subungueais distais respondem ao itraconazol.

#### **FLUCONAZOL**

Constitui fármaco de escolha para o tratamento de meningite por coccidioide, devido à sua boa penetração nas meninges. Também é droga de escolha no tratamento e na profilaxia secundária de meningite criptocócica, no caso de pacientes com Aids, ele é utilizado durante as primeiras 8 semanas após estabilização clínica com o uso de, pelo menos, duas semanas de anfotericina B. Na candidíase vaginal não complicada, uma dose única de 150mg mostrou-se eficaz. Esse fármaco foi muito utilizado de forma profilática em pacientes transplantados e em pacientes com Aids, porém o aparecimento de fungos com resistência tem preocupado os médicos acerca de sua indicação.

#### **VORICONAZOL**

Constitui medicamento de escolha para a aspergilose invasiva. É aprovado para uso em pacientes com candidíase esofágica, bem como para terapia de recuperação em pacientes infectados por *Fusarium* e *Scedosporium apiospermum*.

### **25.2.7. TOXICIDADE**

#### **ITRACONAZOL**

Possui, como principal efeito adverso, a hepatotoxicidade, devendo-se interromper o fármaco se surgirem sintomas, como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Além disso, a forma intravenosa pode provocar efeito inotrópico negativo dependente da dose, podendo levar à insuficiência cardíaca congestiva. Também pode causar hipopotassemia profunda em paciente em uso de >600 mg/dia, edema de pés e queda de cabelo.

#### **FLUCONAZOL**

Pode ocorrer alopecia, que é reversível após o tratamento. É teratogênico em roedores, devendo ser contraindicado em gestantes. Apresenta como efeitos colaterais: náuseas, vômitos, diarreia, exantema e cefaleia.

#### **VORICONAZOL**

Apresenta hepatotoxicidade, devendo-se avaliar, periodicamente, a função hepática. Tem como característica o prolongamento do intervalo QTc, não devendo ser usado juntamente com outros medicamentos que também têm esse efeito, como os macrolídeos e fluoroquinolonas. É teratogênico em animais, sendo contraindicado o uso em gestantes. Em doses intravenosas, é comum a ocorrência de alucinações visuais ou auditivas, após as

primeiras doses. Além disso, também é comum a ocorrência de reações anafilactoides em pacientes que tiveram infusão intravenosa, devendo ser interrompido o uso da droga.

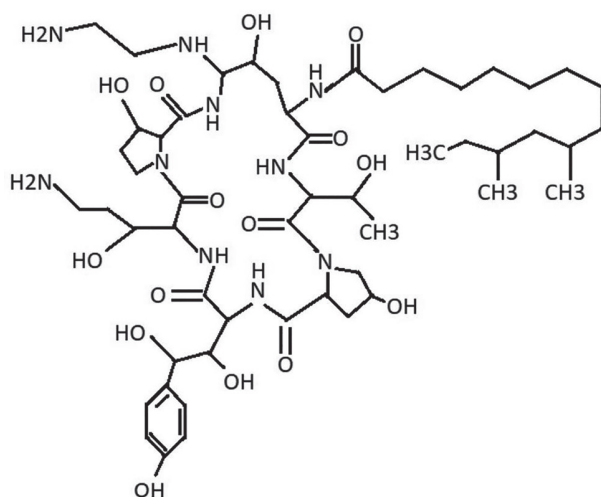
## 25.3. EQUINOCANDINAS

### 25.3.1. INTRODUÇÃO

A parede celular fúngica depende de componentes básicos para sua estrutura que são quitina,  $\beta(1,3)$ -D-glicana,  $\beta(1,6)$ -D-glicana e glicoproteínas. Na década de 1970, foi descoberta uma nova classe de antifúngicos que tinha, como alvo, a síntese da parede celular fúngica por meio da inibição não competitiva da  $\beta(1,3)$ -D-glicana. Devido à ausência de parede celular nos humanos, essa classe tende a ser relativamente atóxica, sendo uma alternativa para pacientes que apresentam efeitos colaterais a antifúngicos de outras classes. Essa classe possui três representantes que são aprovados para uso clínico, que são caspofungina, anidulafungina e micafungina, que estão disponíveis apenas em formulações intravenosas.

### 25.3.2. QUÍMICA

As equinocandinas (Figura 3) são grandes compostos semissintéticos derivados de produtos naturais que possuem como estrutura química lipopeptídeos cíclicos com um núcleo hexapeptídico ligados a um ácido graxo de cadeia longa, que possuem, entre si, o mesmo mecanismo de ação.



Estrutura química da CASPOFUNGINA

**Figura 3.** Estrutura da Caspofungina.

### 25.3.3. MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação das equinocandinas consiste na inibição não competitiva da  $\beta(1,3)$ -D-glicana. A droga se liga à subunidade glicano-sintase designada FKS1p, que provoca uma ruptura da integridade da parede celular que resulta, posteriormente, em estresse osmótico, lise da célula fúngica e, por fim, morte celular.

### 25.3.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

O mecanismo de resistência provém principalmente de mutações nos genes FKS1 e FKS2 que codificam aminoácidos imprescindíveis para a proteína FKS1, que faz parte da

subunidade  $\beta(1,3)$ -D-glicana da parede celular, estrutura extremamente importante para a resistência da parede celular fúngica.

### **25.3.5. FARMACOCINÉTICA**

Todos os fármacos dessa classe possuem, entre si, características semelhantes na farmacocinética, como a escassa biodisponibilidade oral, fato que somente estão disponíveis, no mercado, as formulações intravenosas; a incapacidade de penetração nas meninges; o alto nível de ligação a proteínas plasmáticas (principalmente albumina) e o fato de não ser metabolizada nos rins. A seguir, serão comentadas as particularidades de cada droga.

#### **CASPOFUNGINA**

É catabolizada, principalmente, pela degradação química espontânea, por N-acetilação e por hidrólise, sendo eliminadas nas fezes e na urina. Nos pacientes com insuficiência hepática moderada, ocorre uma alteração do *clearance* de caspofungina, sendo necessária a diminuição da dose. Diferentemente dos azóis, a caspofungina não é inibidora ou indutora das enzimas microsossomais hepáticas, porém possui interações com a ciclosporina, devendo, na maioria dos casos, não ser administrada juntamente com essa droga.

#### **MICAFUNGINA**

Apresenta cerca de 99,5 % de ligação com proteínas plasmáticas; é excretada, principalmente, pelas fezes (71%), possui escassa metabolização hepática, não necessitando de ajuste na insuficiência hepática. Aparenta ser um fraco inibidor do CYP3A4, aumentando a exposição sistêmica de nifedipina, sirolimo e itraconazol, não necessitando, porém, de ajustes na dose, mas os pacientes devem ser monitorizados rigorosamente para toxicidade.

#### **ANIDULAFUNGINA**

Apresenta cerca de 99 % de ligação a proteínas plasmáticas. Não ocorre metabolização hepática ou excreção renal, não necessitando de ajuste da dose em pacientes com insuficiências renal ou hepática em idosos. É metabolizada, principalmente, por degradação química lenta através da abertura da estrutura de seu anel hexapeptídico. Não possui interações medicamentosas significativas ou conhecidas.

### **25.3.6. USO CLÍNICO**

#### **CASPOFUNGINA**

É usada para tratamento inicial de candidíase invasiva, bem como a esofágica, e como terapia de recuperação para pacientes com aspergilose invasiva, que não respondem ou não toleram a anfotericina B ou voriconazol. Também é usada nos pacientes neutropênicos febris, havendo a suspeita clínica de infecção fúngica.

#### **MICAFUNGINA**

Como a citada anteriormente, é aprovada para tratamento de candidíase invasiva e esofageana. Além disso, é utilizada na profilaxia de candidíase invasiva em pacientes receptores de transplantes de células hematopoiéticas.

#### **ANIDULAFUNGINA**

Também é usada na candidíase invasiva e esofageana. Além disso, não demonstrou inferioridade ao fluconazol na candidíase de paciente não neutropênicos.

## DOSE HABITUAL

A caspofungina é comercializada em doses de 50 e 70 mg, como um pó para ser reconstituído em água ou solução salina para infusão intravenosa.

A micafungina é comercializada em doses de 50 e 100 mg, como um pó para ser reconstituído em solução salina para infusão intravenosa.

A anidulafungina é comercializada assim como a micafungina, em doses de 50 a 100 mg, como um pó para ser reconstituído em água para infusão intravenosa.

## 25.3.7. TOXICIDADE

### CASPOFUNGINA

Os efeitos adversos da caspofungina são infrequentes e mínimos. Pode haver possibilidade de serem mediados via histamina e recomenda-se que a infusão seja durante uma hora.

### MICAFUNGINA

Os efeitos são mínimos e infrequentes, mesmo em altas doses. Pode ocorrer prurido, rubor facial e vasodilatação, que são reduzidos quando a infusão ocorre por mais de uma hora.

### ANIDULAFUNGINA

Como as outras representantes, seus efeitos adversos são infrequentes. Podem ocorrer *rash*, urticária, dispneia, prurido e hipotensão, mas são extremamente infrequentes quando a taxa de infusão não ultrapassa 1,1 mg/min.

## 25.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALDONI, A. O. (Org.); GUIDONI, C. M. (Org.); OBRELI NETO, P. R. (Org.). **Farmacoterapia: guia terapêutico de doenças mais prevalentes**. São Paulo: Pharmabooks, 2013. Português.

BACHMANN, K. (Edit.); HACKER, M. (Edit.); MESSER, W. (Edit.). **Farmacologia: princípios e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BOULOS, M. Tratamento pelo fluconazol de pacientes imuno-comprometidos com graves infecções fúngicas. **Rev Inst Med trop S.Paulo**, v.35, n. 1, p. 81-87, 1993.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

CAMPOS, D. R. et al. **Farmacocinética básica e aplicada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

COSTA, F. A. M. Et al. Coccidiooidomicose pulmonar em caçador de tatus. **J Pneumol**, v. 27, n. 5, set-out, 2001.

DALE, M. M. et al. **Rang e Dale, Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

FLOWER, R. J. et al. **Rang e Dale, farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 760 p.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis o drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. **Cecil medicina**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

LONGO, D. L. (Org.) et al. **Medicina interna de Harrison**. 18. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill; Artmed, 2013.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

WINTER, M. E. **Farmacocinética clínica básica**. São Paulo: Pharmabooks, 2012.

# 26 ANTIMICOBACTERIANOS

Kiara Ferreira Gomes, Carolina Sales Biermann, Gabriela Oliveira Gosch, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira, Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO 1:

Paciente de 35 anos, agricultor, chega ao ambulatório queixando-se de “tosse seca persistente”. Paciente relata que há mais de três semanas vem apresentando quadro de tosse seca sem muco, febre baixa e vespertina, associada a calafrios e a sudorese noturna. Relata, também, que emagreceu 3 kg em menos de um mês. Ao exame físico, encontra-se febril, hipocorado, emagrecido, desidratado e dispnéico. Os exames complementares evidenciavam algumas alterações. A radiografia de tórax em PA apresentava uma lesão cavitária em ápice do lobo superior direito. A baciloscopia do escarro foi positiva em duas amostras e a cultura do escarro evidenciou a presença do bacilo de Koch.

**HD: Tuberculose pulmonar**

## CASO CLÍNICO 2:

Paciente de 30 anos, servente de obra, chega ao ambulatório, queixando-se de “manchas brancas dormentes”. Ao exame, apresenta duas manchas com centro plano e hipocrômico, bem delimitadas, localizadas na perna direita, com diminuição da sensibilidade térmica e dolorosa e rarefação de pelos no local. Além disso, paciente relata que não percebe transpiração no local das lesões, diferentemente do resto corpo. À inspeção e à palpação da perna evidencia-se espessamento em parte do trajeto do nervo fibular, com dor durante a palpação. Paciente relata que, há três meses, outro servente da obra, com quem teve contato diário e intenso, apareceu com nódulos numerosos em ambos os braços, que pareciam ser “elevados”. Paciente do caso fez baciloscopia, com resultado negativo.

**HD: Hanseníase tuberculoide com história de exposição a contato multibacilar.**

## 26. ANTIMICOBACTERIANOS

Os agentes antimicobacterianos agem contra as micobactérias, patógenos intracelulares de crescimento lento e com parede celular rica em lipídios, o que os torna impermeáveis a muitos agentes. Além disso, as micobactérias têm grande capacidade de desenvolver resistência, sendo, por isso, necessárias, muitas vezes, combinações de dois ou mais fármacos para impedir esse mecanismo e favorecer sua erradicação. O tratamento contra as micobactérias dura, normalmente meses ou anos, devido à lenta resposta destes patógenos aos antimicobacterianos. Os antimicobacterianos englobam, principalmente, as drogas usadas no tratamento da tuberculose e da hanseníase.



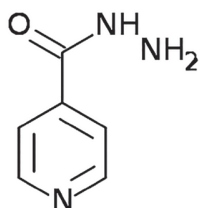
## 26.2. FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

### 26.2.1. INTRODUÇÃO

Os agentes de primeira linha para o tratamento da tuberculose são a isoniazida, a rifampicina (ou outras rifamicinas), a pirazinamida, o etambutol e a estreptomicina. Entre esses, a rifampicina e a isoniazida são os fármacos mais ativos. A associação adequada desses medicamentos e a utilização de doses corretas por tempo suficiente são os princípios básicos para o tratamento eficaz, evitando o desenvolvimento de resistência aos fármacos e a persistência bacteriana e, dessa forma, assegurando a cura do paciente. Além desses, outros fármacos são utilizados como segunda linha no tratamento da tuberculose, como a etionamida, a capreomicina, a ciclosserina, o ácido aminossalisílico, a linezolida e a rifabutina. Eles são utilizados quando há resistência aos agentes de primeira linha, falência de resposta clínica à terapêutica convencional ou reações medicamentosas adversas graves que interrompam o tratamento.

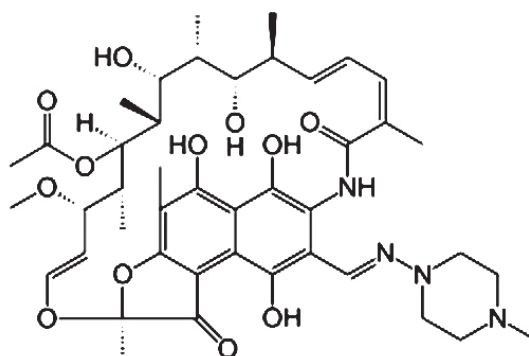
### 26.2.2. QUÍMICA

A isoniazida é uma molécula pequena e totalmente solúvel em água. Ela é a droga mais ativa no tratamento da tuberculose causada por cepas sensíveis e é menos efetiva contra espécies de micobactérias atípicas.



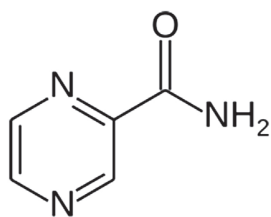
**Figura 1.** Estrutura da isoniazida.

A **rifampicina** é um derivado da rifamicina, que é um antibiótico produzido pelo *Streptomyces mediterranei*. Age contra os aeróbios gram-positivos e negativos, bactérias entéricas, micobactérias e clamídia.



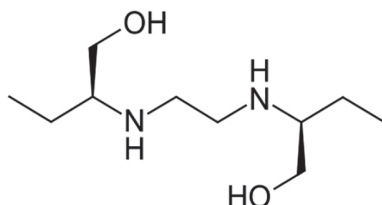
**Figura 2.** Estrutura da rifampicina.

A **pirazinamida** é uma molécula estável e apresenta certo grau de hidrossolubilidade. Essa droga é potente em pH ácido, porém é inativa em pH neutro.



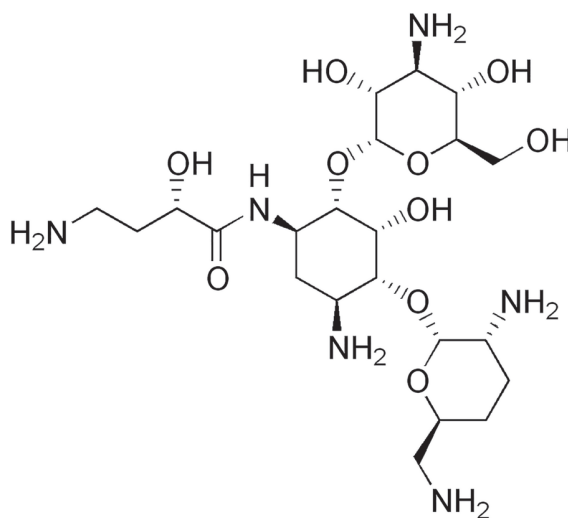
**Figura 3.** Estrutura da pirazinamida.

O **etambutol** é um composto hidrossolúvel e termoestável. É uma molécula sintética que se apresenta como um sal dicloridrato.



**Figura 4.** Estrutura do etambutol.

A **estreptomicina** é uma molécula isolada a partir de uma cepa de *Streptomyces griseus*. Sua atividade antimicrobiana e sua composição estrutural são semelhantes aos outros aminoglicosídeos. A estrutura química é formada por anel de hexose conectado a vários aminoaçúcares por ligações glicosídicas. É um composto hidrossolúvel e mais ativo em pH alcalino.



**Figura 5.** Estrutura da estreptomicina.

### 26.2.3. MECANISMOS DE AÇÃO E DE RESISTÊNCIA

A **isoniazida** age inibindo a síntese de ácidos micólicos, que são essenciais para a formação das paredes celulares das micobactérias. Esse mecanismo explica a especificidade desse fármaco contra as micobactérias, pois outras bactérias não sintetizam esses ácidos. A catalase-peroxidase micobacteriana, KatG, é responsável pela ativação da molécula de isoniazida, que é um pró-fármaco. Depois de ativada, a isoniazida forma um complexo covalente com uma acil-proteína transportadora (AcpM) e com a KasA, uma sintetase da proteína transportadora betacetoacil, que bloqueia a síntese do ácido micólico na parede celular, cau-

sando a destruição da célula. A resistência acontece por mutações no gene que codificam a catalase-peroxidase (KatG) ou no gene que codifica a enzima-alvo essencial para a formação do ácido micólico, resultando em baixos ou altos níveis de resistência ou resistência cruzada com outros fármacos, como a etionamida.

A **rifampicina** age ligando-se à subunidade beta da RNA-polimerase que depende do DNA-bacteriano, inibindo a síntese de RNA da bactéria, sendo, portanto, bactericida. Essa droga não se liga à RNA-polimerase humana, portanto, não a inibe. A rifampicina penetra imediatamente na maioria dos tecidos e células fagocíticas, matando micro-organismos intracelulares e sequestrados em abscessos e cavidades pulmonares. A resistência ocorre quando há mutação no gene para a subunidade beta da RNA-polimerase, o *rpoB*, acarretando ligação reduzida da droga à enzima. Os organismos sensíveis a ela são inibidos com menos de 1mcg/mL e os resistentes são rapidamente selecionados quando é usada como fármaco único. Não há resistência cruzada com outros antimicrobianos, mas sim com outros derivados da rifamicina, como a rifabutina e a rifapentina.

A **pirazinamida** apresenta-se na forma inativa e necessita da ação da pirazinamidase bacteriana, codificada pelo *pncA*, para ser convertida em ácido pirazinoico, a forma ativa desse fármaco. O mecanismo de ação não é totalmente conhecido, porém sabe-se que o ácido pirazinoico é capaz de romper o metabolismo e as funções de transporte da membrana celular micobacteriana. A resistência pode acontecer devido a alterações na captação da pirazinamida ou a mutações no *pncA*, que comprometem a conversão de pirazinamida da forma inativa para a forma ativa.

O **etambutol** inibe moléculas específicas das micobactérias chamadas de arabinosil-transferases, que são codificadas pelo óperon *embCAM*. Essas moléculas participam da reação de polimerização do arabinoglicano, um componente essencial para a formação da parede celular das micobactérias. A resistência a esse fármaco é decorrente de mutações na enzima arabinosil-transferase EmbB, que é codificada pelo gene *embB* ou por expressão excessiva dos produtos do gene *emb*.

A **estreptomicina** age inibindo irreversivelmente a síntese protéica. O fármaco se difunde, passivamente, pela membrana externa por meio de canais de porina, depois é transportado, ativamente, da membrana celular para o citoplasma. Dentro da célula, a estreptomicina se liga a proteínas ribossomais específicas da subunidade 30S, como a S12, e a síntese protéica é inibida por interferência no complexo de iniciação de formação do peptídeo, por leitura errônea do RNAm ou por clivagem dos polissomas em monossomas não funcionais. A resistência acontece devido a mutações nos genes que codificam as proteínas de ligação ao ribossomo ou de transporte desse fármaco e também nos genes que codificam o sítio de ligação da estreptomicina à subunidade ribossomal 30S.

#### 26.2.4. FARMACOCINÉTICA, USO CLÍNICO E DOSAGENS

A **isoniazida** é absorvida pelo trato gastrointestinal imediatamente após sua ingestão por via oral. Após atingir concentrações plasmáticas máximas, ela passa a difundir-se para todos os líquidos e tecidos do organismo. A excreção de metabólitos e uma mínima quantidade de fármaco inalterado acontecem principalmente pela urina. Não é necessário ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal, porém deve ser feito em pacientes com insuficiência hepática grave preexistente, orientando-se pelas concentrações séricas

quando se contempla redução da dose. A isoniazida está contraindicada quando a hepatite é a causa da insuficiência renal. A dosagem padrão da droga é de 5 mg/kg/dia e no adulto é de 300 mg administrada uma vez ao dia. Uma dosagem de até 10 mg/kg/dia é utilizada em quadros infecciosos graves ou quando a má absorção torna-se um problema relevante. Dosagens maiores podem ser administradas quando o tratamento é estendido por mais dias ou quando é associado a outros agentes antituberculosos. Apesar de a administração da droga ser, preferencialmente, pela via oral, a via parenteral também pode ser utilizada. A isoniazida, isoladamente, também é indicada para o tratamento da tuberculose latente, sendo a dosagem de 300 mg/dia ou 900 mg, duas vezes por semana, durante nove meses.

A **rifampicina** é bem absorvida após administração oral e é excretada pelo fígado na bile, sofrendo recirculação entero-hepática sendo, então, a maioria excretada nas fezes e uma minoria na urina. Pacientes com insuficiência renal ou hepática não precisam, portanto, de ajuste de dose. A droga se distribui em tecidos e líquidos orgânicos e possui alta capacidade de ligação com proteínas, atingindo concentrações adequadas no líquido cerebrospinal apenas na presença de inflamação meníngea. É usada no tratamento da tuberculose, na dosagem de 10 mg/kg/dia (600 mg/dia) via oral e em associação com outros fármacos antituberculosos, durante seis meses, para evitar o desenvolvimento de micobactérias resistentes. Outro esquema de dosagem é administrar 600 mg/dia duas vezes por semana, durante os mesmos seis meses. Pacientes com tuberculose latente que não podem receber isoniazida ou que foram expostos a uma cepa resistente a ela e sensível à rifampicina, podem receber essa droga como terapêutica isolada, na dosagem de 600 mg/dia durante quatro meses. Além disso, a rifampicina pode ser utilizada no tratamento da hanseníase e de infecções por micobactérias atípicas. Em relação às infecções bacterianas, ela é eficaz contra o meningococo, na dosagem de 600 mg via oral duas vezes por dia por dois dias, como profilaxia em contatos de crianças infectadas por *H.influenzae* tipo b, e contra estafilococos, incluindo infecções graves como osteomielite e endocardite com prótese valvular, quando em terapia combinada.

A **pirazinamida** é absorvida pelo trato gastrointestinal e distribuída difusamente pelos tecidos, inclusive as meninges inflamadas. A metabolização do fármaco acontece no fígado, e os metabólitos são depurados pela via renal. A pirazinamida em associação com a rifampicina e a isoniazida compõe o esquema de tratamento de série curta (seis meses), combatendo os organismos intracelulares residuais que podem causar recidivas. A dosagem padrão é de 20-25 mg/kg/dia (máximo de 2 g), administrada uma vez ao dia ou em duas doses divididas. Essa dosagem se altera em algumas situações específicas. Se o paciente estiver fazendo hemodiálise ou apresentar depuração de creatinina < 30 mL/min deve ser administrado 25-35 mg/kg, três vezes por semana, não diariamente.

O **etambutol** é mais bem absorvido a partir do intestino. A excreção acontece pelas fezes (20%) e 50% na urina na forma inalterada. Esse fármaco acumula-se na insuficiência renal, necessitando-se de ajuste da dose para a metade quando a depuração de creatinina é < 10 mL/min. O etambutol apresenta concentrações no líquido cerebrospinal bastante variadas, pois ele só atravessa a barreira hematoencefálica quando a inflamação meníngea. A dosagem usualmente administrada é de 15-25 mg/kg em uma dose única diária associada à isoniazida ou à rifampicina.

A **estreptomicina** é uma molécula que tem uma má penetração nas células e que é ativa, principalmente, contra bacilos extracelulares da tuberculose. Ela atravessa a

barreira hematoencefálica e atinge concentrações terapêuticas quando as meninges estão inflamadas. A dosagem típica para o adulto é de 15 mg/kg/dia (1 g/dia) administrada por via intramuscular ou intravenosa. Esse fármaco deve ser usado em combinação com outras agentes antituberculosos com o objetivo de impedir o surgimento de resistência.

#### 26.2.5. TOXICIDADE

A **isoniazida** pode causar erupções cutâneas e febre, além de lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármacos. O principal efeito tóxico é a hepatite desenvolvida pela isoniazida, que se apresenta com vômitos, náuseas, perda de apetite, icterícia e dor no quadrante superior direito, podendo ser fatal se demorada a suspensão da droga. Pacientes mais propensos a desenvolver esse tipo de complicação são os maiores de 50 anos, alcoolistas e grávidas na gestação e no pós-parto. Outro efeito adverso possível é o surgimento de neuropatia periférica, que acomete cerca de 10-20% dos pacientes que recebem doses maiores do fármaco. No sistema nervoso central, a toxicidade se manifesta clinicamente por psicose, convulsões e perda de memória; porém, essas manifestações são menos comuns.

A **rifampicina** pode causar uma coloração laranja à urina, ao suor e às lágrimas. Além disso, seu uso pode acarretar exantemas, erupções acneiformes, trombocitopenia, nefrite, necrose tubular aguda e icterícia colestática; pode ser hepatotóxica, levando à icterícia, hepatomegalia e hepatite, e comumente pode causar proteinúria. Se administrada menos de duas vezes por semana, pode cursar com síndrome pseudogripal, que engloba febre, calafrios, mialgias, anemia e trombocitopenia. Ademais, por induzir o citocromo P450, aumenta a eliminação de fármacos como a metadona, anticoagulantes, ciclosporina, alguns anticonvulsivantes, inibidores da protease, alguns inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos e anticoncepcionais, diminuindo os níveis séricos destas drogas.

A **pirazinamida** pode causar hepatotoxicidade (em 1-5% dos pacientes), febre, hiperuricemia, náuseas e vômitos.

O **etambutol** pode causar uma grave reação adversa, a neurite retrobulbar, que ocasiona a perda de acuidade visual, visão borrada bilateralmente e cegueira para as cores verde e vermelha. Essa complicação só acontece em dosagens maiores que as usuais por um período continuado por vários meses. Reações de hipersensibilidade podem acontecer também, porém são mais raras, como dermatite, febre e artralgia.

A **estreptomicina** pode causar reações adversas que resultam de hipersensibilidade, como febre e erupções cutâneas. O efeito tóxico mais significativo desse fármaco é o distúrbio da função vestibular, que resulta em perda de equilíbrio e vertigem. Essa alteração pode ocorrer de semanas a meses após o início do tratamento com a estreptomicina, variando também de acordo com a idade do paciente e os níveis sanguíneos atingidos pela droga. A toxicidade vestibular tende a ser um processo irreversível. A estreptomicina também apresenta um potencial nefrotóxico, devendo-se, portanto, ajustar a dose de acordo com a função renal.

#### 26.2.6. ESQUEMA TERAPÊUTICO DA DOENÇA

O tratamento da tuberculose, recomendado pela OMS e pelo Ministério da Saúde, foi revisto em 2009 e introduziu o etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses) no esquema básico de tratamento. Esse esquema passa a ter uma apresentação farmacológica de quatro medicamentos (RHZE) combinados com as

seguintes doses: rifampicina (R) 150 mg, isoniazida (H) 75 mg, pirazinamida (Z) 400 mg e etambutol (E) 275 mg. Essa recomendação e apresentação farmacológica são utilizadas para o tratamento de adolescentes e adultos. Para as crianças menores de 10 anos, permanece a recomendação do esquema RHZ. Alguns pacientes considerados de alto risco para toxicidade devem receber uma atenção especial durante o tratamento; são eles as pessoas com mais de 60 anos, alcoolistas, portadores do HIV ou pacientes em uso de anticonvulsivantes ou que apresentam alterações hepáticas. Nessas pessoas, as doses devem ser ajustadas ou alguns fármacos devem ser substituídos.

**Tabela 1.** Esquema básico para o tratamento de TB em adolescentes e adultos.

Regime	Fármacos	Duração do tratamento
2 RHZE - Fase intensiva	RHZE150/75/400/275 mg comprimido em dose fixa combinada	2 meses
4 RH - Fase de manutenção	RH comprimido ou cápsula de 300/200 mg ou de 150/100 mg ou comprimidos de 150/75 mg	4 meses

Fonte: Ministério da Saúde.

**Tabela 2.** Esquema básico para o tratamento de TB em crianças < 10 anos.

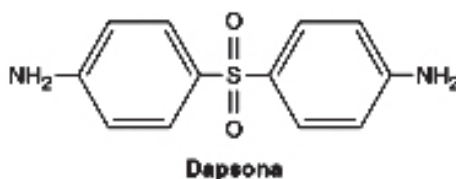
Regime	Fármacos	Duração do tratamento
2 RHZ - fase de ataque	rifampicina, isoniazida e pirazinamida	2 meses
4 RH - fase de manutenção	rifampicina e isoniazida	4 meses

Fonte: Ministério Saúde.

## 26.3. FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE

### 26.3.1. INTRODUÇÃO

Os fármacos usados no tratamento contra o *Mycobacterium leprae* são a dapsona e outras sulfonas, a rifampicina e a clofazimina.



**Figura 6.** Estrutura da dapsona.

### 26.3.2. QUÍMICA, MECANISMO DE AÇÃO E DE RESISTÊNCIA E USO CLÍNICO

A **dapsona** é uma diaminodifenilsulfona e age, assim como as sulfonamidas, inibindo a síntese de folato. A resistência a essa droga surge quando são administradas doses muito baixas em pacientes com elevado acometimento de *M. leprae*, como na hanseníase lepromatosa. Por isso, recomenda-se o uso da dapsona associada à rifampicina e à clofazimina na terapia inicial. É útil no tratamento da hanseníase e na prevenção e tratamento da pneumonia por *P. jirovecii* em pacientes HIV positivos.

A **rifampicina**, como já citado anteriormente, é um derivado da rifamicina, que é um antibiótico produzido pelo *Streptomyces mediterranei*. Ela age ligando-se à subunidade beta da RNA-polimerase que depende do DNA-bacteriano, inibindo a síntese de RNA da bactéria. A resistência ocorre quando há mutação no gene para a subunidade beta da RNA-polimerase, o rpoB, acarretando ligação reduzida da droga à enzima.

A **clofazimina** é um corante de fenazina e seu mecanismo de ação é desconhecido, porém envolve ligação com o DNA. É utilizada nos pacientes com hanseníase que são resistentes ou intolerantes à sulfona.

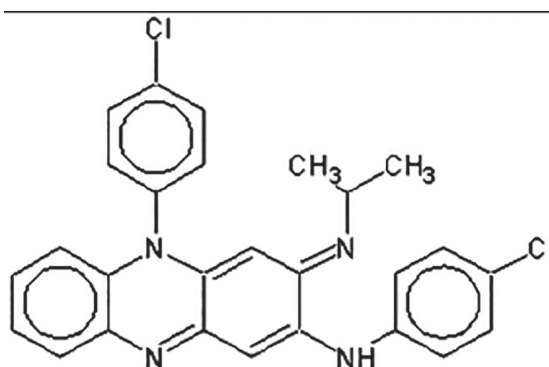


Figura 7. Estrutura da Clofazimina

### 26.3.3. FARMACOCINÉTICA E DOSAGENS HABITUAIS

A **dapsona** é absorvida pelo intestino e distribuída por todos os tecidos e líquidos orgânicos. Sua meia vida é de 1 a 2 dias e tende a ficar retido na pele, fígado e rins. A droga é excretada na bile e reabsorvida no intestino. A excreção na urina é variável, sendo a maior parte na forma acetilada. Por isso, devem-se ajustar as doses em caso de insuficiência renal. A dose utilizada no tratamento da hanseníase é de 100 mg mensal via oral em dose supervisionada associada a 100 mg em dose diária autoadministrada, em adultos. Em crianças, são utilizadas doses menores dependendo do peso e da idade.

A **rifampicina**, como já citado anteriormente, é bem absorvida após administração oral e é excretada pelo fígado na bile, sofrendo recirculação entero-hepática, sendo a maioria excretada nas fezes e uma minoria na urina. Pacientes com insuficiência renal ou hepática não precisam, portanto, de ajuste de dose. A droga se distribui em tecidos e líquidos orgânicos e possui alta capacidade de ligação com proteínas. A dosagem efetiva para o tratamento da hanseníase é de 600 mg mensal, em dose supervisionada (2 cápsulas de 300 mg). Devido ao risco de desenvolvimento de resistência pelo *M.leprae*, é administrada em terapia combinada com a dapsona ou a clofazimina.

A **clofazimina** possui absorção variável pelo intestino e grande parte da droga é excretada nas fezes. Além disso, ela é armazenada em tecidos reticuloendoteliais e suas células fagocíticas e na pele, sendo liberada lentamente, com uma meia vida de até dois meses. A dose habitual utilizada é de 50 mg/dia por via oral, autoadministrada com 300 mg mensal em dose supervisionada (3 cápsulas de 100 mg), e é utilizada somente no esquema de pacientes com hanseníase multibacilar virchowiana.

#### 26.3.4. TOXICIDADE

A **dapsona**, em geral, é bem tolerada. Alguns efeitos adversos são a hemólise, principalmente em caso de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, metemoglobinemia, agranulocitose, cefaleia, psicose, intolerância gastrointestinal, febre, prurido e exantemas. Pode ocorrer o eritema nodoso hansênico durante o tratamento da hanseníase lepromatosa com dapsona, podendo este ser suprimido com corticosteroides ou talidomida.

A **rifampicina**, como já citada anteriormente, pode causar uma coloração laranja á urina, suor e lágrimas. Além disso, seu uso pode acarretar exantemas, erupções acneiformes, trombocitopenia, nefrite, necrose tubular aguda ou icterícia colestática; pode ser hepatotóxica, levando à icterícia, hepatomegalia e hepatite, e comumente pode causar proteinúria. Induz o citocromo P450, diminuindo os níveis séricos de algumas drogas.

A **clofazimina** pode causar uma coloração vermelho acastanhado até quase negro na pele, intolerância gastrointestinal, xerodermia, edema em membros inferiores e fotos sensibilidade.

#### 26.3.5. ESQUEMA TERAPÊUTICO DA DOENÇA

O tratamento da hanseníase, recomendado pela OMS e pelo Ministério da Saúde do Brasil, é a poliquimioterapia (PQT), e esta varia de acordo com a forma da doença que o paciente possui, se paucibacilar ou multibacilar. Esse tratamento é ambulatorial e deve estar disponível em todas as unidades públicas de saúde do país. A poliquimioterapia torna o bacilo inviável, evita a evolução da doença, previne as deformidades e as incapacidades causadas por ela, leva à cura e interrompe a transmissão da doença. Ressalta-se que a poliquimioterapia não é contraindicada para pacientes gestantes ou em aleitamento. Se o paciente tiver a forma paucibacilar da doença, deve seguir o seguinte esquema terapêutico:

**Quadro 1.** Esquema para crianças paucibacilares.

**Quadro 2.** Esquema para adultos paucibacilares.

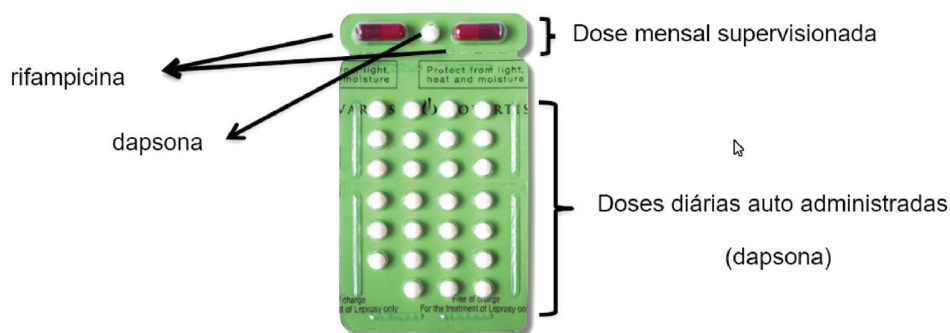
Rifampicina	dose mensal de 600 mg supervisionada (2 cápsulas de 300mg)
Dapsona	dose mensal de 100 mg supervisionada + dose diária de 100 mg autoadministrada

Rifampicina	dose mensal de 450 mg supervisionada (1 cápsula de 150 mg + 1 cápsula de 300 mg)
Dapsona	dose mensal de 50mg supervisionada + dose diária de 50 mg autoadministrada

Fonte: Ministério da Saúde.

O tratamento da forma paucibacilar estará concluído após seis doses supervisionadas, que podem ser administradas em até nove meses. Os fármacos estão contidos em uma cartela mensal, totalizando seis cartelas. Ao final do tratamento, os pacientes devem ser submetidos a exame dermatológico, avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física.





Fonte: Ministério da Saúde.

**Figura 8.** Cartela mensal do esquema terapêutico do paucibacilar adulto.

Se o paciente tiver a forma multibacilar, deverá seguir o seguinte esquema terapêutico:

**Quadro 3.** Esquema terapêutico para adultos multibacilares.

Rifampicina	Dose mensal de 450 mg supervisionada (1 cápsula de 150 mg + 1 cápsula de 300 mg)
Dapsona	Dose mensal de 50 mg supervisionada + dose diária de 50mg autoadministrada
Clofazimina	Dose mensal de 150 mg supervisionada (3 cápsulas de 50 mg) + dose de 50 mg auto administrada em dias alternados

Fonte: Ministério da Saúde.

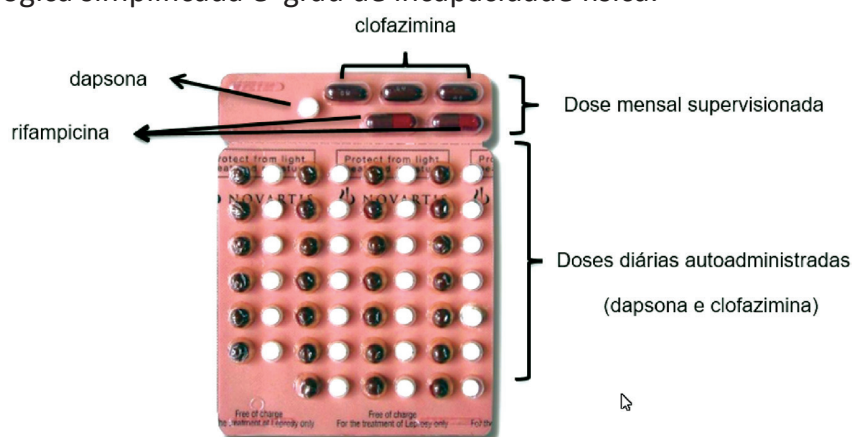
**Quadro 4.** Esquema terapêutico para adultos multibacilares.

Rifampicina	Dose mensal de 600 mg supervisionada (2 cápsulas de 300 mg)
Dapsona	Dose mensal de 100 mg supervisionada + dose diária de 100 mg autoadministrada
Clofazimina	Dose mensal de 300 mg supervisionada (3 cápsulas de 100 mg) + dose diária de 50 mg autoadministrada

Fonte: Ministério da Saúde.

O tratamento da forma multibacilar deverá ser concluído após 12 doses supervisionadas, que podem ser administradas em até 18 meses. Os fármacos estão contidos em uma cartela mensal, totalizando 12 cartelas.

Ao final do tratamento, os pacientes devem ser submetidos a exame dermatológico, avaliação neurológica simplificada e grau de incapacidade física.



Fonte: Ministério da Saúde.

**Figura 9.** Cartela mensal do esquema terapêutico

## 26.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BLUMBERG, H. M. et al. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 167, n. 4, p. 603-662, 2003.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de políticas de saúde. Departamento de atenção básica. **Guia para o Controle da hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. **Guia para utilização de medicamentos e imunobiológicos na área de hanseníase**. Brasília, Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: Manual técnico-operacional**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle de tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes**. Brasília; 2009

BRASIL. Ministério da saúde. Tratamento poliquimioterápico – PQT. **Portal da Saúde**. 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/705-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/hanseníase/11299-tratamento>>. Acesso em: 06 julho 2017.

BRASIL. Secretaria de estado de saúde do distrito federal, governo do distrito federal. **Hanseníase: Protocolo de Atendimento**. Brasília: Subsecretaria de Vigilância à Saúde, 2007.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th. ed. Australia: Pearson, 2014.

CONDE, M.B. et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J Bras Pneumol**.v.35,n.10,p.1018-1048,2009.

FRIEDEN, T. R.; SBARBARO, J. A. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: the importance of direct observation. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 85, n. 5, p. 407-409, May 2007.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent.** 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

JOPLING, W.H. et al. **Manual de hanseníase.** 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1991.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica.** 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

LOMBARDI, C. et al. **Hansenologia: epidemiologia e controle.** São Paulo: Imprensa Oficial do Estado de São Paulo, 1990.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Tratamento da tuberculose: linhas orientadoras para programas nacionais.** Lisboa, 2006.

WHO/CDS/CPE/CEE/2000.14. **Guia para eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública.** 1 ed. Genebra, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis.** Emergency Update 2008. Geneva: World Health Organization; 2008.

# 27 ANTIVIRAIS

Lucas de Vasconcellos Fonteles Teixeira, Ederson Aragão Ribeiro, Gustavo Lima Adjafre, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira, Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

Paciente do sexo feminino, branca, 65 anos, foi encaminhada ao nefrologista por suspeita de litíase renal, pois apresentava quadro persistente de lombalgia direita. Após ter sido medicada com sintomáticos e cefalexina no pronto-socorro no dia anterior, afirma ter apresentado “alergia” caracterizada pelo surgimento de prurido e feridas na pele. Ao realizar o exame dermatológico, o nefrologista que recebeu a paciente encontrou placa eritematosa com trajeto linear que respeitava o dermatomo no flanco e no hipocôndrio direito, sem ultrapassar a linha média. Notou a presença de vesículas agrupadas, rotas e íntegras, com conteúdo purulento, além de algumas exulcerações e crostas hemáticas. A conduta foi a prescrição de valaciclovir, associado à carbamazepina.

**HD: Herpes-Zóster**

## 27.1. INTRODUÇÃO

Muitos dos antivirais são antimetabólicos que se assemelham à estrutura natural das purinas e pirimidinas. Em geral, são considerados prodrugas, necessitando de ativação metabólica pela célula hospedeira ou por enzimas virais (normalmente envolvendo reações de fosforilação catalisadas por quinases). Dependendo de seu mecanismo de ação, podem ser divididos em fármacos virucidas, que inativam diretamente os vírus, ou em virustáticos, que inibem a replicação viral.

Os antivirais com ação virucida têm uma aplicação clínica limitada, pois, para destruir o vírus, resultam na morte da célula hospedeira infectada. A podofilina e o ácido tricloroacético são exemplos dessa classe, usados no tratamento de verrugas e condilomas causadas pelo Papillomavirus. Em geral, devem ser usados com cautela, de preferência sobre a área da lesão e com proteção das margens. Processos físicos como a crioterapia e a eletrocirurgia podem ser usados como alternativa.

A maioria das drogas antivirais em uso clínico são de ação virustática. Estas agem inibindo a replicação viral nas células dos hospedeiros, atuando principalmente em três fases: inibindo a penetração do vírus na célula; inibindo competitivamente a replicação do genoma viral e inibindo enzimas estruturais dos vírus.

## 27.2. QUÍMICA

Sabendo que os vírus são compostos por partículas de ácidos nucleicos, os estudos buscaram descobrir nucleosídeos com estruturas semelhantes às que são encontradas nos

vírus, de modo que, por mecanismo de competição, pudessem inibir a replicação do genoma viral. Os nucleosídeos são formados por uma base nitrogenada purínica ou pirimidínica ligada a uma pentose. A união dessa molécula com o ácido fosfórico forma um nucleotídeo, e a união de nucleotídeos forma os ácidos nucleicos.

Os nucleosídeos pirimidínicos halogenados são substâncias análogas da timidina, que, *in vitro*, podem inibir a replicação de vírus de DNA, a partir da competição pela timidina na formação de tal ácido nucleico. Sua efetividade depende de uma transformação no interior da partícula viral, envolvendo a fosforilação por meio de uma timidina quinase do vírus. Os representantes desse grupo incluem a idoxuridina, a trifluridina, a brivudina, a sorivudina e outros análogos.

A inibição da DNA polimerase é o mecanismo de ação dos antimetabólitos do grupo de nucleosídeos pirimidínicos arabinosídeos. Por sua ação na DNA polimerase, esses fármacos também podem inibir o DNA das células do hospedeiro, especialmente as células neoplásicas. A Citarabina é a droga mais antiga e mais estudada da classe.

Pelo fato de sua ação depender da fosforilação intracelular de nucleosídeo, o nucleotídeo difosfato ou trifosfato, do mecanismo de ação dos nucleosídeos purínicos é mais complexa do que a dos fármacos apresentados anteriormente. Eles podem inibir a síntese de RNA ou a atividade de DNA polimerase e da ribonucleotídeo-redutase, além de inibir o DNA viral por incorporar-se a ele. Essas drogas são análogas da adenina, guanosina e inosina.

### 27.3. MECANISMO DE AÇÃO

Como a replicação viral depende, primariamente, das funções metabólicas da célula-alvo, os agentes antivirais mais adequados são aqueles que podem inibir as ações específicas dos vírus sem prejudicar a função da célula em que o vírus está localizado, ou pelo menos direcionar suas ações de maneira que a síntese de macromoléculas da célula humana não seja interrompida. Por conta disso, o espectro de atividade dos antivirais é bastante restrito. Apesar de muitos compostos apresentarem boa atividade antiviral *in vitro*, a maioria deles também afeta a função celular quando aplicados na prática clínica, fazendo que a toxicidade em humanos seja intolerável. O alvo atual dos agentes antivirais é a replicação que ocorre durante o uso do medicamento, podendo esta continuar após a interrupção da droga. Portanto, os antivirais da atualidade não são efetivos em eliminar os vírus que estão latentes ou que não estão em replicação.

Muitos dos compostos antivirais são nucleosídeos ou análogos de nucleosídeos, cujo mecanismo de ação é a inibição da síntese de ácido nucleico viral. Análogos de nucleosídeos como aciclovir e penciclovir precisam ser fosforilados a monofosfato, o que requer a enzima timidina quinase codificada pelo herpes simplex vírus e não presente em células saudáveis. As quinases celular convertem o aciclovir em sua fração trifosfatada, que inibe a polimerase de DNA viral e é incorporada ao DNA como parte final da cadeia, inibindo a síntese de DNA. A necessidade da enzima produzida pelo vírus fornece a possibilidade de um fármaco atuar exclusivamente na célula infectada. Nesse caso, os herpes simplex vírus que não possuem timidina quinase são naturalmente resistentes ao aciclovir e ao penciclovir.

O cidofovir é um análogo de nucleotídeo monofosforilado que não depende da timidina quinase viral para exercer sua ação. Ele utiliza quinases celulares para ser convertido

em sua fração difosfatada, que inibe a DNA polimerase e causa interrupção prematura da cadeia. Dessa forma, ele é efetivo contra os vírus que não possuem timidina quinase e que são resistentes ao aciclovir e ao penciclovir.

Não atuando como um nucleosídeo ou um análogo, o foscarnet é um pirofosfato que bloqueia o sítio de ligação do pirofosfato na DNA polimerase viral. Portanto, não necessita de metabolismo intracelular para atuar contra os herpes vírus.

Os fármacos amenavir e pritelavir atuam inibindo o complexo helicase-primase e são ativos contra os herpes simplex vírus tipo 1 e 2. Esse complexo é composto pela helicase, primase e subunidades de cofatores que são essenciais para a replicação de DNA. Atualmente, estão sob estudos relacionados à supressão e ao tratamento da herpes genital.

Letermovir é um agente efetivo contra citomegalovírus por sua ação inibitória do complexo enzimático terminase, que interfere com o processamento e bloqueio do DNA viral. Ele não inibe a DNA polimerase e, portanto, é ativo contra cepas resistentes a ganciclovir, cidofovir e foscarnet.

Na infecção por HIV, os análogos de nucleosídeos e os próprios nucleosídeos impedem a síntese de DNA pela inibição da transcriptase reversa. As drogas que atuam nesse sentido precisam ser fosforiladas a sua forma trifosfatada, e incluem zidovudina, tenofovir, emtricitabina e abacavir. Os fármacos que agem dessa forma mas não são nucleosídeos incluem a nevirapina e o efavirenz, agindo em sítios distantes, se comparados aos anteriores.

Os nucleotídeos antissentido inibem a transcrição do RNA mensageiro e podem ser utilizados para interromper a replicação dos vírus. O fomivirsen é um oligonucleotídeo que se encaixa nessa classificação e é utilizado para o tratamento de retinite por citomegalovírus em pacientes infectados pelo HIV que não responderam a outros tratamentos. Devido a seu mecanismo de ação particular, o fomivirsen é ativo contra cepas de citomegalovírus que são resistentes a ganciclovir, foscarnet e cidofovir.

A inibição do acoplamento do vírus a seu receptor celular é um importante mecanismo de ação para a atividade antiviral. Entre os fármacos com essa ação, o maraviroc é um inibidor que interfere com a ligação do HIV tipo 1 ao receptor CCR5 e o enfurvitide é um peptídeo sintético que inibe a fusão do HIV-1 a célula por meio do gp41.

Muitos vírus precisam realizar a proteólise de polipeptídeos precursores para ativar proteínas virais essenciais. Dessa forma, a inibição da protease é um componente essencial da combinação de regimes antirretrovirais, que incluem ritonavir, nelfinavir e atazanavir.

Uma categoria relativamente nova de fármacos é a dos inibidores de integrase, enzima responsável por integrar o genoma do HIV-1 ao das células hospedeiras e pela manutenção do genoma viral, sendo essa função o alvo da ação do raltegravir.

Os compostos amantadina e rimantadina interferem com a função da proteína M2 dos vírus influenza A e inibem a “uncoating” logo após a entrada dele na célula hospedeira. Com função semelhante a essa, os inibidores de neuraminidase oseltamivir e zanamivir dificultam a liberação do Influenza A e B das células infectadas e retardam a locomoção de célula a célula do vírus.

## 27.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência aos fármacos antivirais vem sendo, cada vez mais, reconhecida como um desafio a ser enfrentado, assim como nos antibióticos. Apesar de a prevalência da resistência às drogas estar associada ao elevado do uso clínico delas, o rápido aumento da resistência do Influenza A/H1N1 ao oseltamivir em 2008, seguido pela pandemia de influenza A/H1N1 em 2009 não parece estar relacionado com o uso de oseltamivir nem com o surgimento da resistência às adamantinas. Isso endossa o fato de que os mecanismos de resistência viral ainda não são totalmente conhecidos. No entanto, sabe-se que o desenvolvimento da resistência resulta de mutações no genoma viral e da presença de uma droga que exerça pressão seletiva sobre uma certa população de vírus. Uma única mutação de nucleotídeos que leva a uma substituição de aminoácidos em uma proteína alvo geralmente é suficiente para causar resistência, como já foi notado no HIV, vírus da hepatite B e C e no influenza A.

Os fatores que favorecem o surgimento da resistência incluem a rápida carga de replicação viral, as taxas de mutação intrínsecas aos próprios vírus (mais comum nos vírus de RNA), as infecções prolongadas com rápido *turnover* viral, a seleção da droga (caso seja utilizada por períodos prolongados, repetidos ou em dosagem sub-ótima).

As técnicas laboratoriais para determinar sensibilidade de um vírus às drogas estão ficando cada vez mais acessíveis. Atualmente, são consideravelmente sensíveis, rápidas e capazes de identificar mudanças específicas nas sequências de aminoácidos que estão associadas à resistência. Como exemplo, os testes que detectam mutações na timidina quinase determinam a resistência ao aciclovir e penciclovir em populações de herpes simplex vírus e varicela-zoster vírus. A desvantagem referente a esses métodos é que eles só são capazes de identificar mutações que já foram reconhecidas previamente, necessitando de constante atualização para a detecção correta das mutações que provocam resistência.

## 27.5. FARMACOCINÉTICA

O **aciclovir** possui baixa biodisponibilidade por via oral (cerca de 15 a 20%), e sua absorção não é afetada pela ingestão de comida. Também está disponível na forma intravenosa. Em sua formulação tópica, produz altas concentrações em lesões herpéticas, porém com baixas concentrações sistêmicas. Tem metabolismo hepático e excreção renal por meio de filtração glomerular e secreção tubular.

Pró-droga do aciclovir, o **valaciclovir** se transforma nele após metabolização por enzimas hepáticas e intestinais. Resulta em níveis séricos de três a cinco vezes maiores do que os obtidos com o aciclovir por via oral. O **penciclovir** é outra pró-droga do aciclovir, com espectro de ação, estrutura e metabolismo semelhantes ao aciclovir. Diferente do aciclovir, tem uma meia-vida intracelular prolongada e mantém elevada concentração no interior da célula, resultando em um menor tempo de tratamento. Assim como o aciclovir, possui pouca biodisponibilidade por via oral, e só é utilizado por via parenteral ou tópica.

O **fanciclovir** é uma pró-droga sintetizada a partir do panciclovir, devido à sua baixa biodisponibilidade. Por meio da ação de esterases da parede intestinal, sangue e fígado, libera panciclovir na corrente sanguínea. É excretado por via urinária, então deve ser usado com cautela em paciente com insuficiência renal moderada.

O **ganciclovir** tem pouca biodisponibilidade oral, sendo, normalmente, administrado por via intravenosa. Concentrações no LCR chegam a 50%. A meia-vida de eliminação é de 4 horas, e a meia-vida intracelular fica entre 16 horas e 24 horas. Quando administrado por via oral, a eliminação é majoritariamente fecal. Quando por via intravenosa, a eliminação é, principalmente, renal, portanto deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal.

Pró-droga do ganciclovir, o **valganciclovir** apresenta biodisponibilidade por via oral bem mais elevada, permitindo alcançar níveis séricos de ganciclovir bem próximos com a formulação intravenosa. Sua absorção é maior ao ser administrado com alimentos. Tem indicações de uso terapêutico similares às do ganciclovir regular, como no tratamento da retinite por CMV e na profilaxia para CMV de pacientes transplantados. Sua excreção é por via renal, por meio de filtração glomerular e secreção tubular ativa. Concentrações plasmáticas podem ser reduzidas por meio de hemodiálise

O **foscarnet** é pouco absorvido por via oral, geralmente sendo usado por via tópica no tratamento da herpes labial e genital. Na forma intravenosa, mostra-se eficaz no tratamento de infecções herpéticas prolongadas em pacientes com AIDS e na retinite por CMV. O clearance do foscarnet é, primariamente, renal e diretamente relacionado ao clearance de creatinina. É uma droga com nefrotoxicidade dose-limitante, surgindo lesão renal importante em 20% a 50% dos pacientes, com lesão tubular aguda e hipocalcemia, caracterizada por elevação da creatinemia e proteinúria discreta. A lesão renal é revertida após duas a quatro semanas sem uso da droga e pode ser diminuída com hidratação forçada do paciente pré-tratamento. Os pacientes em uso desse medicamento devem realizar dosagem de ureia, creatinina, cálcio, potássio, fósforo e magnésio duas vezes por semana e hemograma semanal. Não usar associado à pentamidina, devido ao risco elevado de necrose tubular aguda e hipocalcemia.

Apesar de a meia-vida do **cidofovir** ser de aproximadamente 3 horas, o seu metabólito ativo tem uma meia-vida intracelular de 17 a 65 horas, o que permite grandes intervalos entre as administrações das doses. A penetração do líquido celaforraquidiano é ruim. Sua eliminação é por meio de secreção tubular ativa.

## 27.6. USO CLÍNICO

O grupo de vírus sobre os quais existe maior número de fármacos com ação antiviral é o dos vírus herpes. Pertence à família chamada de Herpesviridae e causa diversas doenças com uma gama de manifestações clínicas distintas e de gravidade variável. Dentro desse grupo, merecem destaque os *simplexvirus*, que causam herpes simples (HHV-1 e HHV-2), os *varicellovirus* (HHV-3), responsáveis por causar varicela e herpes-zóster, o Epstein-Barr (HHV-4), o citomegalovírus (HHV-5), os vírus causadores do exantema súbito (HHV-6 e 7) e o HHV-8, causador do sarcoma de Kaposi.

As substâncias antivirais também possuem ação sobre vírus respiratórios, tais como o influenza e o vírus sincicial respiratório, que é alvo da ribavirina. Apesar de não haver indicação para o tratamento das hepatites agudas com agentes antivirais, alguns medicamentos vêm sendo indicados para as hepatites crônicas causadas pelos vírus B e C. Contudo, é necessário mais tempo de estudo para avaliar a eficácia e a segurança do uso desses fármacos em longo prazo.



## DOSE HABITUAL

**Tabela 1.** Aciclovir no tratamento e na prevenção de infecções causadas por herpes simplex vírus e varicella-zóster vírus.

Via de administração	Uso	Regime recomendado
Oral	Primeiro episódio de herpes genital	400 mg 4x/ao dia durante 7 a 10 dias
	Herpes genital recorrente	800 mg 4x ao dia durante 2 dias ou 800 mg 2x ao dia durante 5 dias
	Supressão de herpes genital	400 a 800 mg 2x ao dia
	Proctite herpética	400 mg 5x ao dia até melhora clínica
	Primeiro episódio de herpes orolabial	400 mg 4x ao dia durante 7 a 10 dias
	Herpes orolabial recorrente	400 mg 5x ao dia durante 5 dias
	Supressão de herpes orolabial	400 mg a 800 mg de 2 a 4x por dia
	Herpes-zóster	800 mg 5x ao dia durante 7 a 10 dias
Intravenoso	Herpes simples severo	5 mg/kg de 8/8h durante 7 a 10 dias
	Herpes mucocutâneo no paciente imunocomprometido	10 mg/kg de 8/8h durante 7 a 14 dias
	Encefalite herpética	10 a 15 mg/kg de 8/8h durante 14 a 21 dias
	Infecção em neonatos	10 a 20 mg/kg de 8/8h durante 14-21 dias
	Varicela ou herpes-zoster em paciente imunocomprometido	10 mg/kg de 8/8h durante 7 dias
Tópico (creme a 5%)	Herpes labial	5x por dia durante 4 dias

Fonte: Goodman & Gilman, 12 ed, 2012 (Adaptado).

**Tabela 2.** Fanciclovir no tratamento e na prevenção de infecções causadas por herpes simplex vírus e varicella-zoster vírus.

Via de administração	Uso	Regime recomendado
Oral	Primeiro episódio de herpes genital	250 mg 4x ao dia durante 7 a 10 dias
	Herpes genital recorrente	1000 mg 2x ao dia por 1 dia
	Supressão de herpes genital	250 a 500 mg 2x ao dia
	Herpes genital no paciente com HIV	500 mg 2x ao dia durante 5 a 10 dias
	Primeiro episódio de herpes orolabial	1500 mg 2 a 4x por dia durante 7 a 10 dias
	Herpes orolabial recorrente	1500 mg em dose única
	Supressão de herpes orolabial	500 mg 2x ao dia
	Herpes-zóster	500 mg 4x ao dia durante 7 dias

Fonte: Antibióticos e Quimioterápicos para o clínico, 3 ed., 2014 (Adaptado).

**Tabela 3.** Valaciclovir no tratamento e na prevenção de infecções causadas por herpes simplex vírus e varicella-zoster vírus

Via de administração	Uso	Regime recomendado
Oral	Primeiro episódio de herpes genital	1000 mg 2x ao dia durante 7 a 10 dias
	Herpes genital recorrente	500 mg 2x ao dia durante 3 dias ou 1g 4x ao dia durante 5 dias
	Supressão de herpes genital	500 a 100 mg 2 a 4x ao dia
	Varicela (maiores de 2 anos)	20 mg/kg 4x ao dia por 5 dias (dose máxima de 1g 4x ao dia)
	Primeiro episódio de herpes orolabial	1g 2x ao dia durante 7 a 10 dias
	Herpes orolabial recorrente	500 a 1000 mg 4x ao dia
	Supressão de herpes orolabial	500 a 1000 mg 4x ao dia
	Herpes-zóster	1g 4x ao dia durante 7 dias

Fonte: Principles and Practice of Infectious Disease, 8 ed., 2015 (Adaptado).

**Tabela 4.** Outros fármacos no tratamento e na prevenção de infecções causadas por herpes simplex vírus e varicella-zóster vírus.

	Via de administração	Uso	Regime recomendado
Foscarnet	Intravenoso	Infecções resistentes ao aciclovir	40-60 mg/kg de 8/8h até cura
Docosanol	Tópica (creme a 10%)	Herpes labial recorrente	A cada 2 horas enquanto acordado
Ganciclovir	Tópica (gel a 0.15%)	Ceratite	A cada 3 horas enquanto acordado
Penciclovir	Tópica (creme a 1%)	Herpes labial ou genital	A cada 2 horas enquanto acordado
Trifluridina	Tópica (solução a 1%)	Infecções por herpes simplex vírus resistentes a aciclovir	5x ao dia

Fonte: Farmacologia Básica e Clínica, 12 ed., 2014 (Adaptado).

**Tabela 5.** Fármacos no tratamento de infecções causadas pelo citomegalovírus.egvírus

	Via de administração	Uso	Regime recomendado
Valganciclovir	Oral	Retinite	Indução: 900 mg 2x ao dia durante 21 dias
	Oral	Profilaxia em pacientes de transplante	Manutenção: 900 mg ao dia 900 mg ao dia
Ganciclovir	Intravenoso	Retinite	Indução: 5 mg/kg de 12/12h durante 14 a 21 dias Manutenção: 5 mg/kg/dia ou 6 mg/kg 5x por semana
Foscarnet	Intravenoso	Retinite	Indução: 60 mg/kg de 8/8h ou 90 mg/kg de 12/12h durante 14 a 21 dias Manutenção: 90 a 120 mg/kd/dia
Cidofovir	Intravenoso	Retinite	Indução: 5 mg/kg/semana durante 2 semanas Manutenção: 5 mg/kg toda semana

Fonte: Farmacologia Básica e Clínica, 12 ed., 2014 (Adaptado).

## AJUSTE RENAL

### AMANTADINA

- **ClCr >80:** 100 mg (1,4 mg/kg) duas vezes ao dia
- **ClCr 79-35:** 100 mg uma vez ao dia
- **ClCr 34-25:** 100 mg a cada dois dias
- **ClCr 24-15:** 100 mg a cada três dias
- **ClCr <15:** 100 mg a cada 7 dias

### ACICLOVIR

#### Intravenoso

- **ClCr >50:** 100% da dose usual, com intervalos de 8 horas
- **ClCr 25-50:** 100% da dose usual, com intervalos de 12 horas
- **ClCr 10-25:** 100% da dose usual, com intervalos de 24 horas
- **ClCr 0-10:** 50% da dose usual, com intervalos de 24 horas

#### Oral

- **ClCr >25:** 800 mg com intervalos de 4 horas
- **ClCr 10-25:** 800 mg com intervalos de 8 horas
- **ClCr 0-10:** 800 mg com intervalos de 12 horas

### VALACICLOVIR

#### Tratamento do herpes-zóster

- **ClCr >50:** 1 g, com intervalos de 8 horas
- **ClCr 30-49:** 1 g, com intervalos de 12 horas
- **ClCr 10-29:** 1 g, com intervalos de 24 horas
- **ClCr <10:** 500 mg, com intervalos de 24 horas

### Tratamento do herpes genital recorrente

- **ClCr >30:** 500 mg, com intervalos de 12 horas
- **ClCr <30:** 500 mg, com intervalos de 24 horas

### Tratamento do herpes orolabial recorrente

- **ClCr >50:** 2 g x 2, com intervalos de 12 horas
- **ClCr 30-49:** 1 g x 2, com intervalos de 12 horas
- **ClCr 10-29:** 500 mg x 2, com intervalos de 12 horas
- **ClCr <10:** 500 mg, dose única

### FANCICLOVIR

#### Dose usual: 500 mg de 8/8h ou 12/12h

- **ClCr 40-59:** 500 mg de 12/12h
- **ClCr 20-39:** 500 mg de 24/24h
- **ClCr <20:** 250 mg de 24/24h

#### Dose usual: 250 mg de 12/12h

- **ClCr >40:** 250 mg de 12/12h
- **ClCr 20-39:** 125 mg de 12/12h
- **ClCr <20:** 125 mg de 24/24h

#### Dose usual: 125 mg de 12/12h

- **ClCr >40:** 125 mg de 12/12h
- **ClCr <40:** 125 mg de 24/24h

### VALGANCICLOVIR

#### Indução

- **ClCr >60:** 900 mg 2x ao dia
- **ClCr 40-59:** 450 mg 2x ao dia
- **ClCr 25-39:** 450 mg 1x ao dia
- **ClCr 10-24:** 450 mg 1x a cada dois dias
- **ClCr <10:** não recomendado
- **Hemodiálise:** não recomendado

#### Manutenção

- **ClCr >60:** 900 mg 1x ao dia
- **ClCr 40-59:** 450 mg 1x ao dia
- **ClCr 25-39:** 450 mg 1x a cada dois dias
- **ClCr 10-24:** 450 mg 2x por semana
- **ClCr <10:** não recomendado
- **Hemodiálise:** não recomendada

## 27.7. TOXICIDADE

O uso tópico do aciclovir pode causar uma sensação transitória de queimação na pele. Caso seja utilizado por via oral, pode causar náuseas, vômitos, cefaleia e diarreia. A sua infusão intravenosa pode estar associada à toxicidade renal reversível ou a efeitos neurológicos como tremores, convulsões e delirium, que podem ser evitados por meio de hidratação adequada e infusão lenta. Não foram encontradas evidências de teratogenicidade.

O valaciclovir oral geralmente é bem tolerado, porém efeitos adversos podem incluir tontura, cefaleia, prurido, rinite, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, sonolência e rash cutâneo.

O fanciclovir apresenta bom perfil de tolerância, mas pode provocar cefaleia moderada, e mais raramente, náuseas, vômitos, diarreia ou insônia. Não foram encontradas evidências de teratogenicidade quando utilizado no primeiro trimestre de gestação,

Um dos efeitos colaterais mais comuns com o uso do ganciclovir é a mielossupressão, apesar de ela ser reversível. Outros potenciais efeitos são náuseas, vômitos, diarreia, leucopenia, trombocitopenia, febre, rash cutâneo, cefaleia, insônia, cristalúria e neuropatia periférica. Neurotoxicidade com confusão, convulsões ou distúrbios psiquiátricos são raros, assim como a hepatotoxicidade.

Os efeitos adversos observados com o uso do foscarnet incluem cefaleia, alucinações, tremores, lassidão, náuseas, vômitos, anemia, distúrbios eletrolíticos, elevação de enzimas hepáticas e convulsões. O risco de convulsões pode aumentar se associado ao uso de imipenem. Leucopenia é um achado raro.

O principal efeito colateral do uso do cidofovir intravenoso é a nefrotoxicidade dose-dependente, que pode ser evitada com hidratação adequada, precedendo a sua infusão. Proteinúria, azotemia, acidose metabólica e síndrome de Fanconi também podem ocorrer. Além disso, o cidofovir é mutagênico, gonadotóxico e embriotóxico.

## 27.8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMSTRONG, E. J.; GOLAN, D. E.; TASHJIAN JUNIOR, A. H. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BRUNTON, L. L. (Org.); CHABNER, B. A. (Org.); KNOLLMANN, B. C. (Org.). **As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed / McGraw Hill, 2012.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

# 28 FÁRMACOS ANTIRRETROVIRAIS

Vanessa Gomes Viana, Bruno Silva Dias, Matheus Arrais Alves,  
Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

Paciente do sexo masculino, 42 anos, pardo, divorciado, que exerce a profissão de caminhoneiro, comparece à unidade básica de saúde com queixa de perda de peso de 10 kg; etilista há 20 anos, nega uso de drogas ilícitas e relata ter relações sexuais com diferentes parceiras sem uso de preservativos.

Ao realizar exame físico, são observados emagrecimento, discreta hiperemia e descação na face, frequência cardíaca de 91 bpm e frequência respiratória de 22 rpm. Na prosódia, são evidenciadas lesões esbranquiçadas na língua e no palato sugerindo candidíase oral. A partir do hemograma, é verificada anemia normocítica e normocrômica. A contagem de leucócitos é de 5400 células/mm<sup>3</sup>. Há ausência de outras alterações no exame físico. A radiografia de tórax não identifica alterações significativas. O resultado para presença de anticorpos anti-HIV no sangue é positivo. Qual terapia antirretroviral deve ser iniciada?

## 28. ANTIRRETROVIRAIS

### 28.1. INTRODUÇÃO

Os vírus são considerados parasitas intracelulares obrigatórios, necessitando de uma célula e dos processos de síntese da célula de um ser vivo para replicação. Para impedir esse mecanismo, os agentes antivirais devem bloquear a entrada, a atividade interna ou a saída do vírus na célula hospedeira. Foi fundamental o conhecimento dos mecanismos envolvidos na replicação dos vírus para compreender como atuar nos alvos potenciais para terapia antiviral.

Visando à maior especificidade e à menor toxicidade, os estudos recentes direcionam pesquisas nesse intuito, tanto que a maioria compartilha a propriedade de serem virustáticos, mostrando-se ativos apenas contra vírus em replicação.

A replicação possui algumas etapas em que o fármaco, dependendo do seu mecanismo de ação, irá bloquear algum processo impedindo que replicação do vírus ocorra.

A etapa inicial de uma replicação consiste na fixação do vírus a receptores presentes na superfície da célula hospedeira, seguindo com a entrada do vírus através da membrana da célula, o desencapsulamento do ácido nucléico viral. Ocorre a síntese de proteínas reguladoras precoces, como polimerases de ácidos nucleicos. Após esse momento, acontece a síntese de novo RNA ou DNA viral, para posterior síntese de proteínas estruturais tardias. Finalmente, ocorre o acondicionamento e montagem das partículas virais. Assim, pode ser

liberado da célula. Desse modo, os agentes antivirais podem atuar, potencialmente, em qualquer etapa.

Com a aquisição de maiores conhecimentos da dinâmica viral, foram feitos avanços significativos especificamente na terapia antirretroviral desde a introdução do primeiro agente, a zidovudina, em 1987. Foi visto que a combinação de diversos fármacos de potência máxima poderia reduzir, ao menor nível possível, a replicação viral e a sua probabilidade de resistência. Desse modo, o padrão de tratamento consiste em terapia antirretroviral de combinação, com o uso de, pelo menos, três agentes. Esse modo de combinação busca reduzir as chances de resistência, conforme a sensibilidade viral, e varia com o tempo entre os pacientes. Além da potência e sensibilidade, outros fatores importantes na seleção de fármacos para os pacientes especificamente incluindo tolerabilidade, conveniência e otimização da adesão do paciente ao tratamento.

Atualmente, estão disponíveis para o uso suas classes de agentes antirretrovirais:

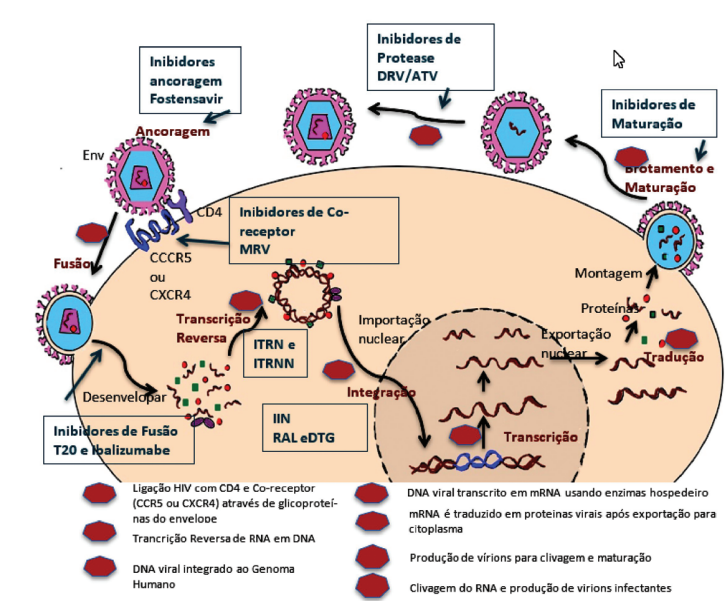
- inibidores nucleotídeos/nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs)
- inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs)
- inibidores da protease (PIs)
- inibidores de entrada
- inibidores da integrase
- Inibidores de fusão\*

À medida que novos medicamentos se tornam disponíveis, fármacos antigos têm o uso reduzido. Isso leva em consideração o perfil de segurança e a potência antiviral. Devido às elevadas taxas de mutação dos vírus, especialmente do HIV-1, há um grande potencial de variação de replicação. Em relação ao HIV-2, os dados sobre as atividades desses agentes são controversos.

## **28.2. CLASSES DOS ANTIRRETROVIRAIS**

### **28.2.1. INIBIDORES NUCLEOSÍDEOS E NUCLEOTÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA (NRTI)**

Essa classe de fármacos antirretrovirais atua por meio da inibição competitiva com a transcriptase reversa do vírus HIV-1. Ocorre a quebra da cadeia de DNA viral por uma incorporação prematura do fármaco, pois o DNA viral não consegue ligar-se ao nucleotídeo. Os fármacos são ativados por meio de uma fosforilação por enzimas celulares, visando a produzir a forma trifosfato. Os principais fármacos dessa classe são abacavir, didanosina, entricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina e zidovudina.



Fonte: acervo de Melissa Soares Medeiros.

**Figura 1.** Principais locais de ação dos fármacos antirretrovirais.

Em relação à resistência dessa classe, existem mutações clássicas do vírus HIV-1 que causam resistência aos fármacos antirretrovirais, como a M184V, L74V, D67N e M41L. Em esquemas pouco supressores, a mutação M184V pode ser selecionada rapidamente quando a terapia utilizada é com lamivudina. É importante ressaltar que a mutação M184V pode aumentar a sensibilidade do vírus à zidovudina e diminuir a sensibilidade dos seguintes medicamentos: abacavir, didanosina e zalcitabina. Já na mutação K65R, ocorre redução da sensibilidade ao tenofovir, abacavir, lamivudina e entricitabina.

Todos os fármacos dessa classe estão associados a uma toxicidade mitocondrial. Além disso, em raros eventos potencialmente fatais, pode ocorrer acidose láctica com esteatose hepática. Em alguns casos, o tratamento com esses medicamentos deve ser interrompido devido a grandes riscos, como na presença de níveis crescentes de aminotransferase, hepatomegalia progressiva ou acidose metabólica de causa não conhecida. Alguns fármacos específicos estão associados à dislipidemia e resistência à insulina, como os análogos da timidina, a zidovudina e a estavudina. Já o abacavir e didanosina podem estar ligados a um aumento no risco de infarto do miocárdio.

## LAMIVUDINA

A lamivudina atua, sinergicamente, com vários antirretrovirais, como zidovudina e estavudina. Semelhante à entricitabina, a lamivudina apresenta efeito contra o HBV. A biodisponibilidade oral é em torno de 80%. Meia-vida é de 2,5 horas, e a maior parte do fármaco é liberada de modo inalterado na urina. Esse fármaco é muito utilizado em associação com o abacavir em esquemas com dose fixa uma vez ao dia.

A terapia com lamivudina leva a uma seleção da mutação M184V em esquemas que não conseguem fazer uma supressão total. Além disso, os principais efeitos colaterais desse medicamento são cefaleia, tontura, insônia, fadiga, boca seca e desconforto gastrointestinal. A terapia com lamivudina deve ser evitada quando há a necessidade do paciente em usar zalcitabina. Em relação a gestantes, a lamivudina foi segura em curto prazo tanto para a mãe, como para o feto.



## **TENOFOVIR**

Como a lamivudina, o tenofovir também atua contra o vírus HBV. Ele, geralmente, é associado à entricitabina com uma dose fixa ao dia, isoladamente ou junto com o efavirenz.

Um estudo recente mostrou que a associação de entricitabina e tenofovir foi adequado para situações profiláticas pré-exposição, conseguindo diminuir a infecção pelo HIV. Além disso, em outro estudo, o tenofovir foi utilizado em gel como microbicida vaginal, sendo efetivo para diminuir a infecção pelo HIV.

O tenofovir, quando ingerido em jejum, apresenta biodisponibilidade oral de 25%, aumentando para 49% quando associada com alimentação gordurosa. Como sua meia-vida é longa (12 a 17 horas), ele pode ser administrado uma vez ao dia. Sua excreção ocorre por meio de filtração glomerular e secreção tubular ativa.

A principal mutação relacionada ao uso do tenofovir foi a K65R. Os efeitos colaterais mais comuns desse medicamento são sintomas gastrointestinais (principal), cefaleia e astenia. Esse fármaco parece estar associado com toxicidade óssea. Devido a isso, é importante a monitoração em pacientes que fazem uso em longo prazo. Também foi associado à maior falência da função renal. O tenofovir não deve ser utilizado na gestação, devido à diminuição do crescimento fetal.

## **ZIDOVUDINA**

Como já dito, a zidovudina pode ser usada em formulação de dose fixa com a lamivudina. A zidovudina foi o primeiro agente antirretroviral a ser aceito. Seus principais benefícios são que esse agente diminui a progressão da doença clinicamente e aumenta a sobrevida na infecção pelo HIV.

Existe um esquema em gestantes para o uso de zidovudina que pode diminuir a taxa de transmissão em até 23%. O esquema é o seguinte: zidovudina oral entre 14 e 34 semanas, com zidovudina intravenosa no trabalho de parto e xarope de zidovudina administrado ao recém-nascido desde o nascimento até 6 semanas de idade.

A zidovudina tem boa disponibilidade oral (63%). A meia-vida é baixa, sendo em torno de 1 hora, porém sua meia vida intracelular permanece entre 3-4 horas, podendo ser utilizada duas vezes ao dia. Sua eliminação acontece, principalmente, por excreção renal após glicuronidação no fígado.

A zidovudina sofre resistência por muitas mutações, são elas M41L, D67N, K70R, T215F e K219Q. Porém, outras mutações que são resistentes a outros fármacos são sensíveis à zidovudina.

O principal efeito colateral da zidovudina é a mielosupressão. Outros efeitos são intolerância gastrointestinal, cefaleias e insônia. Altas doses podem levar à ansiedade, à confusão mental e ao tremor. A zidovudina, assim como a lamivudina nessa classe, é segura tanto para mãe, como para o feto.

### **28.2.2. INIBIDORES NÃO NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA (NNRTI)**

O mecanismo das NNRTIs é ligar-se diretamente aos inibidores da transcriptase reversa do HIV-1, resultando em inibição alostérica da atividade da DNA-polimerase dependente de DNA e RNA. O sítio de ligação se situa próximo aos do NRTIs, sendo diferentes destes, pois

os NNRTIs não competem com trifosfatos de nucleosídeos nem necessitam de fosforilação para agir.

Devido às taxas de resistência de 2 a 8%, recomenda-se realizar, antes do início do tratamento com NNRTIs, um teste genotípico basal. Na monoterapia com os NNRTIs, é comum a ocorrência de uma rápida resistência, podendo ser resultante de uma única mutação. As mais conhecidas são as K103N e Y181C, as quais conferem resistência a toda a classe, exceto o último agente lançado, a etravirina. Geralmente, não se observa nenhuma resistência cruzada entre NRTI e NNRTI.

Os NNRTIs tendem estar associados a níveis variados de intolerância gastrointestinal e exantema cutâneo. Devido ao metabolismo hepático pelo sistema CYP450, é potencial que haja diversas interações medicamentosas, constituindo uma limitação ao uso dessa classe. Todos os seus agentes são substratos da CYP3A4 e, assim, podem atuar de diferentes formas: inibidores (delavirdina), indutores (nevirapina) ou inibidores e indutores mistos (efavirenzo e etravirina). Visto que inúmeros medicamentos de diferentes linhas são metabólicos por essa via, é possível que haja interações que devem ser investigadas e ajustadas conjuntamente com os ajustes das doses, atentando-se para associações contraindicadas.

### **EFAVIRENZO**

Uma de suas principais vantagens está relacionada à sua meia-vida longa (40 a 55 horas), podendo ser administrada uma vez ao dia. Deve ser administrado antes das refeições devido à possibilidade de aumentar a toxicidade em virtude da biodisponibilidade aumentada se associada a uma refeição rica em gordura. O fármaco se liga intensamente à albumina, e os níveis no líquido cerebrospinal variam de 0,3% a 1,2% daqueles alcançados no plasma.

Seus principais efeitos adversos estão relacionados ao sistema nervoso central, entretanto, com a continuação da terapia, sintomas como tontura, sonolência e cefaleia tendem a se reduzir. Já foi relatada a ocorrência de exantema cutâneo no início da terapia em até 28% dos pacientes de leve à moderada intensidade, regredindo posteriormente. Outros efeitos adversos são náuseas e vômitos, diarreia, cristalúria, elevação das enzimas hepáticas e elevação do colesterol total em 10 a 20%. O efavirenzo deve ser evitado em mulheres grávidas, em particular no primeiro trimestre de gestação.

Esse agente induz seu próprio metabolismo e interage com o de outros fármacos, podendo reduzir os níveis de metadona. Os pacientes em uso concomitantemente devem ser monitorados quando há sinais de abstinência de opioides.

**Quadro 1** – Dados clínicos e pré-clínicos acerca do uso de fármacos antirretrovirais durante a gestação.

<b>Droga antirretroviral</b>	<b>Categoria FDA na gravidez</b>	<b>Passagem p/ placenta</b>
<b>Inibidores da transcriptase reversa: análogos de nucleosídeos e nucleotídeos</b>		
Abacavir	C	Sim (ratos)
Didanosina	B	Sim (humanos)
Emtricitabina	B	Desconhecido
Lamivudina	C	Sim (humanos)
Estavudina	C	Sim (macacos rhesus)
Tenofovir	B	Sim (ratos e macacos)

Zalcitabina	C	Sim (macacos rhesus)
Zidovudina	C	Sim (humanos)
<b>Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa</b>		
Delavirdina	C	Desconhecido
Efavirenz	D	Sim (símios, ratos e coelhos)
Nevirapina	C	Sim (humanos)
<b>Inibidores da protease</b>		
Amprenavir	C	Desconhecido
Atazanavir	B	Desconhecido
Fosamprenavir	C	Desconhecido
Indinavir	C	Mínimo (humanos)
Lopinavir/ritonavir	C	Desconhecido
Nelfinavir	B	Mínimo (humanos)
Ritonavir	B	Mínimo (humanos)
Saquinavir	B	Mínimo (humanos)
<b>Inibidores de fusão</b>		
Enfuvirtide	B	Desconhecido

Fonte: Katzung, Masters e Trevor, 2014 e Rev Bras GO, 2006 (Adaptado).

## NEVIRAPINA

A nevirapina possui excelente perfil de biodisponibilidade oral, não dependendo da presença de alimento para absorção, além de ser altamente lipofílico e alcançando níveis no líquido cérebro espinhal que correspondem a, aproximadamente, 45% dos níveis plasmáticos. A sua meia-vida no soro varia de 25 a 30 horas.

Uma dose única de 200 mg se mostra efetiva na prevenção da transmissão do HIV da mãe ao recém-nascido quando iniciado em mulheres em trabalho de parto, seguido de uma dose de 2mg/kg ao recém-nascido 3 dias após o parto. Não há evidências de teratogenicidade humana.

Ocorre exantema em até 20% dos pacientes; geralmente leve, autolimitado nas primeiras semanas de terapia, mais incidente em mulheres. Deve ser feito acompanhamento das provas hepáticas, pois pode haver associação de hepatotoxicidade com o exantema. Assim como efavirenzo, a nevirapina pode reduzir os níveis de metadona, e no uso concomitante desses dois fármacos, deve ser observado se há sinais de abstinência do opioide.

## ETRAVIRINA

A etravirina foi aprovada nos EUA para uso em pacientes com experiência em tratamento portadores de HIV em 2008. Esse agente pode ser efetivo em cepas que desenvolveram resistência aos NNRTIs de primeira geração. Embora a etravirina tenha maior barreira genética à resistência, as mutações selecionadas estão, habitualmente, associadas à existência de efavirenzo, nevirapina e delavirdina. Efeitos adversos mais comuns envolvem exantema, náuseas e diarreia, incluindo anormalidades laboratoriais como elevações de níveis de colesterol, triglicerídeos, glicose e transaminase hepática, este último principalmente se houver coinfeção por HBV ou HCV.

### **28.2.3. INIBIDORES DA PROTEASE (PIs)**

Os fármacos dessa classe atuam por meio da inibição da protease do HIV, a qual cliva moléculas precursoras das proteínas estruturais do vírus. Ao fazer esse mecanismo, os vírus produzem partículas virais imaturas e não infecciosas. Ao contrário dos NRTI, os PIs não necessitam de ativação intracelular. Os principais fármacos dessa classe são atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e tipranavir.

Devido à alta prevalência de resistência em terapia com os PIs, a monoterapia com esses fármacos é contraindicada. Porém, o darunavir e o tipranavir parecem atingir melhores respostas antivirais em pacientes resistentes a outros PIs.

É importante ressaltar que, em alguns pacientes com uso dos PIs, foi demonstrada uma síndrome de redistribuição e acúmulo de gordura corporal. Porém, um estudo demonstrou que o atazanavir parece ser uma exceção.

Além disso, o uso de PIs tem sido associado a aumento de sangramento espontâneo em pacientes com hemofilia A ou B.

A metabolização dos PIs ocorre pelo CYP3A4. Em consequência disto, existe um grande potencial de interações medicamentosas com outros agentes antirretrovirais. Devido a isso, deve-se sempre pensar em interações medicamentosas quando há uma necessidade de PIs. É importante ressaltar que o uso do ritonavir pode diminuir a ação do CYP3A4, aumentando, assim, os níveis de outros PIs.

#### **ATAZANAVIR**

O atazanavir pode ser administrado uma vez ao dia devido a suas propriedades de farmacocinética. Além disso, deve ser ingerido com refeição leve para aumentar a biodisponibilidade. Para sua melhor absorção, o atazanavir não deve ser ingerido com agentes redutores de ácido, mantendo um intervalo de 12 horas se fizer o uso. Ademais, o uso concomitante com inibidores da bomba de prótons está contraindicado, além de ser proibido o uso em pacientes com insuficiência hepática grave. A meia-vida é em torno de 6 a 7 horas, e ela se eleva quando é administrado juntamente com ritonavir. A via de excreção é biliar.

Os principais efeitos colaterais são diarreia e náuseas. Outros efeitos conhecidos são vômitos, dor abdominal, cefaleia, neuropatia periférica e exantema. Ao contrário de outros PIs, o atazanavir não está associado à dislipidemia ou à síndrome metabólica.

Devido à sua farmacocinética, na qual ele inibe o CYP3A4 e CYP2C9, a probabilidade de ocorrer interação medicamentosa com esse medicamento é grande.

#### **RITONAVIR**

Esse medicamento apresenta boa biodisponibilidade, em torno de 75%, a qual aumenta com a ingestão de alimentos leves. A meia-vida é de 3 a 5 horas. A excreção ocorre pelas fezes. Os efeitos adversos são distúrbios gastrointestinais, parestesia, elevação dos níveis séricos de aminotransferase e creatinocinase e cefaleia.

Assim como o atazanavir, o ritonavir tem um alto número de interações medicamentosas pela mesma razão. Porém, essas interações estão sendo usadas como vantagem com outros PIs, pois ele aumenta sua tolerabilidade e a eficácia contra vírus resistentes. Os estudos com gestantes ainda estão em andamento.

## **TIPRANAVIR**

O uso desse medicamento está sendo bastante utilizado para cepas de HIV-1 que são resistentes a outros PIs. Sua biodisponibilidade é pequena, porém ela aumenta quando a ingestão é associada com alimentação gordurosa. Ele é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática.

Os principais efeitos colaterais desse medicamento são dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. O tipranavir, por mexer no CYP3A4, tem alta taxa de interação medicamentosa.

### **28.2.4. INIBIDORES DE ENTRADA**

Dependendo do agente, cada etapa possui um alvo potencial de inibição. O processo de entrada do HIV-1 na célula é complexo, e a fixação do vírus à membrana da célula requer a ligação de um complexo glicoproteico do envelope viral gp160, que consiste na gp120 e gp41, ao seu receptor celular CD4. A partir dessa ligação, é possível induzir alterações na conformação da gp120 que permitem o acesso aos receptores de quimiocinas. A ligação aos receptores de quimiocina induzem alterações adicionais na conformação da gp120 e exposição da gp41, resultando na fusão do envelope viral com a membrana do hospedeiro, com a seguinte entrada do cerne viral no citoplasma celular.

## **ENFUVIRTIDA**

A enfuvirtida é um inibidor da fusão que bloqueia a entrada do vírus na célula. Seu mecanismo consiste na ligação do agente à subunidade gp41 da glicoproteína do envelope viral, impedindo as alterações de conformações necessárias à fusão das duas membranas, viral e celular.

A meia-vida de eliminação do agente é de 3,8 horas. Sua administração é via subcutânea, sendo o único agente antirretroviral de apresentação parenteral. O seu metabolismo não envolve a participação do sistema CYP450, parecendo envolver hidrólise proteolítica.

Resistência pode ocorrer em consequência a mutações na gp41. Entretanto, ela tem a vantagem de carecer de resistência cruzada com outras classes de antirretrovirais.

Efeitos adversos mais comuns consistem em reações locais no local de administração, inclusive nódulos eritematosos dolorosos. Outros efeitos sintomáticos são náuseas, cefaleia, tontura e insônia. Eosinofilia constitui a principal anormalidade laboratorial observada.

Não foram identificadas interações medicamentosas com necessidade de alterações de doses de fármacos antirretrovirais ou outros agentes em uso.

## **MARAVIROQUE**

Esse agente se liga, seletivamente e de modo específico, à proteína do hospedeiro CCR5, a qual é um dos receptores de quimiocinas necessários para a entrada do HIV nas células CD4+. Foi aprovado para adultos com infecção pelo HIV-1 trópico para CCR5.

Em estudos realizados, 52 a 60% dos pacientes nos quais, pelo menos, dois esquemas antirretrovirais não obtiveram sucesso, pois estavam infectados pelo HIV CCR5. Desse modo, faz-se necessário um teste de tropismo antes de iniciar o tratamento com maraviroque.

A absorção do agente é variável e rápida, sendo de 1 a 4 horas a sua absorção máxima. A dose de administração varia com a função renal, sendo contraindicada em pacientes com comprometimento renal grave ou terminal ou em quem faz uso de inibidores ou indutores de CYP3A.

Não parece haver resistência cruzada com fármacos de qualquer outra classe. Sua resistência parece estar associada a mutações na alça V3 da gp 120. O fracasso virológico de esquemas que contêm o agente pode ser, potencialmente, causado pela emergência de vírus sem tropismo para CCR5 ou por alterações no tropismo viral.

A dose de maraviroque precisa ser diminuída se o fármaco for coadministrado com inibidores potentes da CYP3A (cetazonazol, itraconazol, claritromicina ou delavirdina), enquanto precisa ser aumentada se coadministrado com indutores da CYP3A (efavirenzo, etravirina, rifampicina ou carbamazepina).

Efeitos adversos potenciais envolvem infecções do trato respiratório, tosse, hipotensão postural, dor muscular e articular e transtornos do sono. Deve haver cautela no uso do fármaco em pacientes com risco cardiovascular aumentado devido a relatos de ocorrência de infarto agudo do miocárdio.

### **28.2.5. INIBIDORES DA INTEGRASE**

A integrase é uma enzima viral essencial na replicação do HIV-1 e do HIV-2. A inibição dessa enzima causa inibição da integração do DNA do HIV. Essa classe ainda está sendo bastante estudada, visto que, só recentemente, ele foi liberado para uso em terapia inicial.

#### **RALTEGRAVIR**

A biodisponibilidade desse medicamento ainda não está estabelecida, porém não parece depender de alimento. Sua metabolização não passa pelo citocromo P450, por isso sua taxa de interação medicamentosa é baixa.

A resistência para esse medicamento parece ser baixa, com apenas uma mutação resistente nos códons 148 e 155. Os principais efeitos colaterais consistem em diarreia, cefaleia, náuseas, tontura, fadiga e insônia.

### **28.2.6. INIBIDORES DE FUSÃO**

Medicamentos que impedem a entrada do vírus HIV nas células de defesa do organismo, impedindo a sua reprodução.

#### **ENFUVIRTIDA**

É o primeiro membro de classe terapêutica chamada inibidor de fusão. É um inibidor do rearranjo estrutural da gp41 do HIV que se liga, especificamente, à proteína gp 41 do vírus HIV, bloqueando a entrada do vírus na célula. Enfuvirtida não requer ativação intracelular. A atividade antiviral da enfuvirtida resulta de sua associação com a região HR1 da gp41 do HIV na superfície viral.

Os efeitos adversos mais comuns da Enfuvirtida (FUSEON) são locais, relacionados à administração por via subcutânea, como desconforto, dor, eritema, equimose, prurido, enduração, nódulos e cistos.

### **28.2.7. FÁRMACOS ANTIRRETROVIRAIS NOVOS**

Como as mutações continuam ocorrendo bastante nos vírus, buscam-se, continuamente, novos medicamentos antirretrovirais com menos efeitos colaterais, baixa interação medicamentosa e baixa resistência aos vírus. Alguns desses medicamentos que estão em estudo são NTRI - elvucitabina, racivir e apricitabina, NNRTI – rilpivirina, Inibidores de

entrada, como os antagonistas do receptor CCR5 – vicriviroque e PRO 140, Inibidor de fusão – ibalizumabe (TNX-355) e Inibidores da integrase – elvitegravir.

## VISÃO GERAL

**Tabela 1.** Uso clínico dos principais agentes antirretrovirais

Classe	Medicamentos	Efeitos colaterais	Mecanismo de Ação
Inibidores Nucleosídeos e Nucleotídeos da Transcriptase Reversa	Lamivudina, Zidovudina, Tenofovir e Abacavir	Acidose láctica com esteatose hepática. Dislipidemia e resistência a insulina	Atuam por meio da inibição competitiva com a transcriptase reversa do vírus HIV-1
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa	Efavirenzo, Nevirapina, Etravirina	Exantema, elevação das enzimas hepáticas	Ligar-se diretamente aos inibidores da transcriptase reversa do HIV-1
Inibidores da Protease	Atazanavir, Ritonavir, Saquinavir, Darunavir	Intolerância gastrointestinal; toxicidade hepática; lipodistrofia; resistência à insulina	Inibição da protease do HIV, o qual começa a produzir partículas virais imaturas e não infecciosas
Inibidores de Entrada	Enfuvirtida e Maraviroque	Náuseas, cefaleia, tontura e insônia; reações de hipersensibilidade; eosinofilia em raros casos	Impedindo as alterações de conformações necessárias a fusão das membrans celular e viral
Inibidores da Integrase	Raltegravir	Diarreia, insônia e tontura	Inibição da Integrase causa inibição da integração do DNA do HIV

Fonte: Katzung, Masters e Trevor. 2014 (Adaptado).

## 28.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-KHINDI, T.; ZAKZANIS, K. K. et al. Does Antiretroviral Therapy Improve HIV-Associated Cognitive Impairment? A Quantitative Review of the Literature. **J Int Neuropsychol Soc** 17: 956–969. 2011.

BLACK, V.; HOFFMAN, R.M.; SUGAR, C.A. et al. Safety and efficacy of initiating highly active antiretroviral therapy in an integrated antenatal and HIV clinic in Johannesburg, South Africa. **J Acquir Immune Defic Syndr** 49: 276–281. 2008.

BULLOCK, S. **Fundamentals of pharmacology**. 7th. ed. Australia: Pearson, 2014.

CESAR, C.; SHEPHERD, B.E.; JENKICS, C.A. et al. Use of Third Line Antiretroviral Therapy in Latin America. **McGill University AIDS Centre**, Canada. September 15, 2014.

DUARTE, P.S.; RAMOS, D.G.; PEREIRA, J.C.R. Padrão de incorporação de fármacos antiretrovirais pelo sistema público de saúde no Brasil. **Rev bras Epidemiol**, São Paulo , v. 14, n. 4, p. 541-547, Dec. 2011.

EIRA, M. et al. Terapia antirretroviral altamente eficaz para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana aumenta a rigidez aórtica. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v.99, n. 6, p.1100-1107, Dec. 2012 .

FRENCH, R.; BROCKLEHURST, P. The effect of pregnancy on survival in women infected with HIV: a systematic review of the literature and meta-analysis. **Br J Obstet Gynaecol**, v. 105, p. 827–835, 1998.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KUMAR, R.M.; UDUMAN, S. A. et al. Impact of pregnancy on maternal AIDS. **J Reprod Med**, v. 42, p. 429–434, 1997.

MYER, L.; CARTER, R.J. et al. Impact of antiretroviral therapy on incidence of pregnancy among HIV-infected women in Sub-Saharan Africa: a cohort study. **PLoS Med**. V. 9, n. 2, p. 1-11, 2010.

PRINS, M.; MEYER, L.; HESSOL, N.A. Sex and the course of HIV infection in the pre and highly active antiretroviral therapy eras. **Aids** v. 19, p. 357–370, 2005.

ROCHA, G.M. et al. Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro , v. 27, supl. 1, p. s67-s78, 2011 .

RUIZ, E. A. C. et al. Initial antiretroviral therapy in a 20-year observational cohort of patients followed at a reference center in the City of São Paulo, Brazil. **Rev bras epidemiol**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 86-97, Mar. 2011.

SAADA, M. et al. Pregnancy and progression to AIDS: results of the French prospective cohorts. SEROGEST and SEROCO Study Groups. **Aids** v. 14, n. 15, p. 2355–2360, 2000.

SANTOS, W. M.; SECOLI, S. R; PADOIN, S.M.M. Potential drug interactions in patients given antiretroviral therapy. **Rev Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.24, e2832, 2016.

WESTREICH, D. et al. Pregnancy and Virologic Response to Antiretroviral Therapy in South Africa. **PLoS One**. v. 6, n. 8, 2011.

WESTREICH, D. et al. Survival in women exposed to single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV: a stochastic model. **J Infect Dis**, v. 195, p. 837–846, 2007.

WINSTON, A, et al. Neurocognitive Function in HIV Infected Patients on Antiretroviral Therapy. **PLoS One**, v. 8, n. 4, 2013.



# 29 ANTI-HELMÍNTICOS

Clarissa Maria Menezes Thiers, Livia Bessa Gomes, Stefanie Queiroz Ribeiro, Danielle Maia Holanda Dumaresq, Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio

## CASO CLÍNICO:

Paciente, sexo feminino, 5 anos de idade, parda, natural e procedente de Orós, foi admitida na UTI acompanhada de sua mãe, que deu as informações. Na anamnese, referiu quadro de febre há 5 dias, tosse, dispneia e constipação intestinal (dois dias sem evacuar). De antecedentes pessoais, a criança apresentava uma internação anterior devido a infestação por parasitas. Ao exame físico, a paciente encontrava-se consciente, acianótica, anictérica, afebril, hipocorada (+/4+), ausculta cardíaca sem alterações e com crepitações difusas à ausculta pulmonar, sem demais alterações, abdome normotenso, indolor, sem visceromegalias e com massa móvel. Foram solicitados exames (hemograma, sumário de urina, urocultura, PPF, Anti-HIV, VDRL, BAAR no lavado gástrico e RX-tórax). O laboratório apresentava hemograma com eosinofilia importante (3.159 céls – 27%); sumário de urina com presença de 10 – 15 piócitos por campo; parasitológico de fezes apresentando ovos de *Áscaris lumbricoides* e cistos de *giardia lamblia*; raios-x de tórax apresentou infiltrado peri-hilar e hilar difuso.

**HD: Eosinofilia pulmonar simples ou Síndrome de Loeffler.**

## 29.1. INTRODUÇÃO

Os helmintos compõem um grupo bastante numeroso de animais contendo tanto espécies de vida livre quanto de vida parasitária. São organismos multicelulares e sua ocorrência no homem é bastante comum, provocando uma vasta gama de doenças.

Cerca de 2 bilhões de pessoas em todo o mundo são afetadas por infecções por esses parasitas, podendo inclusive, em regiões rurais de países tropicais mais pobres, haver acometimento simultâneo por mais de um tipo de verme.

### INFECÇÕES HELMÍNTICAS DE MAIOR RELEVÂNCIA

Existem dois grupos principais, entre os quais os helmintos estão compreendidos, os nematódeos (vermes de forma arredondada) e os platelmintos (vermes de forma achatada) e este é ainda subdividido em trematódeos (ex: *Schistosoma*) e cestódeos (Ex: tênias).

A infecção helmíntica pode ocorrer de diversas formas, sendo a falta de higiene a principal delas, e os principais sítios de invasão são a pele e o trato gastrointestinal.

Os principais exemplos de vermes intestinais são:

- Tênias: *Taenia saginata* e *Taenia solium*, popularmente conhecidas como solitárias, são responsáveis pelo complexo teníase-cisticercose; *Hymenolepis nana*, popularmente conhecida como “tênia-anã” é responsável pela himenolepiase e *Diphyllobothrium latum*, nomeado “tênia do peixe”, causador da difilobotríase ou esparganose.

- Nematódeos intestinais: *Ascaris lumbricoides*, popularmente conhecido como lombriga, causa a doença denominada ascariíase; *Enterobius vermicularis*, popularmente conhecido como “oxiúros” e causa a enterobiose; *Trichuris trichiura*, agente causador da tricuriíase; *Strongyloides stercoralis*, é o agente etiológico da estrogiloidíase, estrogiloidose ou anguilulose; *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*, sendo estes dois últimos os principais parasitas causadores da ancilostomose humana.

Os principais exemplos de vermes que vivem fora do trato intestinal como nos tecidos dos hospedeiros são:

- Trematódeos: *Schistosoma haematobium*, agente da esquistossomose vesical ou hematuria do Egito; *Schistosoma mansoni*, agente causador da esquistossomose intestinal ou moléstia de Pirajá da Silva, popularmente conhecida no Brasil como “barriga d’água” e *Schistosoma japonicum*, causador da esquistossomose japônica ou moléstia de Katayama.
- Nematódeos teciduais: *Trichinella spiralis*, nematódeo causador da triquinelose; *Dracunculus medinensis*, também conhecido como filária-de-medina causa a dracunculíase; *Loa Loa*, filarídeo responsável pelo aparecimento de tumores temporários denominados “tumores de Calabar”; *Onchocerca volvulus*, causador da oncocercose; *Wuchereria bancrofti* e *Brugia malayi*, sendo os dois últimos causadores da filariose linfática, também conhecida como elefantíase.
- Hidátide: Espécies do gênero *Echinococcus*, agentes causadores da hidatidose cística nos humanos.

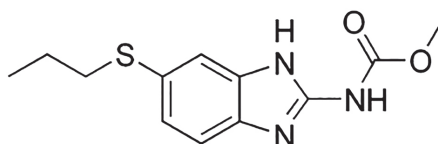
## PRINCIPAIS QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS NAS INFECÇÕES HELMÍNTICAS

A seguir, estão listados os principais anti-helmínticos utilizados na prática clínica.

### 29.2. ALBENDAZOL

#### 29.2.1. QUÍMICA

O albendazol é um benzimidazol carbamato e apresenta a seguinte fórmula estrutural:



**Figura 1.** Estrutura do Albendazol.

#### 29.2.2. FARMACOCINÉTICA

A absorção pelo trato gastrointestinal é pequena, sendo aumentada quando ingerido junto com alimentações gordurosas. A meia-vida é de cerca de 8 a 12 horas e atinge o máximo de concentração plasmática após 3 (três) horas de ingestão. É metabolizado rapidamente no fígado, formando o metabólito ativo sulfóxido de albendazol que se distribui pelos tecidos, inclusive no líquido cefalorraquiano.

#### 29.2.3. FARMACODINÂMICA

O mecanismo de ação é semelhante ao do Mebendazol. Ocorre uma inibição dos microtúbulos devido à sua ligação à  $\beta$ -tubulina de forma seletiva, impossibilitando a captação de glicose e a redução de glicogênio e ATP.

#### 29.2.4. USO CLÍNICO

É utilizado para tratar Ascaridíase, Ancilostomíase, Tricuríase, Enterobiose, Cisticercose e as formas cística e alveolar da Hidatidose por *Echinococcus granulosus* e *E. multilocularis*.

É parcialmente eficaz contra *Hymenolepis nana*.

Quando administrado em dose única combinada com Ivermectina ou DEC, estudos demonstraram que foi produzido um efeito aditivo no controle da filariose linfática e das infecções filarióticas teciduais semelhantes.

#### 29.2.5. REAÇÕES ADVERSAS, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Sintomas gastrointestinais brandos e transitórios incluem dor epigástrica, diarreia, náuseas e vômitos. Em caso de tratamento prolongado e com altas doses, há disfunção hepática com elevação das transaminases e icterícia por colestase, não sendo recomendado para pacientes cirróticos.

Deve ser evitado no primeiro trimestre da gravidez por seu efeito teratogênico e embriotóxico. Não deve ser utilizado em casos de hipersensibilidade a outros benzimidazólicos.

Seu metabolismo é induzido e os níveis plasmáticos de seus metabólitos podem aumentar quando é administrado concomitantemente com glicocorticoides e, possivelmente, praziquantel.

Para atingir parasitas intraluminais, o fármaco é administrado em jejum, após refeições ricas em gorduras com finalidade de atingir parasitas teciduais

#### 29.2.6. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA

É administrado via oral e sua posologia depende da finalidade do tratamento. Em nematódeos, usa-se uma dose única de 400 mg para adultos e crianças acima de 2 (dois) anos. Em caso de cisticercose, indica-se a posologia de 15 mg/kg/dia, por 28 dias, juntamente com corticosteroides.

### 29.3. DIETILCARBAMAZINA (DEC)

#### 29.3.1. QUÍMICA

A dietilcarbamazina é um derivado sintético da piperazina, cuja fórmula estrutural é mostrada abaixo:

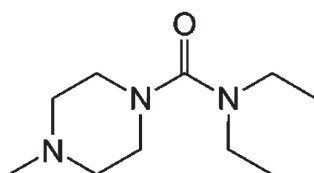


Figura 2. Estrutura da Dietilcarbamazina.

#### 29.3.2. FARMACOCINÉTICA

A absorção pelo trato digestivo é rápida, atingindo o pico plasmático entre 1 a 2 horas após ingestão. A meia-vida varia de acordo com o pH urinário, sendo de 2 a 3 horas em urina ácida e de cerca de 10 horas em urina alcalina. É distribuída pelas células e pelos tecidos do corpo com exceção do tecido adiposo. A metabolização é parcial e a excreção se dá pela urina.

### 29.3.3. FARMACODINÂMICA

O fármaco promove imobilização e a alteração da estrutura superficial das microfilárias, removendo-as do sangue e deixando esses parasitas mais suscetíveis à fagocitose. O mecanismo de ação nos vermes em estágio adulto não é conhecido.

### 29.3.4. USO CLÍNICO

É o fármaco de escolha para o tratamento específico dos vermes adultos na filariose linfática, loíase e da eosinofilia tropical.

### 29.3.5. REAÇÕES ADVERSAS, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Os efeitos colaterais são comuns, mas raramente graves e desaparecem espontaneamente. Esses efeitos incluem anorexia, fraqueza, náuseas, cefaleia e vômitos.

Respostas tardias aos parasitas adultos, decorrentes da destruição, podem causar linfangite, edema e abscessos linfoides.

Não foram evidenciados efeitos maléficos do uso de DEC durante a gravidez.

A diminuição da dosagem pode ser adequada em pacientes com disfunção renal ou aqueles que mantêm uma urina alcalina.

### 29.3.6. VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA

A DEC é administrada por via oral e em esquemas posológicos diversos a depender do tipo de filária a ser tratada.

A dose recomendada para infecções causadas por *Wuchereria bancrofti* é de 6 mg/kg/dia, em 3 doses iguais, via oral após as refeições, por 21 dias.

## 29.4. IVERMECTINA

### 29.4.1. QUÍMICA

A Ivermectina é uma lactolona macrocíclica semissintética derivada das *avermectinas*; a seguir está representada sua fórmula estrutural:

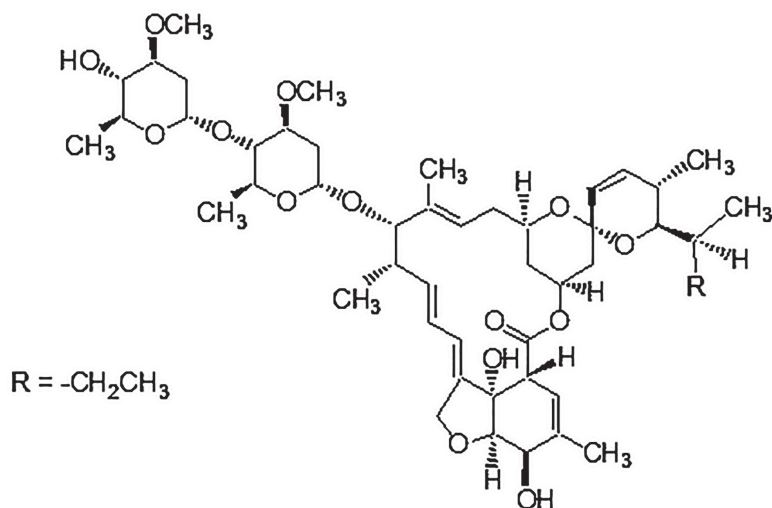


Figura 3. Estrutura da Ivermectina.

### **29.4.2. FARMACOCINÉTICA**

A administração do fármaco é por via oral e apresenta boa tolerância por humanos e animais, sendo rapidamente absorvido e atingindo maior concentração plasmática após 4 horas da ingestão. A meia-vida é de cerca de 16 horas e apresenta boa distribuição tissular. A metabolização é hepática e a excreção ocorre quase inteiramente de forma inalterada pelas fezes, dissolvida na bile devido à sua alta lipossolubilidade.

### **29.4.3. FARMACODINÂMICA**

A ivermectina atua por meio da ligação a canais de Cl<sup>-</sup> estimulado pelo glutamato, presente em células nervosas e musculares dos vermes, que provoca hiperpolarização devido à entrada de grande quantidade de cloreto, resultando na paralisia do helminto. Esse fármaco não provoca a morte da forma adulta do verme, mas impede a liberação de microfilárias por meses após o tratamento.

### **29.4.4. USO CLÍNICO**

É o fármaco de eleição para o tratamento da estrogiloidíase e da oncocercose em adultos ou crianças a partir de 5 anos.

Sua fórmula oral pode ser usada para tratar a larva migrans cutânea e é eficaz como tratamento para a escabiose e a pediculose.

A administração também apresenta eficácia no tratamento contra a filariose linfática.

### **29.4.5. REAÇÕES ADVERSAS, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES**

A utilização da Ivermectina comumente produz efeitos colaterais que se limitam a prurido brando e linfadenopatia dolorosa. Raros são os casos que evoluem com reações mais graves como febre alta, taquicardia, hipotensão, prostração, tontura, cefaleia, mialgia, artralgia, diarreia, edemas faciais e periféricos.

Há relatos de desenvolvimento da opacificação da córnea e outras lesões oculares dias após o início do tratamento.

Devido a seus efeitos nos receptores de GABA no SNC, está contraindicada a utilização desse fármaco em pacientes que possuem anormalidade da barreira hematoencefálica.

Sua administração em gestantes, durante a amamentação e em crianças menores que 5 anos é contraindicada.

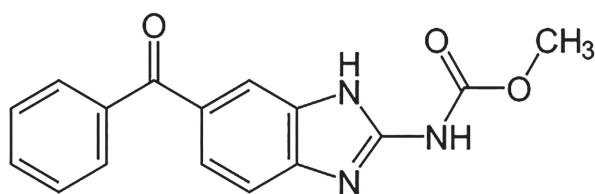
### **29.4.6. VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA**

Recomenda-se a utilização de 200 µg/kg em única dose oral. Nos casos de oncocercose e filariose linfática, aconselha-se a repetição da dose anualmente até a morte dos vermes, o que pode durar mais de 10 anos.

## **29.5. MEBENDAZOL**

### **29.5.1. QUÍMICA**

O mebendazol é um benzimidazol sintético, o metil N-[5(6)-benzoil-2-benzimidazolil], e a sua fórmula estrutural é representada abaixo:



**Figura 4.** Estrutura do Mebendazol.

### **29.5.2. FARMACOCINÉTICA**

É pouco absorvido pelo trato gastrointestinal, apenas cerca de 10%, mas a parte que é absorvida liga-se quase totalmente às proteínas plasmáticas e é rapidamente transformada em metabólitos inativos. Ocorre maior absorção quando esse fármaco é administrado com uma refeição gordurosa. Apresenta meia-vida de 2 a 6 horas e a excreção é feita em parte pela urina, basicamente na forma de derivados descarboxilados, e em parte pela bile.

### **29.5.3. FARMACODINÂMICA**

Tem ação por meio da inibição da polimerização da  $\beta$ -tubulina do verme, alterando as funções que dependem dos microtúbulos, como a captura de glicose. A afinidade pela  $\beta$ -tubulina helmíntica é bastante alta, enquanto pela eucariótica é bem baixa, apresentando uma inibição seletiva. O efeito do medicamento demora alguns dias para se manifestar após o início da terapia, podendo passar vários dias sem haver a expulsão dos vermes.

### **29.5.4. USO CLÍNICO**

É utilizado para tratar Ascaridíase, Ancilostomíase, Tricuríase e Enterobiose.

### **29.5.5. REAÇÕES ADVERSAS, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES**

Náuseas brandas, vômitos, diarreia e dor abdominal foram pouco reportados. Em casos raros nos quais os pacientes são tratados com altas doses de mebendazol, existem relatos de reações alérgicas, alopecia, neutropenia reversível, agranulocitose e hipospermia

A administração concomitante de cimetidina aumenta os níveis plasmáticos, provavelmente devido à inibição do metabolismo de primeira passagem mediada pelas enzimas do CYP.

O tratamento deve ser evitado durante o primeiro trimestre da gravidez devido ao não esclarecimento sobre seus riscos e deve ser evitado em crianças com menos de 2 anos por sua experiência limitada e pelos relatos de convulsão nesse grupo etário.

Esse medicamento deve ser administrado com cautela em pacientes cirróticos.

### **29.5.6. VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA**

É utilizado por via oral, na dose de 100 mg duas vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos ou 500 mg em dose única, independentemente do peso ou idade do paciente. Estudos recentes demonstram aumento de sua eficácia quando o fármaco é ingerido longe do horário das refeições.

## 29.6. METRIFONATO

### 29.6.1. QUÍMICA

Metrifonato (triclorfona) é um organosfosforado que, inicialmente, era usado como inseticida e, depois, passou a ser usado como anti-helmíntico. Segue abaixo a sua fórmula estrutural:

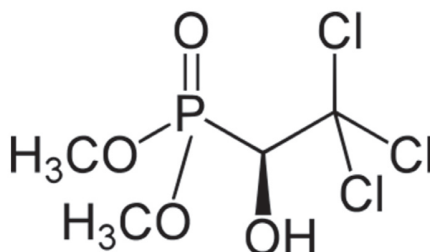


Figura 5. Estrutura do Metrifonato.

### 29.6.2. FARMACOCINÉTICA

É um pró-fármaco que, por uma ação não enzimática, transforma-se em seu metabólito ativo, chamado *diclorvos* (DVP). Apresenta boa absorção via oral, atingindo o pico de concentração plasmática em cerca de 1 a 2 horas, com meia vida de 1,5 hora.

### 29.6.3. FARMACODINÂMICA

O metabólito ativo do metrifonato é um forte inibidor da colinesterase, resultando na paralisia da forma adulta do *Schistosoma haematobium*, seguido do transporte para as arteríolas pulmonares e do envolvimento pelo sistema imune, provocando sua morte. Não há ação sobre os ovos, o que faz que continuem sendo excretados pela urina por meses.

### 29.6.4. USO CLÍNICO

Utilizado com sucesso para tratar infecções por *Schistosoma haematobium*.

### 29.6.5. REAÇÕES ADVERSAS, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Estudos observaram sintomas colinérgicos brandos e transitórios que incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, broncoespasmo, cefaleia, sudorese, fadiga, fraqueza, tontura e vertigem.

Está contraindicado após recente exposição a inseticidas ou a fármacos que possam aumentar o potencial de inibição da colinesterase e na gravidez.

### 29.6.6. VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA

A dose administrada é de 7,5 a 10 mg/kg feita em três vezes no tempo de 14 dias por via oral.

## 29.7. NICLOSAMIDA

### 29.7.1. QUÍMICA

A niclosamida é um derivado halogênio da salicilamida e tem sua fórmula estrutural apresentada a seguir:

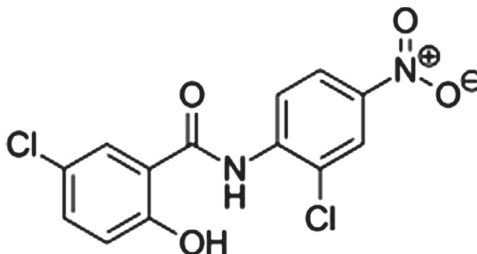


Figura 6. Estrutura da Niclosamida.

### 29.7.2. FARMACOCINÉTICA

A absorção pelo trato gastrointestinal é mínima.

### 29.7.3. FARMACODINÂMICA

A niclosamida danifica de maneira irreversível o *escólex* e a parte proximal das tênias, despreendendo o verme da parede intestinal e expelindo-o. O fármaco não tem ação sobre os ovos que são liberados pelos fragmentos de tênias resultado da exposição à niclosamida, podendo, assim, virar larvas e provocar cisticercose, apesar de não haver casos descritos.

### 29.7.4. USO CLÍNICO

Utilizada para o tratamento da infecção por *Taenia solium* e *Taenia saginata*, principalmente quando o diagnóstico parasitológico é duvidoso em razão do risco de reação inflamatória secundária acidental à cisticercose subclínica, da himenolepíase e da difilobotríase.

### 29.7.5. REAÇÕES ADVERSAS, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

De forma infrequente, podem ocorrer náuseas, vômitos, diarreia, prurido e cefaleia de leve intensidade.

Deve ser evitado o consumo de álcool no dia do tratamento e um dia depois.

### 29.7.6. VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA

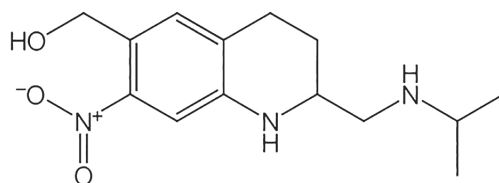
É administrada por via oral em dose única de 2g para adultos pela manhã antes da refeição.

## 29.8. OXAMNIQUINA

### 29.8.1. QUÍMICA

A oxamniquina é uma tetra-hidroquinolina semissintética, representada pelo composto 6-hidroximetil-2-isopropilaminometil-7-nitro-1,2,3,4-tetra-hidroquinoleína, com a seguinte fórmula estrutural:





**Figura 7.** Estrutura da Oxamniquina.

### 29.8.2. FARMACOCINÉTICA

O fármaco tem apresentação em sólido cristalino, de coloração alaranjada e solúvel em água. Apresenta boa absorção pelas duas vias de administração, oral e intramuscular, e é bastante biotransformado em metabólitos inativos, sendo excretado pela urina.

### 29.8.3. FARMACODINÂMICA

O mecanismo de ação não é totalmente conhecido. Sabe-se que a paralisia dos vermes provoca o desprendimento do mesentério e o deslocamento até o fígado, onde morrem. O fármaco apresenta maior ação sobre os machos do *Schistosoma mansoni*, e as fêmeas sobreviventes não são mais capazes de pôr ovos. A ação se estende para os estágios maduros e imaturos dessa espécie, mas não provoca a morte das cercarias.

### 29.8.4. USO CLÍNICO

É eficaz no tratamento de infecções por *Schistosoma mansoni*.

### 29.8.5. REAÇÕES ADVERSAS, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Sintomas relacionados ao sistema nervoso central são comuns, como tontura, cefaleia e sonolência; além de náuseas e vômitos, diarreias, cólicas, prurido e urticária. Efeitos colaterais infrequentes incluem febre baixa, coloração alaranjada a avermelhada na urina, proteinúria, hematúria microscópica e leucopenia transitória.

Pacientes que possuem história positiva de epilepsia devem usar o medicamento com cautela e o seu uso está contraindicado na gravidez, em crianças menores de dois anos, pessoas idosas e portadores de outras doenças sistêmicas graves.

### 29.8.6. VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA

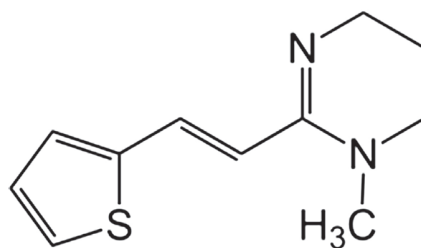
É administrado via oral, após alimentação, com posologia de 12,5 a 15 mg/kg para adultos e de 20 mg/kg feita em dose única ou dividida em duas vezes entre 4 a 6 horas para crianças. Também existe disponível a administração intramuscular, a qual apresenta menores níveis plasmáticos, mas com mais longa duração.

A forma comercial disponível por via oral é recomendada 1 a 2 horas após o jantar visando diminuir os efeitos de tontura e sonolência.

## 29.9. PAMOATO DE PIRANTEL

### 29.9.1. QUÍMICA

O pamoato de pirantel é um derivado tetrapiramidínico e a sua fórmula estrutural é mostrada na figura seguinte:



**Figura 8.** Estrutura do Pamoato de Pirantel.

### **29.9.2. FARMACOCINÉTICA**

O fármaco é pouco absorvido pelo trato gastrointestinal, o que limita sua ação a organismos intraluminares. Atinge concentração plasmática de no máximo 1µg/ml em cerca de 1 a 3 horas. A maior parte é eliminada de forma inalterada pelas fezes e o restante é excretado pela urina e pela bile.

### **29.9.3. FARMACODINÂMICA**

O pirantel provoca bloqueio neuromuscular por meio da liberação constante de acetilcolina, ativando receptores nicotínicos de acetilcolina no verme, resultando em sua paralisia e expulsão. Tem ação eficaz contra estágios maduros e imaturos dos helmintos, mas não atinge os estágios migratórios e os ovos.

### **29.9.4. USO CLÍNICO**

Utilizado no tratamento da enterobiose, é recomendado por alguns profissionais no tratamento da ascaridíase grave.

### **29.9.5. REAÇÕES ADVERSAS, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES**

Os efeitos colaterais são raros e brandos e incluem náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, tontura, sonolência, cefaleia, insônia, exantema, febre e fraqueza.

Os pacientes com disfunção hepática devem utilizar o medicamento com cautela já que em um pequeno número de pacientes foram observadas elevações baixas e transitórias das aminotransferases.

Pela falta de conhecimento de seus efeitos, seu uso não é recomendado em gestantes e crianças menores de 2 (dois) anos.

O pamoato de pirantel e a piperazina não devem ser administrados concomitantemente devido a seus resultados antagônicos nos efeitos neuromusculares sobre os parasitos.

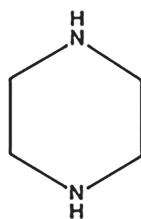
### **29.9.6. VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA**

É administrado via oral em dose única de 10 mg/kg para tratamento de ascaridíase e enterobíase e em dose de 20 mg/kg/dia no período de 2 ou 3 dias para ancilostomíase.

## **29.10 PIPERAZINA**

### **29.10.1. QUÍMICA**

A piperazina é o dietilenodiamina e sua fórmula estrutural está representada abaixo:



**Figura 9.** Estrutura da Piperazina.

### **29.10.2. FARMACOCINÉTICA**

Tem apresentação sob a forma de sais, como o hexahidrato, facilmente solúveis em água. A piperazina tem rápida absorção pelo trato gastrointestinal e atinge as maiores concentrações plasmáticas em cerca de 2 a 4 horas. Uma parte do fármaco é metabolizada, mas grande parte é eliminada pela urina, sem alterações.

### **29.10.3. FARMACODINÂMICA**

Esse fármaco age como agonista do receptor GABA nos canais de cloro controlados por esse neurotransmissor nos músculos dos vermes, inibindo de forma reversível a transmissão neuromuscular no helminto, o que resulta em sua paralisia flácida. Assim, são expulsos vivos pelo peristaltismo intestinal, podendo ser administrado juntamente com um laxante para facilitar a eliminação.

### **29.10.4. USO CLÍNICO**

É uma via alternativa para o tratamento da ascaridíase.

### **29.10.5. REAÇÕES ADVERSAS, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES**

Efeitos colaterais brandos são náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, tontura, cefaleia. Reações alérgicas do tipo coriza, quadros asmáticos e erupção cutânea, e neurotoxicidade são raras.

Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes grávidas, com função hepática ou renal comprometida, história de epilepsia ou doença neurológica crônica.

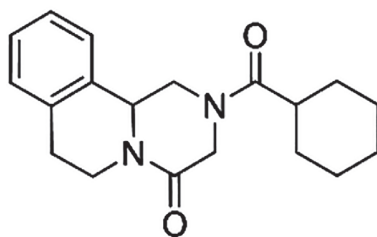
### **29.10.6. VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA**

A posologia para infecções por *Ascaris lumbricoides* é de 75 mg/kg, com dose máxima de 3,5 g, por via oral durante dois dias. Caso a infecção seja intensa, o período de uso é aumentado para 3 ou 4 dias. Para infecções pelo *Enterobius vermicularis*, é utilizado uma dose única de 4g, repetindo a quantidade uma a duas vezes com intervalo de duas a três semanas entre as doses.

## **29.11. PRAZIQUANTEL**

### **29.11.1. QUÍMICA**

O praziquantel é um derivado pirazoquinoléico sintético com a seguinte fórmula estrutural:



**Figura 10.** Estrutura do Praziquantel.

### 29.11.2. FARMACOCINÉTICA

Apresenta rápida absorção pelo tubo digestivo e biodisponibilidade aproximada de 80% quando administrado por via oral. A meia vida é de cerca de 1 a 1,5 hora, atingindo o pico de concentração plasmática em 1 a 2 horas. A metabolização também ocorre rapidamente após a primeira passagem pelo fígado, sendo excretado pelos rins (a maior parte nas primeiras 24 horas), e pela bile.

### 29.11.3. FARMACODINÂMICA

Esse fármaco atua prejudicando a homeostase do  $\text{Ca}^{2+}$  no verme por meio da indução de influxo desse íon nas células, o que resulta em contrações musculares rápidas e prolongadas, paralisia e morte do parasita. Além disso, também atua no tegumento do helminto, possibilitando a formação de novos antígenos suscetíveis à ação da resposta imunológica do hospedeiro.

### 29.11.4. USO CLÍNICO

Utilizado para o tratamento de infecções por cestódeos como *Taenia saginata*, *T. solium* (teníase e cisticercose), *Diphyllobothrium latum* e *Hymenolepis nana* e trematódeos como *Schistosoma* sp e *Fasciola hepática*.

### 29.11.5. REAÇÕES ADVERSAS, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

São comuns os relatos de desconforto abdominal, principalmente dor e náuseas, diarreia, cefaleia, tontura e sonolência. Efeitos como febre, prurido, urticária, erupções, artralgia e mialgia são esporádicos. Na neurocisticercose, as reações inflamatórias podem causar meningismo, convulsões, distúrbios mentais e pleocitose do líquido, por isso se deve associar ao uso de corticoides como a dexametasona.

A dexametasona diminui a biodisponibilidade do Praziquantel e, em determinadas circunstâncias, ele pode aumentar a biodisponibilidade do albendazol.

O praziquantel é contraindicado para uso em pacientes com cisticercose ocular, pois a reação do hospedeiro pode lesar, irreversivelmente, os olhos.

A doença hepática grave é capaz de prolongar a meia-vida desse fármaco, necessitando de ajustes posológicos.

### 29.11.6. VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA

A posologia varia de acordo com a etiologia da infecção. No caso de esquistossomose mansônica, ele é administrado por via oral 50 mg/kg em dose única para adultos e 60 mg/kg em dose única para crianças. Já para infecções por *T. saginata*, *T. solium* e *D. latum*, é

utilizada uma dose de 10 a 20 mg/kg por via oral. O esquema terapêutico para a neurocisticercose é de 50 mg/kg, em três vezes com intervalos de 4 horas, durante 21 dias, associado à corticoide. Para a cisticercose subcutânea, a dose administrada é de 30 mg/kg, em 3 (três) tomadas com intervalo de 4 horas, no período de 7 dias.

## 29.12. TIABENDAZOL

### 29.12.1. QUÍMICA

O tiabendazol é um composto benzimidazólico, e sua fórmula estrutural é representada abaixo:

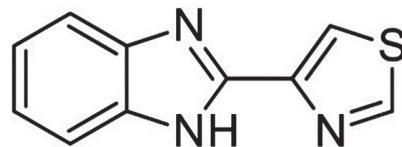


Figura 11. Estrutura do Tiabendazol.

### 29.12.2. FARMACOCINÉTICA

Apresenta rápida absorção pelo trato gastrointestinal e meia-vida de cerca de 1,2 hora, atingindo o pico de concentração plasmática entre 1 e 2 horas. A metabolização é quase toda hepática, e a excreção da maior parte do medicamento é na forma de sulfato conjugado pela urina.

### 29.12.3. FARMACODINÂMICA

O mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, mas é provável que seja igual ao dos outros benzimidazois. O tiabendazol não tem efeito sobre as formas larvárias do helminto, mas já foi observado efeito contra ovos de alguns parasitas.

### 29.12.4. USO CLÍNICO

Sua apresentação tópica pode ser usada para tratar larva *migrans* cutânea (dermatite serpiginosa) e é utilizado como forma alternativa no tratamento de estrogiloidiase.

### 29.12.5. REAÇÕES ADVERSAS, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Em doses terapêuticas, é comum ocorrer anorexia, náuseas, vômitos e tontura; em casos menos frequentes, podem ocorrer diarreia, fadiga, sonolência, vertigem ou cefaleia. Efeitos colaterais relacionados ao SNC são frequentes; portanto, as atividades que exigem atenção mental devem ser evitadas durante o tratamento.

O tiabendazol apresenta efeito hepatotóxico; portanto, deve ser utilizado com cautela nos pacientes hepatopatas e não deve ser utilizado na gravidez ou em pacientes com doença renal.

### 29.12.6. VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA

A dose administrada é de 25 mg/kg, duas vezes ao dia, ao longo de 3 a 5 dias por via oral. Caso a infecção seja grave, o tempo da terapia pode durar até 7 dias, com uso continuado de 500 mg/dia por 21 a 28 dias ou até cessar o estado de imunodepressão. Para *larva migrans* cutânea, pode ser utilizado o creme de tiabendazol por via tópica ou o fármaco por via oral por dois dias.

## 29.13. TETRAMIZOL/ LEVAMISOL

### 29.13.1. QUÍMICA

O tetramisol corresponde ao cloridato de 2,3,5,6-tetra-hidro-6-fenilimidazo-(2,1b) tiazol e tem a fórmula estrutural representada abaixo.

A ação anti-helmíntica desse fármaco deve-se, em maior parte, ao seu isômero levógiro, o levamisol, chegando a ser duas vezes mais ativo contra ascaridíase.

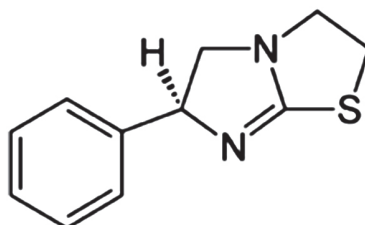


Figura 12. Estrutura do Tetramisol.

### 29.13.2. FARMACOCINÉTICA

O tetramisol tem boa absorção pelo trato gastrointestinal com meia-vida de cerca de 4 horas, sendo, rapidamente, metabolizado no fígado e tendo seus metabólitos inativos eliminados pela urina e pelas fezes. É permeável à barreira hematoencefálica.

### 29.13.3. FARMACODINÂMICA

Apresenta ação por meio da inibição enzimática da fumarato-redutase e do bloqueio das junções neuromusculares do verme. Assim, eles são paralisados e expelidos pelas fezes. Entretanto, a ação do fármaco não provoca a destruição dos ovos.

### 29.13.4. USO CLÍNICO

É utilizado na medicina humana para o tratamento específico da ascaridíase.

### 29.13.5. REAÇÕES ADVERSAS, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Reações colaterais de leve intensidade foram pouco descritas e compreendem náuseas, vômitos, anorexia, desconforto abdominal, cefaleia e tonturas.

Por falta de conhecimento, deve ser evitada na gravidez.

### 29.13.6. VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA

É administrado por via oral, em dose única que varia de acordo com a idade: para lactentes, utiliza-se dose de 40 mg; para crianças menores de 8 anos, utiliza-se 80 mg e, para maiores de 8 anos, utiliza-se 150 mg. Tem apresentação em forma de pó cristalino, branco, e solúvel em água.

## 29.14. CONCLUSÃO

A terapia anti-helmíntica tem avançado muito ao longo dos últimos anos com a introdução de novas drogas no mercado, as quais se aprimoram cada vez mais, aumentando seu espectro e especificidade.

Porém, apesar de o fármaco ideal ainda não ter sido descoberto, diversas medidas fundamentais no estudo da biologia e da fisiologia dos helmintos contribuíram para um tratamento mais aperfeiçoado. Atualmente, podemos contar com incríveis descobertas de drogas com alta eficácia, as quais constituem um real avanço na terapêutica das helmintíases.

Entretanto, devido ao notório problema de saúde pública causado por essas doenças, faz-se necessário que medidas eficazes de saneamento básico sejam implantadas como a principal ação preventiva, uma vez que saneamento precário ou inexistente constitui a forma mais comum de transmissão de helmintíases.

## 29.15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMATO NETO, V. et al. Avaliação da atividade terapêutica do albendazol sobre infecções experimental e humana pela *Hymenolepis nana*. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 185-188, 1990. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v32n3/a07v32n3.pdf>. Acesso em: 4 jul. 2017.

BINA, J. C. Anti-helmínticos. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. cap. 110, p. 1111-1123.

BORGES, C. C. L. Anthelmintic's activities in vitro about infected worms from caprine gastrointestinal nematodes using quantitative faeces culture technic. **Parasitol. Latinoam.**, Santiago, v. 58, n. 3-4, p. 142 - 147, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.cl/pdf/parasitol/v58n3-4/art10.pdf>. Acesso em: 04 jul. 2017.

BUZZULINI, C. **Eficácia anti-helmíntica comparativa da associação albendazole, levamisole e ivermectina à moxidectina 1% em ovinos naturalmente infectados por nematódeos gastrintestinais**. 2006. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2006. Disponível em: <http://www.fcav.unesp.br/download/pgtrabs/zoo/m/2662.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2017.

CANGALAYA, C. et al. Radiological evolution of porcine neurocysticercosis after combined antiparasitic treatment with praziquantel and albendazole. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, San Francisco, v. 11, n. 06, p. 1-14, 2017. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0005624&type=printable>. Acesso em: 4 jul. 2017.

COULIBALY, J. T. et al. Efficacy and safety of praziquantel in preschool-aged and school-aged children infected with *Schistosoma mansoni*: a randomised controlled, parallel-group, dose-ranging, phase 2 trial. **Lancet Glob. Health**, [S. l], v. 5, n. 7, p. e688-e698, 2017. Disponível em: [http://ac.els-cdn.com/S2214109X17301870/1-s2.0-S2214109X17301870-main.pdf?\\_tid=1edf84d0-9100-11e7-9d8d-00000aabb0f27&acdnat=1504481716\\_0bf26379592c37633d786365277dd0a3](http://ac.els-cdn.com/S2214109X17301870/1-s2.0-S2214109X17301870-main.pdf?_tid=1edf84d0-9100-11e7-9d8d-00000aabb0f27&acdnat=1504481716_0bf26379592c37633d786365277dd0a3). Acesso em: 5 jul. 2017.

FLOWER, R. J. et al. Fármacos anti-helmínticos. In: FLOWER, R. J. et al. **Rang e Dale, farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. cap. 55, p. 671-675.

FROEHLICH, P. E.; GASPAROTTO, F. S. Mebendazol: identificação das formas polimórficas em diferentes matérias-primas e medicamentos (referência e genéricos) disponíveis no mercado nacional. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, Araraquara, SP, v. 26, n. 3, p. 205-210, 2005. Disponível em: [http://200.145.71.150/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/viewArticle/424](http://200.145.71.150/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewArticle/424). Acesso em: 5 jul. 2017.

IVERS, L. C.; RYAN, E. T. Farmacologia das infecções parasitárias. *In*: ARMSTRONG, A. W. (edit) *et al. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. cap. 36, p. 634-654.

JOUBYBARI, T.A. Evaluating Effect of Albendazole on Trichuris trichiura Infection: A Systematic Review Article. **Iran J Parasitol.**, Teerã, v. 11, n. 4, p.441-447, 2016. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5251172/pdf/IJPA-11-441.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2017.

LAMBERTON, P. L.; FAUST, C. L.; WEBSTER, J. P. Praziquantel decreases fecundity in Schistosoma mansoni adult worms that survive treatment: evidence from a laboratory life-history trade-offs selection study. **Infect. Dis. Poverty**, London, v. 6, n. 1, p.110, 2017. Disponível em: <https://idpjournal.biomedcentral.com/track>. Acesso em: 04 jul. 2017.

LIMA, A. M. A. *et al.* Percepção sobre o conhecimento e profilaxia das zoonoses e posse responsável em pais de alunos do pré-escolar de escolas situadas na comunidade localizada no bairro de Dois Irmãos na cidade do Recife (PE). **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, p. 1457-1464, 2010. Supl. 1. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/>. Acesso em: 4 jul. 2017.

LOGO-VARELA, M.; ESTAÑOL, B.; MANRIQUE-GUZMAN, S. Development of neurological symptoms in patients with asymptomatic cerebral cysticercosis undergoing albendazole therapy for intestinal parasites. **World Neurosurg.**, New York, v. 79, n. 1, p. 69-70, 2013. Disponível em: <http://www.worldneurosurgery.org/article/>. Acesso em: 3 jul. 2017.

MCCARTHY, J.; LOUKAS, A.; HOTEZ, P.J. Quimioterapia das infecções por helmintos. *In*: GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. (edit.). **Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. cap. 51, p. 1443-1459.

REY, L. Um século de experiência no controle da ancilostomíase. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, MG, v. 34, n. 1, p. 61-67, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v34n1/4320.pdf>. Acesso em 3 jul. 2017.

RIBEIRO, F. A. Q. *et al.* Tratamento da miíase humana cavitária com ivermectina oral. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 67, n. 6, p. 755-761, 2001. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Adriana\\_Alves7/publication/26343460](https://www.researchgate.net/profile/Adriana_Alves7/publication/26343460). Acesso em: 5 jul. 2017.

RODRIGUEZ, M. E. L. *et al.* Ivermectina no tratamento de miíase orbitária: relato de caso. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 66, n. 4, p. 519-521, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/abo/v66n4>. Acesso em: 5 jul. 2017.



ROSENTHAL, P. J. Farmacologia clínica dos fármacos anti-helmínticos. *In*: KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A.J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. cap. 53, p. 937-947.

SILVA, A. V. M.; MASSARA, C. L. *Ascaris lumbricoides*. *In*: NEVES, D. P. **Parasitologia humana**. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. cap. 29, p. 253-260.

TAVARES, W. Drogas anti-helmínticas. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. cap. 27, p. 455-470.

# 30 ANTIPROTOZOÁRIOS I

Sabrina Gomes Aguiar, Cláudio Felipe Vasconcelos Patrocínio, Júlia Melo Pereira, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

## CASO CLÍNICO:

Paciente de 37 anos, pardo, natural e procedente de Baturité. Subitamente, passou a apresentar febre moderada, 38,5°C, associada a calafrios. Relata que, há quatro meses, sentiu uma picada de um mosquito no rosto, formando um nódulo endurecido que, após duas semanas, desapareceu. Ao exame físico, apresentou-se hipocorado (++/4+), desnutrido, pele com mancha hiperpigmentadas, apresentando baço palpável e de consistência dura e um fígado levemente palpável. Exames solicitados mostraram anemia, leucopenia e trombocitopenia, transaminases hepáticas elevadas e foram encontradas formas amastigotas em esfregaços de aspirados do baço.

**HD: Leishmaniose visceral por *Leishmania donovani*.**

## 30.1. TRYPANOSSOMA CRUZI

### 30.1.1. BENZNIDAZOL

#### 30.1.1.1. INTRODUÇÃO

Foi lançado como medicação em 1971. Tem amplo espectro de ação e é droga de primeira linha para terapia da Doença de Chagas.

#### 30.1.1.2. QUÍMICA

Faz parte da família dos nitroimidazóis. Sua fórmula molecular é  $C_{12}H_{12}N_4O_3$ .

#### 30.1.1.3. MECANISMO DE AÇÃO

Em situações anaeróbicas, ocorre a redução do grupo nitro, que vai passar a receber elétrons e a gerar toxinas e radicais livres. Estes irão inativar o DNA do parasita e inibir a síntese enzimática. Já em situações aeróbicas, radicais de nitrocompostos produzidos são rapidamente oxidados, dando origem a superóxidos, os quais acabam por gerar outras espécies reativas de oxigênio. As células das espécies de *Trypanosoma* apresentam uma baixa capacidade de desintoxicar esses radicais, o que resulta em danos à maquinaria celular do parasita.

#### 30.1.1.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A capacidade intrínseca de *T. cruzi* para adquirir rapidamente a resistência de drogas por diferentes rotas, como por mutações e reduções de seu código genético, pode explicar as falhas de tratamento amplamente relatadas com esse medicamento.

### 30.1.1.5. FARMACOCINÉTICA

O benznidazol oral tem uma biodisponibilidade de aproximadamente 92%, com níveis plasmáticos máximos atingidos 3-4 horas após a administração. Em torno de 5% do medicamento original é excretado inalterado na urina, o que implica que o *clearance* dessa droga seja feito principalmente por meio do metabolismo pelo fígado. A sua meia-vida de eliminação é de 10,5-13,6 horas e ela é predominantemente renal, com apenas 22% sendo fecal.

### 30.1.1.6. USO CLÍNICO

Indica-se na fase aguda da Doença de Chagas, com eficácia no tratamento de infecções por *T. cruzi* de origem congênita, transfusional, por transplante, acidental e as reativadas causadas por imunossupressão em pacientes imunodeprimidos.

### 30.1.1.7. TOXICIDADE

As manifestações mais prevalentes incluem erupção cutânea, sintomas gastrointestinais, neuropatia periférica e mielossupressão. As crianças apresentam menor chance de desenvolver efeitos adversos, devido à maior depuração hepática do medicamento.

## 30.1.2. NIFURTIMOX

### 30.1.2.1. INTRODUÇÃO

Droga usada para o tratamento da Doença de Chagas, geralmente como alternativa em casos de intolerância ou efeitos colaterais quando utilizado o benznidazol. Foi lançado como medicação em 1965.

### 30.1.2.2. QUÍMICA

É uma droga da família dos nitrofuranos. Sua fórmula molecular é  $C_{10}H_{13}N_3O_5S$ .

### 30.1.2.3. MECANISMO DE AÇÃO

Há a produção, após o nifurtimox sofrer redução, de peróxido de hidrogênio (altamente tóxico para o parasita) e a inibição de uma enzima de defesa antioxidante específica do parasita. A falta dessa enzima leva ao acúmulo de peróxido de hidrogênio a níveis citotóxicos, resultando na morte do parasita.

### 30.1.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Estudos prévios sugerem que a resistência ao nifurtimox pode ser acompanhada por um amplo espectro de mudanças no DNA do *T. cruzi*. Além disso, pode haver resistência cruzada com o benznidazol.

### 30.1.2.5. FARMACOCINÉTICA

O fármaco é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e amplamente metabolizado no fígado. Sua excreção é predominantemente renal, com menos de 1% excretado inalterado na urina. Os níveis plasmáticos atingem o pico cerca de duas horas após uma única dose oral.

### 30.1.2.6. USO CLÍNICO

É indicado na terapia da doença de Chagas, pois seu uso prolongado aumenta as chances de eventos adversos, sendo o benznidazol mais indicado para aqueles que têm a doença e requerem um tratamento em longo prazo. Além disso, é também usado para tratar a tripanossomíase africana (doença do sono).

### 30.1.2.7. TOXICIDADE

Os efeitos adversos mais observados incluem náuseas, vômitos, febre, cefaleia, perda de peso, dor abdominal, inquietação, erupções cutâneas, insônia, neuropatias e convulsões.

## 30.2. LEISHMANIOSE

### 30.2.1. ANTIMONIATO DE MEGLUMINA (GLUCANTIME)

#### 30.2.1.1. INTRODUÇÃO

Foi lançado como medicamento em 1946 e, atualmente, é droga de primeira linha de escolha para tratamento de leishmanioses, incluindo a visceral, a mucocutânea e a cutânea, além de lesões nodulares iniciais.

#### 30.2.1.2. QUÍMICA

É um antimônio pentavalente de fórmula molecular  $C_7H_{18}NO_8Sb$ .

#### 30.2.1.3. MECANISMO DE AÇÃO

Não é totalmente conhecido, mas pode haver a inibição da atividade oxidativa de glicolíticos e ácidos graxos do parasita, resultando na diminuição da defesa antioxidante e da síntese de adenosina trifosfato (ATP).

#### 30.2.1.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Foi relatado, também, que pacientes coinfectados por HIV e leishmaniose visceral são fonte potencial para o surgimento de resistência a esse medicamento. Mecanismo de resistência a esse fármaco ainda não é bem conhecido.

#### 30.2.1.5. FARMACOCINÉTICA

É uma droga pouco absorvida no trato gastrointestinal, sendo administrado por via parenteral. Encontrada em altas concentrações no plasma, fígado, onde ocorre sua metabolização, e baço. Possui meia-vida variável, e mais de 80% da dose administrada são excretadas de forma inalterada na urina em até 48 horas.

#### 30.2.1.6. USO CLÍNICO

É a primeira escolha para tratamento das leishmanioses. Contudo, a forma mucocutânea não responde tão bem ao antimonial e há frequente recorrência, devendo, nesses casos, optar pelo uso de pentamidina ou anfotericina B.

### **30.2.1.7. TOXICIDADE**

Pode haver cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, náusea, vômito, dor abdominal, pancreatite, febre, anorexia, cefaleia, vertigem, dispneia e tosse.

### **30.2.2. MILTEFOSINA**

#### **30.2.2.1. INTRODUÇÃO**

A miltefosina foi feita, pela primeira vez, no início da década de 1980, e foi, inicialmente, estudada como tratamento para o câncer. Na atualidade, é uma medicação usada principalmente para tratar leishmaniose, em especial a tegumentar, e infecções de ameba de vida livre.

#### **30.2.2.2. QUÍMICA**

É uma alquilfosfocolina de fórmula molecular  $C_{21}H_{46}NO_4P$ .

#### **30.2.2.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Os mecanismos que o fármaco utiliza para mostrar sua efetividade são a apoptose, a inibição do citocromo C oxidase e a perturbação das vias de sinalização de células dependentes de lipídeos. Isso pode afetar a integridade da membrana e a função mitocondrial do parasita.

#### **30.2.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

É altamente vulnerável à resistência. Essa resistência pode acontecer tanto por um defeito na internalização da droga no parasita, quanto por um aumento do efluxo de drogas do parasita. Já foi relatado em estudos um aumento da resistência devido a alterações no código genético.

#### **30.2.2.5. FARMACOCINÉTICA**

É absorvida por via oral, apresentando um lento processo de absorção gastrointestinal. Sua meia-vida de absorção está entre 0,416-1,670 hora. Encontra-se em maior concentração no fígado, nos pulmões, rins e no baço; e a principal via de metabolização é a hepática. A droga tende a ser degradada por fosfolipases, resultando em uma quantidade muito pequena, sendo excretada pela urina ou pelas fezes.

#### **30.2.2.6. USO CLÍNICO**

É indicada para a terapia de leishmaniose e neoplasias. Seu uso clínico é importante devido à sua administração via oral diferindo das drogas de primeira e segunda linha de escolha, que são parenterais. Esse fato torna a miltefosina um medicamento mais acessível para a população.

#### **30.2.2.7. TOXICIDADE**

As reações adversas geralmente se restringem ao trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Pode haver, ainda, elevações transitórias nas enzimas hepáticas e nefrotoxicidade.

### **30.2.3. PENTAMIDINA**

#### **30.2.3.1. INTRODUÇÃO**

Inicialmente descoberta em 1937, em decorrência de estudos que procuravam compostos hipoglicemiantes, que fossem capazes de alterar o metabolismo energético de parasitas, a pentamidina foi utilizada para o tratamento de tripanossomíase africana em 1937 e para a leishmaniose em 1940. O mesilato de pentamidina só foi efetivamente registrado em 1950.

#### **30.2.3.2. QUÍMICA**

A pentamidina, 4,4 '- [pentano-1,5-diilbis (oxi)] dibenzenocarboximidamida, uma diamina aromática formulada como um sal isetionato, é utilizada como um pó cristalino branco e liofilizado.

#### **30.2.3.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Possui um mecanismo de ação a esclarecer. Porém, estudos mostram que a pentamidina parece possuir uma atividade de acúmulo nas células por meio de um sistema de captação de alta afinidade atingindo concentrações milimolares.

#### **30.2.3.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

O principal mecanismo demonstrado *in vitro* seria a incapacidade de concentrar a pentamidina.

#### **30.2.3.5. FARMACOCINÉTICA**

Possui administração exclusiva por via parenteral. Após a administração IV, o fármaco desaparece do plasma rapidamente, com uma meia-vida em torno de seis horas e liga-se fortemente aos tecidos, acumulando-se e sendo excretada de forma lenta. É identificada na urina em cerca de seis semanas após a terapêutica.

#### **30.2.3.6. USO CLÍNICO**

É uma alternativa aos antimoniais no tratamento de leishmaniose visceral, tendo em vista sua eficácia semelhante. Já foi utilizada como forma de tratamento da leishmaniose cutânea; porém, seu uso para este fim não é mais empregado.

#### **30.2.3.7. TOXICIDADE**

Possui um quadro usual de hipotensão, tontura, taquicardia e dispneia, quando administrada de forma rápida. Além disso, ainda, pode levar à hipoglicemia e à insuficiência renal.

### **30.2.4. ANFOTERICINA B**

#### **30.2.4.1. INTRODUÇÃO**

Descoberta em 1955, a anfotericina foi isolada a partir de uma bactéria filamentosa conhecida como *Streptomyces nodosus*, encontrada em solos da Venezuela. Por muitos anos, a droga permaneceu como única terapia efetiva contra doenças fúngicas invasivas.

#### **30.2.4.2. QUÍMICA**

A anfotericina B pertence ao grupo dos macrolídeos, sendo, estruturalmente, semelhante aos outros antibióticos dessa classe. Suas formulações mais recentes foram desenvolvidas de forma a melhorar sua tolerabilidade.

#### **30.2.4.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Possui uma atividade antiparasitária semelhante ao mecanismo antifúngico: utiliza precursores de ergosterol de maneira a formar complexos para produzir poros na membrana plasmática do micro-organismo, permitindo a entrada de íons.

#### **30.2.4.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

Não possui mecanismos conhecidos de resistência.

#### **30.2.4.5. FARMACOCINÉTICA**

Possui pouca absorção via oral. Sua administração para o tratamento de leishmaniose visceral é, de preferência, por via intravenosa. Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas e não possui ligações fortes com tecidos ou com membranas. Possui excreção por via renal.

#### **30.2.4.6. USO CLÍNICO**

Além de sua utilidade antifúngica, a anfotericina B possui boa atividade antiprotozoária com altas taxas de cura e segurança. Possui boa eficácia com doses de 3mg/kg/dia via IV nos dias 1-5, 14 e 21.

#### **30.2.4.7. TOXICIDADE**

Apesar de boa utilidade clínica, a anfotericina B possui reações associadas à febre alta, tremores, calafrios e cefaleia durante administração do fármaco. Também foi visto que seu uso via IV pode levar à toxicidade renal.

### **30.3. TOXOPLASMOSE**

#### **30.3.1. PIRIMETAMINA**

##### **30.3.1.1. INTRODUÇÃO**

É um derivado pirimidínico sintetizado em 1950 por dois cientistas ingleses. É uma droga eficaz, em combinação com sulfonamidas, na malária, toxoplasmose e isosporíase. No Brasil, foi importante substância usada no tratamento da malária.

##### **30.3.1.2. QUÍMICA**

É um medicamento que tem como nome na IUPAC de 5-(4-clorofenil)-6-etil-2,4-pirimidinamina, apresentando fórmula química de  $C_{12}H_{13}N_4Cl$ .

##### **30.3.1.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Responsável por inibir a enzima di-hidrofolato redutase, assim, inibindo a síntese do ácido tetra-hidrofólico, o qual é um precursor dos ácidos nucleicos (DNA e RNA).

#### **30.3.1.4. FARMACOCINÉTICA**

Sua absorção dá-se por via oral de forma lenta, mas completa. Liga-se, principalmente, às proteínas plasmáticas. Ela é eliminada pela urina lentamente e excretada, também, no leite materno.

#### **30.3.1.5. USO CLÍNICO**

É indicada, principalmente, na toxoplasmose grave. Indica-se, também, na malária, na isosporíase com AIDS e na pneumocistose.

#### **30.3.1.6. TOXICIDADE**

Pode causar anemia megaloblástica, porém, é bem tolerada, no geral, com eventuais queixas de náuseas. Além disso, pode haver o risco, por criança em doses tóxicas, de causar convulsões e mortes. Fora isso, também, citados já ataxia, anorexia e tremor.

### **30.3.2. SULFADIAZINA**

#### **30.3.2.1. INTRODUÇÃO**

É uma droga da classe de sulfonamidas, sendo uma sulfapirimidina. Apresenta uma atividade de ação curta antibacteriana sobre variados microrganismos gram-positivos e gram-negativos. Além disso, possui uma estrutura similar ao PABA, importante fator na síntese do ácido fólico.

#### **30.3.2.2. QUÍMICA**

O medicamento, com o nome 4-amino-N-pirimidina-2-il-benzenosulfonamida, apresenta a mesma estrutura básica das sulfonamidas. Sua fórmula química é  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ .

#### **30.3.2.3. MECANISMO DE AÇÃO**

As sulfonamidas, em geral, apresentam mecanismo de ação semelhante. Atuam inibindo a enzima bacteriana di-hidropteroatosintetase, impedindo a produção do folato (ação antimetabólita).

#### **30.3.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

A resistência às sulfonamidas é um problema crescente e observado em, praticamente, todos os agentes bacterianos. Os mecanismos de resistência variam, sendo observado desde organismos desenvolvendo uma mudança estrutural na enzima di-hidropteroatosintetase, diminuindo a afinidade com as sulfonamidas, até a superprodução do PABA ou diminuição da permeabilidade das células bacterianas a essa classe de fármacos.

#### **30.3.2.5. FARMACOCINÉTICA**

Administrada por via oral, apresenta uma rápida absorção gastrointestinal, facilitada pelo pH alcalino. Distribui-se em todos os líquidos e tecidos orgânicos, além de atravessar a barreira placentária e as membranas celulares. Sua excreção é renal, tanto na forma livre, quanto acetilada.



### **30.3.2.6. USO CLÍNICO**

Indica-se na toxoplasmose, encefalite por toxoplasmose, tratamento de infecções urinárias, infecções otorrinolaringológicas (otites e sinusites), broncopulmonares (bronquite) e urinárias e nocardiose.

### **30.3.2.7. TOXICIDADE**

Podem causar náuseas, vômitos, diarreias, dor abdominal, febre, erupções cutâneas e hepatites. Reações adversas mais sérias podem incluir anemia hemolítica aguda, agranulocitose, anemia aplástica e leucopenia.

## **30.3.3. ESPIRAMICINA**

### **30.3.3.1. INTRODUÇÃO**

É um antibiótico macrolídeo, sendo, primeiro, isolado do *Streptomyces ambofaciens*. É semelhante aos fármacos da mesma classe, contudo, apresentando potência antimicrobiana menor, e seu uso principal é para o tratamento da infecção por *Toxoplasma gondii* durante a gravidez.

### **30.3.3.2. QUÍMICA**

A Espiramicina, com fórmula química de  $C_{43}H_{74}N_2O_{14}$ , é um composto básico de aspecto amorfo, solúvel em solventes orgânicos.

### **30.3.3.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Apesar de seu mecanismo de ação não ser totalmente definido, acredita-se que atua inibindo a síntese proteica bacteriana, por meio da ligação à subunidade 50S ribossômica. É um agente bacteriostático.

### **30.3.3.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

A resistência aos macrolídeos inclui quatro mecanismos: Efluxo do fármaco por um mecanismo ativo da bomba, modificação do alvo ribossômico que diminui a ligação do fármaco, hidrólise dos macrolídeos por esterases e mutações cromossômicas que alteram a proteína ribossômica 50S.

### **30.3.3.5. FARMACOCINÉTICA**

Possui uma boa administração por via oral, apresentando uma meia-vida de 5,5 a 8 horas, e sua excreção apresenta-se, principalmente, através da via biliar, sofrendo metabolização parcial no fígado e eliminação urinária de somente 10%. Além disso, não interfere no citocromo P450.

### **30.3.3.6. USO CLÍNICO**

Indica-se para toxoplasmose na gestante, alternativa na terapia de infecções causadas por cocos gram-positivos, gengivites e infecções bucodentárias, amigdalites, sinusites, otites, bronquites, pneumonia por estafilococos, estreptococos e pneumococos.

### **30.3.3.7. TOXICIDADE**

Pode apresentar efeitos colaterais incluindo náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, erupções cutâneas e prurido. Também, pode causar colite pseudomembranosa, hepatite colestásica e trombocitopenia.

### **30.3.4. CLINDAMICINA**

#### **30.3.4.1. INTRODUÇÃO**

A lincomicina, droga isolada em 1962 do organismo *Streptomyces lincolnensis*, foi modificada quimicamente fornecendo a clindamicina, apresentando um aumento da potência da ação antibacteriana e a absorção após a administração oral.

#### **30.3.4.2. QUÍMICA**

É uma lincosamida, o qual é um derivado do aminoácido trans-L-4-*n*-propiligrínico, fixado a um derivado que contém enxofre de uma octose, e que apresenta R = Cl.

#### **30.3.4.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Atua inibindo a síntese proteica, já que esses antibióticos ligam-se à subunidade 50S dos ribossomos bacterianos. Tal inibição ocorre, principalmente, por interferência da reação de transpeptidação no alongamento da cadeia precoce.

#### **30.3.4.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

Existem vários mecanismos de resistências, incluindo: alteração no 23S RNA ribossômico da subunidade 50S ribossômica por metilação da adenina, mutações no RNA ribossômico da bactéria e alterações nas proteínas ribossômicas 50S do receptor.

#### **30.3.4.5. FARMACOCINÉTICA**

Apresenta absorção quase completa por administração oral, distribuindo-se em muitos líquidos e tecidos (incluindo ossos), e apenas 10% é excretada na urina e pequenas quantidades nas fezes.

#### **30.3.4.6. USO CLÍNICO**

Indica-se em casos de infecções cutâneas e de tecidos moles, abscessos pulmonares e infecções pulmonares e pleurais por microrganismos anaeróbios, acne vulgar e vaginose bacteriana.

#### **30.3.4.7. TOXICIDADE**

Pode apresentar reações adversas associadas a erupções cutâneas, colite pseudomembranosa, febre, diarreia, alteração da função hepática, hipotensão e alterações eletrocardiográficas.

## **30.4. PNEUMOCISTOSE**

### **30.4.1. TRIMETOPRIM(A)-SULFAMETOXAZOL**

#### **30.4.1.1. INTRODUÇÃO**

A combinação das drogas, conhecida como cotrimoxazol, foi uma aplicação prática da teoria de que dois fármacos, os quais atuam em etapas sequenciais de uma importante reação enzimática da bactéria, apresenta um resultado sinérgico de suas atividades.

#### **30.4.1.2. QUÍMICA**

Apresenta a trimetoprima como uma diaminopirimidina, que apresenta atividade antibacteriana, e a sulfametoxazol como uma derivadasulfanilamida, sendo similar em estrutura ao ácido para-aminobenzoico (PABA).

#### **30.4.1.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Associação atua sobre duas etapas da via enzimática da síntese do ácido tetraidrofólico. O sulfametoxazol, por meio da inibição da di-hidropteroatosintetase, impede a integração do PABA ao ácido fólico, ao longo que a trimetoprima inibe a conversão do ácido di-idrofolato em tetraidrofolato. Desse modo, sua combinação bloqueia a síntese do folato, obtendo um sinergismo em suas atividades.

#### **30.4.1.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

A resistência, no geral, é obtida devida à aquisição de um plasmídeo que codifica um diidrofolatoredutase alterada. -

#### **30.4.1.5. FARMACOCINÉTICA**

Apresenta uma absorção oral, sendo a meia vida da trimetoprima de 11 horas e do sulfametoxazol de 10 horas. Sua excreção dá-se, em boa parte na urina, em 24 horas.

#### **30.4.1.6. USO CLÍNICO**

É indicada na profilaxia e na terapia de infecções por *Pneumocystis jirovecii*, na terapia de infecções do trato urinário, exacerbações agudas da bronquite crônica, shigelose, salmonelose, isosporíase e infecções cutâneas.

#### **30.4.1.7. TOXICIDADE**

Pode apresentar náuseas, vômitos, diarreia, febre, hipersensibilidade, erupções cutâneas, anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia e granulocitopenia.

### **30.4.2. ATOVAQUONA**

#### **30.4.2.1. INTRODUÇÃO**

Atovaquona foi, inicialmente, desenvolvida como um fármaco contra malária, em 1992, sendo, mais tarde, recomendada, também, para o tratamento de pneumocistose. É droga de segunda linha de escolha para terapia de infecção por *P jirovecii*.

#### **30.4.2.2. QUÍMICA**

Pertence à classe da naftoquinonas e tem como fórmula molecular  $C_{22}H_{19}ClO_3$ .

#### **30.4.2.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Nas espécies de *Plasmodium*, o local de ação parece ser o complexo do citocromo bc1 (Complexo III). A inibição do transporte de elétrons pela atovaquona resultará em inibição indireta de enzimas mitocondriais. Os efeitos metabólicos definitivos de tal bloqueio podem incluir inibição de síntese de ácido nucleico e ATP.

#### **30.4.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

Mutações no gene do citocromo b, deleção de aminoácidos, ocorreram em casos isolados de *Pneumocystis*, gerando resistência. O significado clínico das mutações genéticas, entretanto, não foi determinado.

#### **30.4.2.5. FARMACOCINÉTICA**

É um fármaco de administração oral. Sua biodisponibilidade é baixa, mas, quando administrada com alimentos, há o aumento de sua absorção em, aproximadamente, duas vezes. Foi encontrado que a concentração máxima plasmática, depois da administração de uma dose de 750 mg, foi de  $12,5 \pm 5,8$  mcg/mL. Essa droga se liga fortemente às proteínas e possui uma meia-vida de 2-3 dias. A maior parte do medicamento é eliminada pelas fezes.

#### **30.4.2.6. USO CLÍNICO**

Seu principal uso é no tratamento e na prevenção de pneumocistose por *P. jruveracii* quando a combinação de drogas de primeira linha de escolha, trimetoprim/sulfametoxazol, não puder ser administrada. Entretanto, os usos da atovaquona se estendem, podendo tratar e prevenir também toxoplasmose, malária e babesia.

#### **30.4.2.7. TOXICIDADE**

Pode ocasionar, em poucas situações, efeitos adversos, como febre, exantema, náuseas, vômitos, cefaleia, diarreia e insônia.

#### **30.4.3. PENTAMIDINA E CLINDAMICINA**

Já citados anteriormente.

### **30.5. CRIPTOSPORIDIÁSE**

#### **30.5.1. AZITROMICINA**

##### **30.5.1.1. INTRODUÇÃO**

Azitromicina é um antibiótico feito, pela primeira vez, em 1980. Tem amplo espectro de ação, podendo combater infecções de bactérias gram-positivas, gram-negativas, bactérias atípicas, micobactérias e até espiroquetas.

### 30.5.1.2. QUÍMICA

Pertence à classe dos macrolídeos, derivado da eritromicina. Sua fórmula molecular é  $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ .

### 30.5.1.3. MECANISMO DE AÇÃO

Azitromicina evita que as bactérias cresçam ao interferir na síntese proteica. Ele se liga à subunidade 50S do ribossomo bacteriano, inibindo a tradução do mRNA.

### 30.5.1.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Foi identificada resistência em um gonococo pelo uso de azitromicina combinada à ceftriaxona. De acordo com estudos, o problema com a azitromicina é a sua longa vida útil de até 96 horas, o que contribui para o desenvolvimento da resistência.

### 30.5.1.5. FARMACOCINÉTICA

É rapidamente absorvida e bem tolerada por via oral. O tempo até a concentração máxima em adultos é de 2,1 a 3,2 horas para as formas de dosagem oral. Essa droga penetra na maioria dos tecidos e células fagocíticas extremamente bem. Possui uma meia-vida que se aproxima de 3 dias. Essas propriedades exclusivas permitem uma dosagem diária e a redução do tratamento em muitos casos, pois a droga permanece nos tecidos por vários dias. Aproximadamente, 12% da dose administrada intravenosamente é excretada na urina em até 3 dias.

### 30.5.1.6. USO CLÍNICO

O produto é indicado em infecções do trato respiratório inferior, incluindo bronquite e pneumonia, infecções da pele e tecidos moles, em otite média e infecções do trato respiratório superior, incluindo sinusite e faringite/tonsilite. Nas doenças sexualmente transmissíveis no homem e na mulher, é indicada no tratamento de infecções genitais devido à *Chlamydia trachomatis* e à *Neisseria gonorrhoeae* sem resistência múltipla.

### 30.5.1.7. TOXICIDADE

Os efeitos colaterais mais comuns são diarreia, náuseas, dor abdominal e vômitos. Nervosismo, reações dermatológicas e anafilaxia também foram relatados.

## 30.5.2. ROXITROMICINA

### 30.5.2.1. INTRODUÇÃO

Foi produzida, pela primeira vez, em 1987. A roxitromicina é um antibiótico de espectro antimicrobiano similar à da eritromicina, mas é mais eficaz contra certas bactérias gram-negativas.

### 30.5.2.2. QUÍMICA

É um macrolídeo de fórmula molecular  $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$ .

### 30.5.2.3. MECANISMO DE AÇÃO

Esse fármaco age inibindo o crescimento das bactérias, interferindo na síntese de proteínas, por meio da ligação à subunidade 50s do ribossomo bacteriano.

#### **30.5.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

Pode ocorrer resistência devido a mutações cromossômicas que causem alterações em uma proteína ribossômica 50S.

#### **30.5.2.5. FARMACOCINÉTICA**

Comida interfere na absorção da droga, devendo ser administrada quando o paciente estiver de estômago vazio. A concentração máxima plasmática é obtida em duas horas depois de uma dose de 150 mg. É uma droga de extensa distribuição nos tecidos e é metabolizada principalmente no fígado, em pequena quantidade. Sua excreção é em maior parte fecal, podendo ocorrer, também, pela urina e pela expiração. Sua meia-vida é de cerca de doze horas.

#### **30.5.2.6. USO CLÍNICO**

Geralmente, é indicada para criptosporidíase, otite média, pneumonias por germes atípicos, faringite, amigdalite, infecções cutâneas e infecções urogenitais.

#### **30.5.2.7. TOXICIDADE**

Pode causar náusea, vômitos, diarreia, perda de apetite, dor abdominal, exantema, aumento transitório das transaminases, entre outros.

### **30.5.3. NITAZOXANIDA**

#### **30.5.3.1. INTRODUÇÃO**

Nitazoxanida é um antiparasitário e antiviral de amplo espectro, descoberta em 1980.

#### **30.5.3.2. QUÍMICA**

É um membro da família dos tiazólicos. Sua fórmula molecular é  $C_{12}H_9N_3O_5S$ .

#### **30.5.3.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Seu metabólito, tizoxanida, age inibindo a via da piruvato-ferredoxina-oxidorreductase, enzima indispensável para a vida dos parasitas.

#### **30.5.3.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

Resistência à nitazoxanida já foi observada em estirpes com expressão alterada de genes.

#### **30.5.3.5. FARMACOCINÉTICA**

Sua absorção aumenta quando administrada com alimentos. É rapidamente hidrolisada em seu metabólito, tizoxanida, o qual tem suas concentrações máximas plasmáticas alcançadas cerca de 1-4 horas após a administração oral. Aproximadamente, 2/3 da droga metabolizada é excretada com as fezes, enquanto o restante se exterioriza pela urina e bile.

#### **30.5.3.6. USO CLÍNICO**

É indicada para criptosporidíase, infecções por *Blastocystishominis*, *Balantidium coli* ou *Isospora belli*, amebíases, helmintíases e giardiases.

### 30.5.3.7. TOXICIDADE

Pode causar dor abdominal, cefaleia, mal humor, vômito, urina descolorida, *rash* cutâneo, febre, entre outros.

## 30. 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTCHEH, J. et al. Adverse Events After the Use of Benznidazole in Infants and Children With Chagas Disease. **Pediatrics**, [s.l.], v. 127, n. 1, p.212-218, 20 dez.2010. American Academy of Pediatrics (AAP).

ALVAR, J. et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. **Clinical Microbiology Reviews**. Washington Dc, p. 298-319. abr. 1997.

Brunton, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CHULAY, J. D.; FLECKENSTEIN, L.; SMITH, D.H. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumineantimoniate. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 82, n. 1, p.69-72, jan. 1988. Oxford University Press (OUP).

FRY, M.; PUDNEY, M. Site of action of the antimalarial hydroxynaphthoquinone, 2-[trans-4-(4'-chlorophenyl) cyclohexyl]-3- hydroxy-1,4-naphthoquinone (566C80). **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 43, n. 7, p.1545-1553, abr. 1992. Elsevier BV.

GOLAN, D. E.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2017.

JACKSON, Y. et al. Tolerance and Safety of Nifurtimox in Patients with Chronic Chagas Disease. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 51, n. 10, p.69-75, 15 nov. 2010. Oxford University Press (OUP).

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Basic & Clinical Pharmacology**.13 ed. San Francisco, California: McGraw-Hill Medical Publishing, 2014.

MACHADO, P. R. et al. Miltefosine in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmaniabraziliensis* in Brazil: A Randomized and Controlled Trial. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [s.l.], v. 4, n. 12, p.912-918, 21 dez. 2010. Public Library of Science (PLoS).

MANDELL, G. L. et al. **Principles and practice of infectious disease**. 6ª ed. Philadelphia. Churchill Livingstone Ed. 2004.

MARR, J. J.; DOCAMPO, R. Chemotherapy for Chagas' disease: perspective of current therapy and considerations for future research. **Rev Infect Dis**, New York, v. 8, n. 6, p.884-903, dez. 1986.

Kasper, DL. et al. Harrison Medicina Interna, v.2. 16ª. Edição. Rio de Janeiro: McGrawHill, 2006.

MITAL, A. Synthetic Nitroimidazoles: Biological Activities and Mutagenicity Relationships. **Scientia Pharmaceutica**, [s.l.], v. 77, n. 3, p.497-520, 2009. MDPI AG.

MULLER, J. et al. Characterization of Giardia lamblia WB C6 clones resistant to nitazoxanide and to metronidazole. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 60, n. 2, p.280-287, 22 jun. 2007. Oxford University Press (OUP).

PAPPALARDO, G. et al. Roxithromycin in dental infections. **Minerva Stomatol.** Roma, p. 577-581. dez. 1992.

PAULOS, C. et al. Pharmacokinetics of a nitrofurán compound, nifurtimox, in healthy volunteers. **International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology**. Madrid, p. 454-457. set. 1989.

TAVARES, W. **Antibióticos e Quimioterápicos para o clínico**. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015.



# 31

## ANTIPROTOZOÁRIOS II : ANTIMALÁRICOS E ANTIAMEBIANOS

Marianna Letícia Vasconcelos Patrocínio, Camille Moura de Oliveira, Natália Mota Picanço, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

### CASO CLÍNICO:

Paciente de 22 anos, pardo, natural e procedente de Caucaia, apresenta-se na emergência com queixas de disenteria com dor na parte inferior do abdome e febre há cinco dias, descrevendo evacuações frequentes (10-12 defecações de pequeno volume por dia) com fezes líquidas, que, às vezes, são misturas de sangue e muco. Ao exame físico, hipocorado (+/4+) e desidratado (++/4+), PA 100X60 mmHg e 116 bpm; abdome levemente doloroso na parte inferior. Paciente recebeu cristaloides intravenosamente e medicação sintomática para dor e febre. Após alguns dias de ter sido submetido a exames laboratoriais, foram encontradas anemia no hemograma e formas trofozoítas de *Entamoeba histolytica* nas fezes do paciente.

**HD:** Amebíase intestinal por *Entamoeba histolytica*

### 31.1. FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS

#### 31.1.1. CLOROQUINA

##### 31.1.1.1. INTRODUÇÃO

A Cloroquina foi, inicialmente, descoberta durante a Segunda Guerra Mundial, na tentativa de achar substituto para a quinina. Foi reconhecida apenas em 1964, como uma droga antimalárica efetiva e segura por cientistas americanos e britânicos. Nesse mesmo período, a OMS caracteriza a cloroquina, juntamente ao DDT, como droga utilizada em campanhas de erradicação da malária, tendo sido usada durante décadas no tratamento e na profilaxia para todos os tipos de malária, em vista de sua boa eficácia e baixo custo.

##### 31.1.1.2. QUÍMICA

A cloroquina, 7-cloro-4-(4-dietil-amino-1-metilbutilamino)-quinolina, é composta por um núcleo de 4-aminoquinolina, por uma cadeia lateral alquílica com amina terciária terminal e por um átomo do elemento cloro ligado à sétima posição do anel quinolínico, fator que induz a uma ação antimalárica mais eficaz.

##### 31.1.1.3. MECANISMO DE AÇÃO

Não possui um mecanismo de ação claro. As hipóteses mais prováveis envolvem o mecanismo das formas assexuadas do parasito de, ao infectar o sangue, proliferarem-se nas hemácias do hospedeiro, realizando a digestão da hemoglobina em seus vacúolos digestivos ácidos

e produzindo, por meio desse processo, radicais livres e hemozoína, uma substância derivada da clivagem da hemoglobina. Por concentrar-se nos vacúolos digestivos e ligar-se ao heme lá presente, a cloroquina impede a biocristalização do heme em hemozoína, a partir da inibição da heme-polimerase e, além disso, forma complexos fármaco-heme, provocando toxicidade ao parasito devido ao acúmulo de heme livre e por destruir suas membranas e outras biomoléculas.

#### **31.1.1.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

A resistência é frequente em cepas de *P. falciparum* e incomum entre cepas de *P. vivax*. A resistência à cloroquina vem sendo estabelecida após a descoberta de múltiplas mutações do gene polimórfico *pfcr*t (transportador de resistência à cloroquina do *P. falciparum*), que codifica um transportador que se localiza na membrana dos vacúolos digestivos do parasito, porém de função ainda desconhecida. Há hipóteses de que sua existência em tal membrana impeça a cloroquina de atingir o vacúolo e realizar sua atividade.

#### **31.1.1.5. FARMACOCINÉTICA**

A cloroquina possui administração geralmente oral, porém, em formas graves de malária falcípara, a administração parenteral via subcutânea, intramuscular ou intravenosa pode ser necessária. Quando utilizada por via oral, possui uma absorção rápida e quase completa feita pelo trato gastrointestinal, sendo amplamente difundida entre diversos tecidos, mas seu principal alvo encontra-se nas hemácias parasitadas. Atinge sua concentração máxima em cerca de três horas e seu volume de distribuição situa-se em torno de 100 a 1.000 L/kg. O fármaco combina-se às proteínas plasmáticas e passa por metabolização no fígado por processos de bioconversão através de enzimas hepáticas do citocromo P450. Possui depuração renal, 70% em forma inalterada e 30% em forma de metabólitos, inicialmente com meia-vida de 3 a 5 dias e posteriormente, com meia-vida de eliminação terminal de 1 a 2 meses.

#### **31.1.1.5. USO CLÍNICO**

Apesar de seu uso ter diminuído em virtude da difusão do *P. falciparum* resistente, a cloroquina ainda é muito utilizada para casos de malária causados por *P. falciparum* não resistentes e para formas não *falciparum* (causadas por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*) sensíveis. Tem grande utilidade no tratamento sintomatológico e na depuração da parasitemia dos pacientes: controla a febre em cerca de 24 a 48 horas e torna negativo o exame da gota espessa do sangue periférico em torno de 48 a 72 horas. Em casos em que o paciente não responde à terapia com cloroquina, deve-se pensar em parasitos resistentes, instituindo, então, um tratamento alternativo à base de outros medicamentos antimaláricos como quininas mais tetraciclina ou doxiciclina, ou atovaquona-proguanila, ou artemeter-lumefantrina ou mefloquina. Ainda, o fármaco pode ser utilizado em áreas de malária causadas por *P. falciparum* resistente devido a seu baixo custo, à boa efetividade no controle dos sintomas clínicos, à atividade parcial e à boa segurança; no entanto, a utilização prolongada com esse fim deve ser evitada. Deve-se ressaltar, também, que a cloroquina não possui atividade contra formas hepáticas primárias ou latentes dos plasmódios.

#### **31.1.1.6. TOXICIDADE**

Pode apresentar efeitos adversos como cefaleia, prurido, distúrbios visuais, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal e mal-estar geral podem ocorrer; no entanto, são

de ocorrência mais rara, com exceção do prurido, de acometimento comum em pacientes afrodescendentes. Algumas outras reações raras, como embranquiçamento de cabelos, confusão, psicose, visão borrada, diplopia, convulsões, alopecia, dermatite esfoliativa, erupções liquenoides de pele e alterações eletrocardiográficas (como alargamento do complexo QRS e anormalidades em onda T) podem ocorrer.

### **31.1.2. QUININA**

#### **31.1.2.1. INTRODUÇÃO**

O emprego da quinina é feito há mais de 3 séculos, devido a seus usos por tribos indígenas, que a extraíam da casca de uma árvore nativa da América do Sul para o tratamento de febres, sendo, também, previamente chamada de cinchona. A partir de 1820, a quinina foi isolada por Pelletier e Caventou, dois químicos franceses, que a tornaram um tratamento de referência para febre intermitente no mundo. A quinina é um dos fármacos mais eficazes no tratamento da malária e ainda é alternativa fundamental às formas de *P. falciparum* resistentes à Cloroquina.

#### **31.1.2.2. QUÍMICA**

A quinina é um alcaloide natural, de cor branca, cristalino, inodoro e de gosto amargo que possui atividade antipirética, analgésica e antimalárica. Possui um núcleo de quinuclidina e um esqueleto de 4-quinolina-carbinolamina.

#### **31.1.2.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Não possui um mecanismo de ação bem estabelecido, porém estudos indicam que atua em formas assexuadas do parasito, a partir da inibição da destoxificação do heme, bem como não é ativa contra formas hepáticas do plasmódio. É um importante esquizonticida de ação ampla contra as quatro espécies de malária, também agindo como gametocida somente contra *P. vivax* e *P. ovale*. Possui curta meia-vida e alta toxicidade, não sendo usada para quimioprofilaxia.

#### **31.1.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

A crescente resistência à quinina tem sido fator preocupante no âmbito da terapia contra a malária, visto que seu uso isolado pode ser falho. Tal fator deve-se, provavelmente, a uma mutação no gene *pfmdr1* que também confere resistência à mefloquina e a halofantrina. Além disso, mutações no gene PfNHE também têm demonstrado relação com a resistência à quinina.

#### **31.1.2.5. FARMACOCINÉTICA**

É geralmente administrada via oral, pois possui boa absorção no trato gastrointestinal e atinge sua concentração máxima em cerca de 1 a 3 horas, porém sua administração via intravenosa ou intramuscular também pode ser realizada. Quando utilizada via oral, dissemina-se para diversos tecidos e órgãos em um volume aparente de 1,5 L/kg. Sua meia-vida pode variar dependendo do grau de gravidade da infecção, sendo mais prolongada, durando em torno de 18 horas, em pacientes com malária grave. É metabolizada por enzimas da CYP hepática e excretada via renal, 20% em forma inalterada.

### **31.1.2.6. USO CLÍNICO**

A quinina juntamente à quinidina foram reconhecidamente fármacos bem utilizados para casos de malária grave, sendo, no entanto, gradativamente substituídas pela artemisina para essa finalidade. No entanto, ainda é utilizada como tratamento de escolha em sua forma de administração parenteral (intramuscular ou intravenosa) nos EUA para esses casos. A administração via oral pode ser instituída de forma a manter as concentrações terapêuticas.

### **31.1.2.7. TOXICIDADE**

Pode gerar um quadro clínico específico de efeitos colaterais mais conhecido como cinchonismo, que se apresenta com zumbido, cefaleia, náuseas, tontura, disforia e turvação da visão. É comumente um irritante da mucosa gástrica gerando náuseas e vômitos.

### **31.1.3. MEFLOQUINA**

#### **31.1.3.1. INTRODUÇÃO**

A mefloquina foi desenvolvida em 1963 com o objetivo de representar uma alternativa à malária resistente aos fármacos já existentes. Sua eficácia foi demonstrada em 1974, e a droga foi amplamente utilizada como alternativa terapêutica em regiões endêmicas de malária com cepas resistentes à cloroquina, bem como ainda é utilizada nos dias de hoje, apesar dos riscos que oferece em virtude de sua toxicidade.

#### **31.1.3.2. QUÍMICA**

É uma 4-quinolina metanol sintética, estruturalmente semelhante à quinina. Possui dois enantiômeros: seu (+)-enantiômero está mais associado a poucos efeitos adversos, enquanto seu (-)-enantiômero apresenta efeitos colaterais em relação ao SNC.

#### **31.1.3.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Não possui mecanismo de ação bem esclarecido. Consiste em um esquizonticida muito eficaz no combate à forma falcípara da malária e à causada pelo *P. vivax*, porém não é empregada contra formas hepáticas iniciais ou gametócitos do *P. falciparum*, nem contra as formas latentes de *P. vivax*.

#### **31.1.3.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

A resistência à mefloquina ainda permanece pouco comum, porém pode relacionar-se à resistência à halofantrina e à quinina. Pode ser observada em regiões específicas do globo, como no sudeste asiático.

#### **31.1.3.5. FARMACOCINÉTICA**

Geralmente, é administrada por via oral, possui rápida absorção via trato gastrointestinal, atingindo sua concentração máxima em torno de 17 a 18 horas. Possui grande capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, distribuindo-se, amplamente, entre os tecidos e apresentando meia-vida extensa de 13 a 24 dias. Apresenta metabolismo hepático via enzimas da CYP. Excretada de forma lenta e majoritária via fecal, podendo, também, ser excretada via renal com cerca de 10% em sua forma inalterada.

### **31.1.3.6. USO CLÍNICO**

O emprego da mefloquina atualmente é restrito. Deve ser utilizada para a quimioprevenção para indivíduos que realizam viagens de longo termo para regiões endêmicas, tendo em vista sua efetividade contra, praticamente, todas as espécies de malária humana. Sob o ponto de vista terapêutico, não é considerada como tratamento de escolha, embora possa ser utilizada no combate a casos de malária falcípara não grave ou complicada. Em regiões do sudeste asiático, onde há comprovadamente resistência à mefloquina, pode-se associar a seu uso a artesunato para tratamento de escolha contra a malária não grave.

### **31.1.3.7. TOXICIDADE**

As reações adversas mais comuns relacionam-se com o trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia, podendo gerar, também, cefaleia, tontura, vertigem e exantema. Possui certa frequência quanto a sintomas neuropsiquiátricos como convulsões e psicose.

### **31.1.4. PRIMAQUINA**

#### **31.1.4.1. INTRODUÇÃO**

Durante a Segunda Guerra Mundial, diante da necessidade de medicações mais eficazes no tratamento da malária, foi descoberta a primaquina por Robert Elderfield em meados de 1940. Os primeiros relatos do uso de primaquina datam da Guerra da Coreia, na qual soldados americanos recebiam a medicação para combate das formas latentes de *P. vivax*, tendo sido utilizada desde 1950 para essa finalidade.

#### **31.1.4.2. QUÍMICA**

A primaquina, a primeira droga descoberta entre as 8-aminoquinolinas é uma análoga da pamaquina e possui relação estrutural com a tafenoquina, composto sob avaliação clínica.

#### **31.1.4.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Age, majoritariamente, no combate às formas hepáticas latentes e primárias do *P. vivax* e *P. ovale* sob seus estágios de hipnozoítos, porém não possui atividade importante contra as formas sanguíneas assexuadas. A primaquina não possui mecanismo de ação bem esclarecido; hipotetiza-se que seus intermediários possam realizar oxirredução e gerar espécies reativas de oxigênio e intervir no transporte de elétrons na mitocôndria do plasmódio.

#### **31.1.4.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

Somente algumas cepas de *P. vivax* em áreas como sudeste da Ásia, Nova Guiné, América do Sul e América Central são parcialmente resistentes a tal droga. A repetição da terapia pode ser efetiva na erradicação completa do parasito.

#### **31.1.4.5. FARMACOCINÉTICA**

Possui boa absorção via trato gastrointestinal quando administrada via oral, aproximando-se de 100%. Atinge níveis de concentração plasmática máxima em torno de 1 a 3 horas e meia-vida em torno de 3 a 8 horas. Distribui-se, de maneira extensa, para todos os

tecidos. É metabolizada de forma rápida pelo fígado pela CYP1A2 e apenas uma pequena parte é excretada em sua forma inalterada na urina.

#### **31.1.4.6. USO CLÍNICO**

A primaquina pode ser empregada na cura radical da malária quando associada à clo- roquina para erradicação das formas assexuadas sanguíneas do parasito, e, também, na prevenção de recidivas. Também pode ser utilizada para profilaxia terminal contra *P. vivax* e *P. ovale*: após a quimioprofilaxia padrão com cloroquina, pode-se instituir a primaquina para diminuir a possibilidade de recidivas. Além disso, estudos comprovam a eficácia de seu emprego na quimioprofilaxia, com uso diário; no entanto, o uso, em longo prazo, aumenta os riscos de toxicidade. Por último, pode ser usada em dose única, pois tem atividade gametoci- tocida e é capaz de tornar gametócitos não infectantes e reduzir na transmissão da malária, porém o uso para essa finalidade é pouco feito na prática.

#### **31.1.4.7. TOXICIDADE**

Apresenta poucos efeitos colaterais, quando administrada em doses terapêuticas. Raramente, observa-se a presença de sintomatologias gastrointestinais, como cólicas abdo- minais, náuseas e dor epigástrica. Doses mais elevadas podem levar à cianose (metemo- globinemia) e pioram o desconforto abdominal. Alguns efeitos mais preocupantes também podem ser vistos, como leucocitose, leucopenia e arritmias cardíacas.

### **31.1.5. SULFADOXINA-PIRIMETAMINA**

#### **31.1.5.1. INTRODUÇÃO**

A sulfadoxina é um composto de grande utilidade clínica, principalmente em combina- ção com a pirimetamina para a terapêutica da malária causada por cepas de *P. falciparum* resistente à cloroquina. Ambos são potentes esquizontocidas sanguíneos.

#### **31.1.5.2. QUÍMICA**

A pirimetamina, uma 2,4-diaminopirimidina, é um derivado da etilpirimidina com poten- tes propriedades antimaláricas, enquanto a sulfadoxina, uma sulfonamida, é um análogo sin- tético do ácido paraminobenzoico com propriedades bacteriostáticas e antimaláricas.

#### **31.1.5.3. MECANISMO DE AÇÃO**

As duas drogas atuam de forma sinérgica inibindo a síntese do folato do protozoário a partir da intervenção de duas etapas fundamentais: inibição pela sulfadoxina da di-idropte- roatosintetase, que catalisa a reação de utilização de ácido paraminobenzoico para forma- ção de ácido di-idropteroico, e a inibição pela pirimetamina da di-idrofolatoredutase que catalisa a reação de redução do di-idrofolato a tetraidrofolato.

#### **31.1.5.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

A resistência a tais fármacos ocorre em regiões endêmicas de malária falcípara, e prin- cipalmente, à custa de mutações na di-idrofolatoredutase e na di-idropteroatosintetase.

#### **31.1.5.5. FARMACOCINÉTICA**

Ambos os fármacos são bem absorvidos, porém lentamente via trato gastrointestinal, atingindo concentrações máximas em cerca de 2 a 8 horas. A pirimetamina se distribui, amplamente, para os tecidos, e cerca de 90% encontra-se ligada a proteínas plasmáticas. Possui uma meia-vida de 85 a 100 horas, enquanto a da sulfadoxina é de cerca de 170 horas. Ambas são excretadas pelos rins.

#### **31.1.5.6. USO CLÍNICO**

Devido ao aumento da resistência a essas drogas, a combinação não possui mais indicação para quimioprofilaxia ou tratamento de malária não complicada. Podem ser utilizadas como terapia preventiva intermitente, feita para pacientes de alto risco como gestantes e bebês. Essa associação é mais utilizada para intensificar o efeito da atividade antifolato da sulfonamida.

#### **31.1.5.7. TOXICIDADE**

Reações graves como síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme e necrólise epidérmica tóxica podem ocorrer raramente. Urticária, doença do soro, hepatite e dermatite esfoliativa também são efeitos documentados.

### **31.1.6. DOXICICLINA**

#### **31.1.6.1. INTRODUÇÃO**

Pertencente ao grupo das tetraciclinas, a doxiciclina descoberta em 1960 por um grupo de Charlie Stephens que aprofundou pesquisas sobre a classe. É um derivado do *Streptomyces* que possui uma lenta ação esquizonticida, com usos voltados para a quimioprofilaxia da malária.

#### **31.1.6.2. QUÍMICA**

Entre as tetraciclinas, a doxiciclina é um composto que não possui um grupamento hidroxila em C6 que evita a formação de componentes nefrotóxicos presentes em outras tetraciclinas.

#### **31.1.6.3. MECANISMO DE AÇÃO**

A doxiciclina possui atividade lenta por meio da inibição da tradução de proteínas no interior do plastídeo do microrganismo, levando à morte da progênie dos parasitos, porém não à morte direta das formas adultas; por esse motivo, deve ser associada à quinina. Não possui utilidade quanto à eliminação de estágios hepáticos do parasito.

#### **31.1.6.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

Seus mecanismos de resistência são desconhecidos.

#### **31.1.6.5. FARMACOCINÉTICA**

A doxiciclina possui boa absorção quando administrada por via oral, atingindo picos de concentração em torno de 2 horas e possuindo uma meia-vida em torno de 16 a 18 horas.

Distribui-se entre os tecidos de forma extensa e é eliminada, principalmente, por via renal, porém também possui excreção biliar.

#### **31.1.6.6. USO CLÍNICO**

Pode ser utilizada associada à quinina para o tratamento de malária falcípara. Além disso, pode ser usada após o uso inicial de quinina, quinidina e artesunato para terapêutica de malária grave, bem como pode ser feita a quimioprofilaxia a partir de doxiciclina em regiões com prevalência de malária resistente a outros antimaláricos.

#### **31.1.6.7. TOXICIDADE**

Entre seus efeitos adversos, são prevalentes os sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, pancreatite e úlceras, perda da coloração do esmalte dos dentes e diminuição da velocidade do desenvolvimento ósseo em fetos e crianças menores de 8 anos. Vaginite por *Candida* e fotossensibilidade podem ocorrer.

#### **31.1.7. ARTEMISININA E DERIVADOS**

##### **31.1.7.1. INTRODUÇÃO**

Diante do uso excessivo de cloroquina por soldados vietnamitas e sua consequente falha terapêutica, em 1967, durante a Revolução Cultural chinesa, descobre-se a *Artemisia annua* L. ou Quinghao, uma planta mais presente no sul asiático que apresentava novas perspectivas de alternativas à terapia da malária.

##### **31.1.7.2. QUÍMICA**

A artemisinina, um endoperóxido lactônico sesquiterpênico, provém de uma substância ativa da *Artemisia annua* (usada pelos chineses há mais de 2.000 anos), de peso molecular de 282 Da e fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>. Sua estrutura química possui uma ponte de endoperóxido responsável por sua atividade antimalárica.

##### **31.1.7.3. MECANISMO DE AÇÃO**

A artemisinina e seus derivados possuem eficaz ação esquizonticida, porém não atuam nos estágios hepáticos do parasita. Atuam por meio da formação de radicais livres a partir da quebra da ponte de endoperóxido da droga por meio de catálise com ferro no vacúolo digestivo do plasmódio ou por interferência da cálcio-ATPase do parasito.

##### **31.1.7.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

Atualmente, não há evidências fortes que impliquem uma preocupação quanto à resistência dessas drogas; no entanto, estudos *in vitro* já observam cepas de *P. falciparum* com sensibilidade reduzida para o artemeter.

##### **31.1.7.5. FARMACOCINÉTICA**

A artemisinina possui administração via oral, intramuscular e retal; o artemeter vias oral ou intramuscular e o artesunato por vias intramuscular, intravenosa e retal. Absorvidas de forma rápida atingem seus picos plasmáticos em cerca de 1 a 2 horas e possuem meias-vi-



das variáveis, em torno de 4 horas (artemisinina), 45 minutos (artesunato) ou de 4 a 11 horas (artemeter). São transformadas em nível hepático no metabólito ativo: di-idroartemisinina.

#### **31.1.7.6. USO CLÍNICO**

O tratamento combinado baseado em artemisinina é o padrão para a terapia contra as formas de malária causadas por *P. falciparum* e que não são complicadas, pois, além de prevenir recidivas, diminui os riscos de desenvolvimento de resistência. Possui alta eficácia na terapêutica de malária falcípara grave, principalmente pelo uso de artemeter intramuscular, que se equipara ao uso de quinina.

#### **31.1.7.7. TOXICIDADE**

Náuseas, vômitos, diarreia e tonturas são alguns dos efeitos adversos mais comumente encontrados. Reações mais graves como anemia, elevação de enzimas hepáticas, neutropenia, hemólise e reações de hipersensibilidade podem ser mais raramente vistas.

### **31.2. ANTIAMEBIANOS**

#### **31.2.1. METRONIDAZOL**

##### **31.2.1.1. INTRODUÇÃO**

Descoberto a partir do isolamento da azomicina a partir de um estreptomiceto, um dos primeiros nitroimidazóis descobertos, o metronidazol foi sintetizado pelos laboratórios France Rhone-Poulenc e introduzido em meados de 1950. Inicialmente, voltado para a terapêutica de doenças parasitárias, em 1962, o metronidazol é descoberto, acidentalmente, como droga com atividade antibacteriana e, em 1970, popularizou-se para o tratamento de infecções por gram-negativos anaeróbios ou gram-positivos anaeróbios.

##### **31.2.1.2. QUÍMICA**

O metronidazol, 1-β-(-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol, possui, em sua estrutura, um anel imidazólico e radicais nitro, metil e etanol. Estudos indicam que o grupamento nitro em C5 do metronidazol é fundamental para sua atividade antiparasitária, e que substituições na posição 2 do anel intensificam sua ação.

##### **31.2.1.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Age por meio do mecanismo de transporte de elétrons dos microrganismos anaeróbios, pois estes possuem ferredoxinas envolvidas na doação de elétrons à droga. Após a doação de um elétron, forma-se um nitrorradical reativo que ataca o DNA dos organismos e outras biomoléculas, destruindo-os.

##### **31.2.1.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

A resistência ao metronidazol por *Entamoeba histolytica* ainda não está bem estabelecida. Estudos *in vitro* demonstram que uma possível resistência poderia ser causada pelo aumento da expressão de superóxido dismutase e de peroxirredoxina pelos trofozoítos de *E. histolytica*.

### **31.2.1.5. FARMACOCINÉTICA**

De administração geralmente por via oral, o metronidazol é bem absorvido e rapidamente distribuído entre os tecidos, atingindo concentrações máximas em torno de 1 a 3 horas. Liga-se de 10 a 20% às proteínas plasmáticas e possui uma meia-vida de, aproximadamente, 7,5 horas, e é finalmente excretado via renal.

### **31.2.1.6. USO CLÍNICO**

É o tratamento de escolha para infecções causadas pela *E. histolytica*, porém seu uso isolado não é suficiente para debelá-las, sendo necessária uma associação com um amebicida luminal.

### **31.2.1.7. TOXICIDADE**

Seus efeitos adversos mais comuns incluem: náuseas, cefaleia, boca seca e sabor metálico na boca. Desconforto abdominal, tonturas, vômito, diarreia, insônia, disúria, colúria e parestesias também podem ocorrer. A droga deve ser ajustada para pacientes com algum grau de insuficiência hepática ou renal.

## **31.2.2. TINIDAZOL**

### **31.2.2.1. INTRODUÇÃO**

O tinidazol é uma droga amplamente utilizada para profilaxia de infecções pós-cirúrgicas geradas por bactérias anaeróbicas, bem como pode ser utilizada no tratamento de infecções ginecológicas e gastrointestinais por *Entamoeba histolytica* que será o foco deste tópico.

### **31.2.2.2. QUÍMICA**

Assim como o metronidazol, é um 5-nitroimidazol de fórmula molecular  $C_8H_{13}N_3O_4S$  obtido a partir de um composto substituído.

### **31.2.2.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Possui mecanismo de ação semelhante ao do metronidazol (vide acima).

### **31.2.2.4. MECANISMO DE RESISTÊNCIA**

A resistência ao tinidazol ainda não foi completamente esclarecida.

### **31.2.2.5. FARMACOCINÉTICA**

É rápida e eficazmente absorvido quando administrado por via oral, alcançando níveis máximos em torno de duas horas, com meia-vida plasmática em torno de 12 a 14 horas. Distribui-se amplamente para os tecidos e é excretado, principalmente, pelo fígado e pelos rins, com apenas uma pequena porcentagem de 5% sendo eliminada nas fezes.

### **31.2.2.6. USO CLÍNICO**

Assim como o metronidazol, é uma droga utilizada para infecções por *E. histolytica*, sendo indicada para a amebíase intestinal e extraintestinal em casos de abscesso hepático.

### **31.2.2.7. TOXICIDADE**

Semelhante ao metronidazol possui efeitos colaterais como gosto amargo na boca, vômito, constipação, tontura, cefaleia e flatulência, por exemplo, porém em menor intensidade.

### **31.2.3. ETOFAMIDA**

#### **31.2.3.1. INTRODUÇÃO**

Foi uma droga introduzida em 1969, apresentando ação no tratamento sobre a *E. histolytica* localizada no intestino.

#### **31.2.3.2. QUÍMICA**

É da classe dos dicloroacetamidas, com o nome a 2,2-dicloro-N-(2-etoxietil)-N-[4-(4-nitrofenoxi) benzil]acetamida, apresentando uma fórmula química de  $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_5$ .

#### **31.2.3.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Não tem seu mecanismo ainda totalmente conhecido.

#### **31.2.3.4. FARMACOCINÉTICA**

É uma substância que não sofre uma absorção oral. Ela permanece no organismo por três dias após sua primeira administração. Sua excreção dá-se por via fecal (na via renal, apresenta apenas 1%).

#### **31.2.3.5. USO CLÍNICO**

É indicada para tratar amebíase intestinal sintomática, aguda e crônica.

#### **31.2.3.6. TOXICIDADE**

Pode apresentar como reações adversas náuseas, constipação, flatulência, urticária e prurido.

### **31.2.4. TECLOZANA**

#### **31.2.4.1. INTRODUÇÃO**

Foi introduzida no tratamento da amebíase em 1961.

#### **31.2.4.2. QUÍMICA**

Essa droga, com nome de N, N' [1,4-fenilendimetileno]-bis [2,2- dicloro-N-(2-etoxietil) acetamida], é derivada de dicloroacetamidas. Não apresenta metais pesados.

#### **31.2.4.3. MECANISMO DE AÇÃO**

Não tem seu mecanismo ainda totalmente conhecido, mas sabe-se que é uma droga de ação luminal.

#### 31.2.4.4. FARMACOCINÉTICA

É um fármaco com pouca absorção oral, tem sua atividade terapêutica específica, concentrando-se no intestino grosso e nas fezes. Ela é responsável por eliminar trofozoítos e formas císticas da *E. histolytica*.

#### 31.2.4.5. USO CLÍNICO

Indica-se, principalmente, no tratamento da amebíase intestinal crônica. Além disso, também, na amebíase intestinal aguda, disenteria amebiana e colite amebiana.

#### 31.2.4.6. TOXICIDADE

Pode apresentar náuseas, meteorismo, cefaleia, flatulência e desconforto.

### 31.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARROW, K. J.; PANOSIAN, C.; GELBAND H. US Institute of Medicine (IOM) from the report. **Saving Lives, buying Time: Economics of Malaria Drugs in an Age of Resistance**. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004.

ASHLEY, E.; RECHT, J.; WHITE, N. J. Primaquine: the risks and the benefits. **MalariaJournal**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.418-418, 2014.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

BURNS, W. R. East meets West: how China almost cured malaria. **Endeavour**, [s.l.], v. 32, n. 3, p.101-106, set. 2008. Elsevier BV.

KASPER, D. L. et al. **Harrison Medicina Interna**, v.2. 16ª. Edição. Rio de Janeiro: McGrawHill, 2006.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Basic & Clinical Pharmacology**.13th ed. San Francisco, California: McGraw-Hill Medical Publishing, 2014.

MANDELL, G. L. et al. **Principles and practice of infectious disease**. 6th ed. Philadelphia. Churchill Livingstone Ed. 2004.

RANG, H.P. et al. **Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

TAVARES, W. **Antibióticos e Quimioterápicos para o clínico**. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015.

WHITE, N. J. Clinical Pharmacokinetics of Antimalarial Drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, [s.l.], v. 10, n. 3, p.187-215, 1985. Springer Nature.

# 32 ANTIMICROBIANOS NO NEFROPATA

Stela de Castro Freitas, Vanessa Gomes Viana, Kiara Ferreira Gomes,  
Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

Paciente masculino, 27 anos, sem comorbidades prévias, iniciou quadro súbito de anasarca e oligúria de dois dias de duração. Diagnosticado previamente com hemorroidas por um médico local e tratado com ciprofloxacina oral por 5 dias, 10 dias antes dessa admissão. Na investigação, os exames tinham o seguinte resultado: hemograma dentro dos valores de referência, creatinina 3,6 mg/dL, ureia 141 mg/dL, sódio 140 mmol/L, potássio 5,0 mmol/L, cloreto 100 mmol/L, cálcio 8,5 mg/dL, ácido úrico 8,0 mg/dL, fósforo 4,7 mg/dL, proteínas totais 6,6 g/dL, albumina 3,8 g/dL, AST 21 U/L, ALT 24 U/L, fosfatase alcalina 106 U/L, lactato desidrogenase 840 U/L. Sua análise de urina mostrou pH de 6,0 e sedimento suave sem qualquer proteinúria, hematúria, eosinofilia ou leucocitúria. Foi abordado como doença autoimune, sem resultados positivos. Os níveis de complemento de soro foram normais. A sorologia para vírus da hepatite B e C e HIV negativas. Na evolução, a creatinina sérica aumentou para 5,8 mg/dL nos dois dias seguintes. Foi feita uma biópsia renal percutânea com resultado de 25% dos túbulos mostrando cristais em forma de agulha que ocupavam toda a circunferência luminal. Esses cristais foram birefringentes sob luz polarizada com resposta granulomatosa e infiltrado linfocítico no interstício. O paciente foi abordado de forma conservadora com fluídos intravenosos. Sua função renal melhorou em 10 dias, e sua creatinina sérica foi de 0,9 mg/dL no momento da alta hospitalar.

**HD: Nefropatia por cristal aguda induzida por ciprofloxacina com nefrite intersticial granulomatosa.**

## 32.1. INTRODUÇÃO

Diversos medicamentos têm sido associados ao desenvolvimento de insuficiência renal iatrogênica, sendo a principal causa de Nefrite Intersticial Aguda (NIA) nos países desenvolvidos. Os mecanismos de toxicidade variam muito, conforme ação farmacológica, metabolismo e via final de excreção do agente administrado.

Os rins desempenham funções importantes no manejo de fármacos, como filtrar, absorver, distribuir, metabolizar e eliminar agentes terapêuticos administrados via exógena. Como resultado, as vias renais se tornam vulneráveis ao desenvolvimento de várias formas de lesão, como por meio da formação de metabólitos tóxicos, espécies reativas de oxigênio e deposição de substâncias. Desse modo, uma função dos rins prejudicada pode alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica de drogas com excreção via renal, sendo necessários mecanismos de correção de dosagem e ajustes de administração.

Embora o tipo de mudança mais comum decorrente de insuficiência renal seja uma diminuição da excreção renal, ou possivelmente do metabolismo renal de uma droga ou seus metabólitos, outros mecanismos estão associados, como mudanças na absorção, metabolismo hepático, ligação a proteínas e distribuição de drogas.

Cerca de 18-27% dos casos de lesão renal aguda hospitalar são devido a medicamentos, e os antimicrobianos estão entre os principais agentes lesivos, trazendo alto impacto na morbimortalidade dos pacientes. Os aminoglicosídeos, a vancomicina, o ciprofloxacino, a rifampicina, as sulfonamidas, as penicilinas e as cefalosporinas são potencialmente danosos, sendo necessário cautela e monitorização da função renal durante seu manejo.

Dessa forma, a compreensão dos ajustes de dose e o cuidado ao utilizar-se antibioticoterapia em um paciente com injúria renal é de fundamental importância na boa prática clínica. A avaliação da função renal por meio do cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG) é mandatória para uma correta administração de fármacos, de modo a diminuir o risco de reações adversas e de toxicidades aos medicamentos ocasionados pela depleção do *clearance* renal.

Infelizmente, não há diretrizes absolutas ou consenso sobre o ajuste das doses ideais na doença renal. Pacientes com insuficiência renal nas diretrizes de dosagem. Portanto, é necessário que haja uma compreensão das potenciais consequências das patologias renais na farmacodinâmica e farmacocinética de um medicamento.

## 32.2. NEFROTOXICIDADE DOS ANTIMICROBIANOS

### 32.2.1. AMINOGLICOSÍDEOS

Desde a década de 1940, data de sua descoberta, os aminoglicosídeos têm sido amplamente utilizados na prática clínica, agindo, principalmente, em infecções por Gram negativos aeróbicos e *Staphylococcus aureus*. O nome do grupo deriva de sua conformação química, constituída por dois ou mais aminoaçúcares unidos por ligação glicosídica à hexose ou aminocitol, comportando uma grande variedade de drogas, estando inclusos Gentamicina, Amicacina, Estreptomicina, Tobramicina e Neomicina. Todos os aminoglicosídeos agem pelo mesmo mecanismo de ação, exercendo seu efeito bactericida ao se ligarem ao ribossomo bacteriano e, portanto, todos têm potencial de induzir lesão renal, seja ela reversível ou não.

Com relação ao mecanismo da injúria, tudo se inicia na ligação do fármaco ao túbulo proximal, por meio do receptor megalina, em um provável mecanismo de endocitose. Esse receptor é responsável pela reabsorção do filtrado glomerular e se liga a proteínas de baixo peso molecular. Uma vez ligado à megalina, o complexo aminoglicosídeo-megalina se une ao lisossomo, iniciando um processo de fusão progressiva com deposição de lipídeos polares, formando o chamado corpo meloide. Além disso, ocorrem várias outras alterações em organelas e enzimas, como nos ribossomos, nas mitocôndrias e na bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Desse modo, o principal mecanismo de lesão renal da classe é a toxicidade celular tubular.

Os mecanismos, por meio dos quais os aminoglicosídeos alteram a filtração glomerular, não estão totalmente elucidados, estando associados a vários fatores, como liberação de hormônios vasoconstrictores, liberação de fator agregador de plaquetas, deposição de restos celulares obstruindo néfrons individuais e diminuição na superfície glomerular e/ou alteração na permeabilidade glomerular.

A concentração ideal do fármaco dessa classe para atingir a melhor terapêutica é próxima da dose tóxica (baixo índice terapêutico), sendo este um fator contribuinte para maiores chances de toxicidade durante administração da droga. Dessa forma, a incidência de IRA associada ao uso de aminoglicosídeos varia amplamente; mas, de modo geral, os efeitos tóxicos mais importantes da droga são nefrotoxicidade, ototoxicidade e bloqueio neuromuscular.

Em modelos animais, vários fatores foram relacionados à nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos: doses múltiplas e elevadas, uso por mais de três dias, baixo intervalo interdose, sexo masculino, infecção, doença hepática, uso concomitante de outras drogas (vancomicina, teicoplanina, ciclosporina, cisplatina, anfotericina B, furosemida, clindamicina, piperacilina, cefalosporina), entre outros, embora existam poucos estudos clínicos que avaliam os fatores de risco para nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. De modo geral, os aminoglicosídeos devem ser evitados em nefropatas, utilizando a TFG para o cálculo de dose ajustada, caso seja estritamente necessário seu uso.

### **PREVENÇÃO DE NEFROTOXICIDADE POR AMINOGLICOSÍDEO**

- Administração tópica
- Recomendada a administração em única diária
- Monitorização do potássio
- Verificar níveis pico às 48 horas
- Monitorização semanal de níveis de vale (18-24 horas após última administração)

### **32.2.2. CIPROFLOXACINA**

Pertencente ao grupo das quinolonas, a ciprofloxacina é amplamente utilizada no tratamento de infecções bacterianas devido a seu vasto espectro de atividade. Geralmente, é uma droga segura, tendo a nefrite tubulointersticial aguda como um dos raros efeitos colaterais. Estudos experimentais demonstraram cristalúria após a administração de fluoroquinolonas, em particular a ciprofloxacina, quando em pH neutro ou alcalino, formando cristais principalmente se o pH >7,3 associado a doses mais elevadas do fármaco, acima de 1000mg. Como a cristalúria é rara em um pH urinário <6,8, esse efeito adverso foi considerado como ocorrendo raramente em seres humanos.

A nefropatia de cristal induzida por ciprofloxacina deve ser considerada como uma possível causa de IRA em pacientes idosos, pacientes com baixo volume circulante (desidratação, grandes hemorragias), aqueles com insuficiência renal preexistente e aqueles com pH urinário acima de 6,0.

Um exame apropriado do sedimento de urina após a exposição ao fármaco facilitará o diagnóstico de nefropatia de cristal induzida por ciprofloxacina, evitando a necessidade de uma biópsia de rim.

### **PREVENÇÃO DE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA E CRISTALÚRIA POR CIPROFLOXACINA**

- Hidratação
- Alcalinização da urina

### **32.2.3. RIFAMPICINA**

A rifampicina é um medicamento comum utilizado na terapia contra patologias muito prevalentes em nosso meio, como a hanseníase e a tuberculose. A toxicidade renal da rifam-

picina tem sido, esporadicamente, relatada, sendo a insuficiência renal aguda a apresentação mais comum, geralmente desenvolvida na reintrodução da droga ou durante a terapia intermitente. O achado histológico mais comum é a nefrite tubulointersticial, sendo a necrose tubular aguda a lesão predominante. Entre outras lesões descritas, tem-se a necrose papilar, a glomerulonefrite rapidamente progressiva e a necrose cortical.

A lesão renal induzida pelo uso da rifampicina é muito mais bem documentada quando em uso intermitente da droga, embora já haja casos de lesão durante o uso contínuo, o que sugere um mecanismo imune para a injúria.

O provável mecanismo de injúria ocorreria após a rifampicina ligar-se a proteínas plasmáticas, ativando o sistema imune e estimulando a formação de anticorpos. Durante o período de interrupção da droga, ocorre a síntese de anticorpos que alcançam níveis críticos e, quando readministrada, produz reações de hipersensibilidade provocando as lesões e o aparecimento dos sintomas. Testes imunológicos revelam presença de anticorpos anti-rifampicina; porém esses resultados não estão presentes em todos os pacientes.

#### **32.2.4. PENICILINA**

Os beta-lactâmicos são tóxicos para os rins, sejam eles administrados isoladamente ou em doses maiores que a faixa terapêutica, sendo ainda mais tóxicos quando usados em associação a outros medicamentos nefrotóxicos.

As penicilinas são causas particularmente importantes de nefrite intersticial aguda, juntamente com as cefalosporinas, as sulfonamidas, a vancomicina e as fluoroquinolonas. O uso dessa classe é bem disseminado e, portanto, é importante considerar a possibilidade de lesão renal durante a terapêutica.

O mecanismo de lesão, nesse caso, dá-se por reação de hipersensibilidade mediada por células, pois as células T são as células primárias que ocupam o infiltrado intersticial. Além de linfócitos, monócitos e eosinófilos também podem ser achados no histopatológico, sendo comum a visualização de granulomas.

As manifestações sistêmicas clássicas do NIA relacionada aos  $\beta$ -lactâmicos e às sulfonamidas são febre, eosinofilia e erupção cutânea. Esses sintomas sistêmicos são vistos com menos frequência em NIA causada por outros medicamentos. Os efeitos renais incluem insuficiência renal aguda, piúria, eosinofilia e proteinúria de baixo grau, juntamente com os achados de biópsia renal patológica anteriormente citados.

A resolução completa dos sintomas e a recuperação renal podem levar de semanas a meses. A terapêutica com esteroides com prednisona numa dose de 0,5 - 1 mg/kg durante 1 a 4 semanas pode ser de grande ajuda na melhora da função renal.

#### **32.2.5. CEFALOSPORINAS**

As lesões renais mais conhecidas das cefalosporinas são a nefrite intersticial aguda e a glomerulonefrite. A nefrotoxicidade das cefalosporinas é diretamente relacionada às concentrações intratubulares e à toxicidade intrínseca da medicação. A toxicidade, por sua vez, depende não somente da dose administrada, mas do equilíbrio entre transporte ativo de ânions orgânicos, secreção tubular e reabsorção tubular.



O sistema de transporte de ânions orgânicos permite uma concentração muito maior nas células tubulares do que em qualquer outra célula, e a importância desse mecanismo se dá na constatação de que apenas beta-lactâmicos secretados por essa via possuem nefrotoxicidade. A inibição desse sistema de transporte previne o dano renal, e procedimentos que aumentam a absorção intracelular do medicamento aumentam sua nefrotoxicidade.

Na maioria dos casos, no entanto, a nefrotoxicidade se manifesta apenas em doses muito superiores às terapêuticas. As únicas cefalosporinas capazes de causar danos renais a doses terapêuticas são cefaloridina e cefaloglicina, que já não são usadas.

A cefalosporina parenteral menos tóxica, experimentalmente, parece ser ceftazidima, já que o seu transporte nos túbulos proximais é muito limitado, sua concentração cortical e, conseqüentemente, nefrotoxicidade são baixas.

### **32.2.6. SULFONAMIDAS**

Os antibióticos pertencentes ao grupo das sulfonamidas foram dos primeiros fármacos associados à urolitíase. A associação farmacológica sulfametoxazol-trimetoprim é amplamente utilizada na prática clínica, sendo útil no tratamento de diversas infecções.

O mecanismo pelo qual causam lesão renal está associado à sua baixa solubilidade na urina, especialmente em pH ácido, formando cálculos renais de sulfonamidas. Pode ocorrer nefrolitíase e obstrução ureteral por cálculos secundários ao tratamento, principalmente a sulfadiazina, geralmente utilizada para tratar a encefalite por toxoplasma. Os cálculos são radiolúcidos na radiografia simples.

#### **PREVENÇÃO DE NEFROLITÍASE POR SULFONAMIDAS**

- Hidratação
- Alcalinização da urina

### **32.2.7. VANCOMICINA**

A vancomicina é o antibiótico mais utilizado no tratamento contra infecções mediadas por *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina (MRSA), responsável por 10% das infecções em UTI e 14% dos quadros sépticos. Ao longo de seus anos de uso, relacionou-se o dano renal devido à impureza na preparação da molécula, denominada “lama de Mississippi”, o que possibilitou a preparação de uma molécula altamente purificada.

O mecanismo básico da nefrotoxicidade da vancomicina depende de um processo de transporte ativo do sangue para a célula tubular através da membrana basolateral. Um processo de reabsorção tubular também provavelmente está envolvido, mas não é considerado significativo. A vancomicina possui intenso tropismo lisossômico, e sua acumulação intralossossômica se assemelha à da gentamicina. Dessa forma, vale ressaltar que a principal lesão renal envolvida na terapêutica com vancomicina é a nefrite intersticial aguda.

Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da nefrotoxicidade são uma concentração mínima > 10 mg/L e o tratamento concomitante com aminoglicosídeos. Nessas situações, o risco de nefrotoxicidade pode aumentar em até 8 vezes.

Ao prescrever vancomicina, os clínicos devem estar alertas para a possibilidade de NIA. O uso cada vez maior da droga devido ao aumento da incidência de estafilococos resistentes

tes à metilicina adquirida na comunidade e no hospital vem acompanhado de uma maior incidência de disfunção renal secundária ao tratamento, devendo o diagnóstico ser sempre suspeitado em casos de pacientes que fazem disfunção renal associada à eosinofilia.

### 32.3. AJUSTE POSOLÓGICO E FUNÇÃO RENAL

A concentração sérica de creatinina tem algumas limitações quando utilizada para estimar a função renal, como a relação inversa entre a creatinina sérica e a função renal que não pode ser vista de maneira estática. Se a creatinina sérica de uma pessoa aumentar de 50 para 100  $\mu\text{mol/L}$  (ainda dentro do valor de referência, usualmente de 50 a 120  $\mu\text{mol/L}$ ), essa medida isolada pode induzir o médico a uma conclusão de que a função normal está adequada, quando, na verdade, ela caiu dramaticamente. Além disso, a função renal diminui de forma constante com a idade, mas isso não se reflete na creatinina sérica, sofrendo variações também, a depender da massa magra do indivíduo, motivo pelo qual a função renal de uma mulher é 0,85 da função renal de um homem com a mesma creatinina sérica.

A forma mais usual de fazer uma estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) é pela fórmula de Cockcroft-Gault (Tabela 1); não calcula, portanto, a real TFG. A fórmula tem limitações, não sendo aplicável a todas as populações, indivíduos muito obesos ou mal nutridos (que têm uma área corpórea com alto desvio padrão) e ausência de modificação aguda, se houver alteração renal súbita. Dessa forma, a TFG calculada por meio desse método é útil apenas como ferramenta de triagem para doença renal na comunidade. A Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), outra fórmula utilizada, supre algumas dessas restrições, corrigindo o fator de área corpórea do paciente para seu cálculo, sendo útil para uma estimativa mais precisa da TFG.

**Tabela 1.** Fórmula de Cockcroft-Gault.

Clearance creatinina (mL/min) =	$\frac{[140 - \text{Idade (anos)}] \times \text{Peso (kg)}}{\text{Creatinina Plasmática (mg/dL)} \times 72}$
	Homens: valor multiplicado por 1.00 Mulheres: valor multiplicado por 0.85

Fonte: FAULL, Randall; LEE, Lisa , 2007 (Adaptado).

Uma vez determinada insuficiência renal e a depuração da creatinina estimada, o passo seguinte é determinar a necessidade de alteração da dose de drogas com deficiência renal. Geralmente, é necessário um ajuste de dose se a depuração da creatinina for menor que 60 mL/min. Se o paciente faz uso de uma droga há muitos anos, pode ser necessário um ajuste de dose à medida que envelhece.

As formas mais comuns de correção e ajuste de dosagem de medicação na doença renal são redução da dose, ou extensão do intervalo de dosagem, ou ambos. A seguir, alguns valores de ajuste de antimicrobianos no nefropata (tabelas 2, 3, 4, 5, 6 e 7).

**Tabela 2.** Penicilinas. Ajuste baseado na TFG(mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

	Dose usual	TFG>50	TFG 10 a 50	TFG<10
Amoxicilina	250-500 mg, 8/8h	8/8h	8-12h	24/24h
Ampicilina	0,25-2 g, 6/6h	6/6h	6-12h	12-24h
Ampicilina- -Sulbactam	1-2 g de ampicilina, 0,5-1g de sulbactam, 6-8h	Mantém dose, se TGF ≥30	12/12h, se TFG entre 15 e 29	24/24h, se TFG entre 5 e 14
Penicilina G	0,5-4 milhões de UI, 4-6h	4/4h	8/8h	12/12h
Piperacilina	3-4 g, 6/6h	6/6h	6-12h	12/12h
Piperacilina- -Tazobactam	3,375-4,5 g, 6-8h	6/6h	2,25 g, 6/6h se TFG <20 8/8h	2,25 g, 8/8h
Ticarcilina	3 g, 4/4h	1-2 g, 4/4h	1-2 g, 8/8h	1-2 g, 12/12h
Ticarcilina- -Clavulanato	3,1 g, 4/4h	4/4h	8-12h	2 g, 12/12h

Fonte: MUNAR, M. Y.; SINGH, H., 2017 (Adaptado).

**Tabela 3.** Cefalosporinas. Ajuste baseado na TFG(mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

	Dose usual	TFG >50	TFG 10 a 50	TFG <10
Cefaclor	250-500 mg, 8/8h	100%	50-100%	50%
Cefazolina	0,25-2 g, 6/6h	8/8h	12/12h	50%, 24-48h
Cefepime	0,25-2 g, 8-12h	100%	50-100%, 24/24h	25-50%, 24/24h
Cefoxitina	1-2 g, 6-8h	100%	8-12h	24-48h
Ceftazidima	1-2 g, 8/8h	8-12h	12-24h	24-48h
Ceftriaxona	Não necessita ajuste	-	-	-
Cefalexina	250-500 mg, 6-8h	8/8h	8-12h	12-24h

Fonte: MUNAR, M. Y.; SINGH, H., 2017 (Adaptado).

**Tabela 4.** Macrolídeos. Ajuste baseado na TFG(mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

	Dose usual	TFG>50	TFG 10 a 50	TFG<10
Azitromicina	Não necessita ajuste	-	-	-
Eritromicina	Não necessita ajuste	-	-	-
Claritromicina	250-500mg, 12/12h, ou 1g diário	500mg, 12/12h	500mg, 12-24h	500mg, 24/24h

Fonte: MUNAR, M. Y.; SINGH, H., 2017 (Adaptado).

**Tabela 5.** Fluoroquinolonas. Ajuste baseado na TFG(mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

	Dose usual	TFG >50	TFG 10 a 50	TFG <10
Ciprofloxacino	400 mg IV, ou, 500-750 mg VO, 12/12h	12/12h	50-75%	50%
Gatifloxacino	400 mg, 24/24h	24h	400 mg inicialmente, depois 200 mg em 24/24h	400 mg inicialmente, depois 200 mg em 24/24h
Gemifloxacino	320 mg, 24/24h		160mg, 24/24h	160mg, 24h
Levofloxacino	250-750 mg, 24/24h	100%	500-750 mg dose inicial, depois 250-750mg, 24-48h	500 mg dose inicial, depois 250-500 mg, 48/48h
Moxifloxacino	Não necessita ajuste	-	-	-
Norfloxacino	400 mg, 12/12h	12h/12h	12-24h	Evitar
Ofloxacino	200-400 mg, 12/12h	100%	24/24h	200 mg, 24/24h

Fonte: MUNAR, M. Y.; SINGH, H., 2017 (Adaptado).

**Tabela 6.** Aminoglicosídeos. Ajuste baseado na TFG(mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

	Dose usual	TFG >50	TFG 10 a 50	TFG <10
Amicacina	7,5mg/kg, IM/IV, 12/12h	100%	7,5mg/kg, 24/24h	7,5mg/kg, 48/48h
Gentamicina	1,7-2mg/kg IM/IV, 8/8h	100%	12-24h	48/48h
Tobramicina	1,7-2mg/kg IM/IV, 8/8h	100%	12-24h	48/48h

Fonte: MUNAR, M. Y.; SINGH, H., 2017 (Adaptado).

**Tabela 7.** Glicopeptídeos, Lipoglicopeptídeos, Lipopeptídeos. Ajuste baseado na TFG (mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

	Dose usual	TFG >50	TFG 10 a 50	TFG <10
Vancomicina	15-30 mg/kg, IV, 12/12h	100%	15 mg/kg, 24-96h	7,5mg/kg, 2-3 dias
Daptomicina	4-6 mg/kg, IV, 24/24h	100%	TGF 30-49: 100% TGF <30:6 mg/kg, 48h	TGF 30-49: 100% TGF <30:6 mg/kg, 48h
Teicoplanina	6 mg/kg, IV, 24/24h	100%	48/48h	72/72h

Fonte: MUNAR, M. Y.; SINGH, H., 2017 (Adaptado).

## 32.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ERLER, A. et al. How to improve drug dosing for patients with renal impairment in primary care - a cluster-randomized controlled trial. **Bmc Family Practice**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.1-8, 6 set. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-13-91>.

FAUGHT, L. N. et al. Drug-induced acute kidney injury in children. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 80, n. 4, p.901-909, 1 jun. 2015. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12554>.

FAULL, R.; LEE, L. Prescribing in renal disease. **Australian Prescriber**, Australian, v. 30, n. 1, p.1-6, 01 fev. 2007. Disponível em: <<https://www.nps.org.au/australianprescriber/articles/prescribinginrenaldisease>>. Acesso em: 29 jun. 2017.

GORDAN, P. A. et al. Insuficiência renal aguda pelo uso do esquema multidroga na hanseníase. **Hansen. Int**, Londrina, v. 17, n. 2, p.21-26, 1992.

HANRAHAN, T. P. et al. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in the Critically Ill. **Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 42, n. 12, p.2527-2536, dez. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000000514>.

MATLAGA, B. R.; SHAH, O. D.; ASSIMOS, D. G.. Drug-Induced Urinary Calculi. **Reviews in Urology**, Winston-salem, v. 5, n. 4, p.227-231, 2003.

MOREIRA, M. M. M. **Efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos dos antibacterianos**. Disponível em: <[http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3566/3/T\\_MariaMoreira.pdf](http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3566/3/T_MariaMoreira.pdf)>. Acesso em: 07 jul. 2017.

MUNAR, M. Y.; SINGH, H. **Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease**, v. 75, n. 10, May 15, 2017. Disponível em: <<http://www.aafp.org/afp/2007/0515/p1487.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2017.

MUTHUKUMAR, T. et al. Acute renal failure due to rifampicin: A study of 25 patients. **American Journal of Kidney Diseases**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.690-696, out. 2002. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.35675>.

NAUGHTON, C. A. **Drug-Induced Nephrotoxicity**, v. 78, n. 6, September 15, 2008. Disponível em: <<http://www.aafp.org/afp/2008/0915/p743.pdf>>. Acesso em: 06 Jul 2017.

PERAZELLA, M. A. Drug-induced nephropathy: an update. **Expert Opinion on Drug Safety**, [s.l.], v. 4, n. 4, p.689-706, jul. 2005. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.4.4.689>.

PERAZELLA, M. A. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. **Clinical Journal Of The American Society of Nephrology**, [s.l.], v. 4, n. 7, p.1275-1283, 11 jun. 2009. American Society of Nephrology (ASN). <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.02050309>.

PERAZELLA, M. A.; LUCIANO, R. L. Review of select causes of drug-induced AKI. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 8, n. 4, p.367-371, 25 jun. 2015. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2015.1045489>.

RAJU, S. B. et al. Acute ciprofloxacin-induced crystal nephropathy with granulomatous interstitial nephritis. **Indian Journal of Nephrology**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.231-233, 2017. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0971-4065.200522>.

SILVA, J. D. R. P. **Nefrolitíase induzida por fármacos**. 2014. 31 f. Tese (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2015. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/81960/2/37675.pdf>>. Acesso em: 10 jul. 2017.

SOUZA, V. B. et al. Alterações renais por aminoglicosídeos. **Arquivos de medicina**, v. 22, n. 4-5, p. 131-135, 2008.

TABER, S. S.; PASKO, D. A. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. **Expert Opinion on Drug Safety**, [s.l.], v. 7, n. 6, p.679-690, nov. 2008. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1517/14740330802410462>.

THATTE, Lalita; VAAMONDE, Carlos A. Drug-induced nephrotoxicity. **Postgraduate Medicine**, [s.l.], v. 100, n. 6, p.83-100, dez. 1996. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.1996.12.128>.

YARLAGADDA, S. G.; PERAZELLA, M. A. Drug-induced crystal nephropathy: an update. **Expert Opinion on Drug Safety**, [s.l.], v. 7, n. 2, p.147-158, mar. 2008. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.7.2.147>.

# 33 ANTIMICROBIANOS NA GESTANTE

Brendow Mártin Freitas Gadelha, Lucca Drebes, Camille Moura de Oliveira, Danielle Maia Holanda Dumaresq, Melissa Soares Medeiros

## CASO CLÍNICO:

Uma mulher de 27 anos, G1P0A0, com IG de 29 semanas, refere febre, dor lombar, há 1 dia, e inapetência. Ao exame físico: estado geral regular, T = 38,5°C; PA = 90x50mmHg; e FC = 120 bpm. Exame obstétrico: altura uterina = 28cm; batimentos cardíacos fetais = 180bpm; fita urinária = nitrito positivo e leucoesterase (++/4+). A gestante foi internada para monitorização dos sinais vitais, incluindo o débito urinário. Foram colhidos hemograma e urocultura. A instituição do tratamento foi imediata pela gravidade da doença. Foram realizadas medidas de suporte e administração parenteral de ceftriaxona IV 1g (12/12h) até a paciente permanecer afebril, quando se alterou a administração para via oral. Após 48 horas, os sintomas regrediram. Houve indicação de profilaxia antibiótica (Nitrofurantoína 100 mg/d VO até o parto) e uroculturas periódicas.

**HD: Infecção alta do trato urinário (pielonefrite).**

## 33. INTRODUÇÃO

A preocupação constante da gestante é a saúde do produto conceptual. Isso porque, logo após o nascimento, a primeira pergunta que surge diz respeito ao estado físico do recém-nascido. Portanto, deve-se atentar que a prescrição de qualquer medicamento durante a gestação significa prescrever para dois seres, mesmo que o objetivo seja tratar apenas um deles. As medicações são responsáveis por até 50% das malformações causadas por agentes externos, logo, é necessário proceder à anamnese e ao exame físico completos e rigorosos da gestante para estabelecer um diagnóstico preciso. É necessário, também, avaliar se o esquema terapêutico utilizado para tratar a doença em questão, no período não gravídico, é compatível com a gravidez; caso contrário, consideram-se outros esquemas alternativos. O uso de antibióticos na grávida não foge à regra, e a segurança de seu uso varia de acordo com a classe antimicrobiana, o atual período da gestação e também o quanto foi bem foi estudado seu uso.

Na tentativa de informar e quantificar os riscos envolvidos, a organização norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) criou cinco categorias (A, B, C, D e X). Esse formato foi, inicialmente, anunciado em 1979 e é amplamente usado desde então, mas está em substituição por um sistema mais descritivo, em que é apresentado um resumo dos riscos perinatais do medicamento, discussão das evidências pertinentes e uma síntese dos dados mais relevantes para a tomada de decisões na prescrição. Uma característica importante é que o FDA exige uma quantidade relativamente grande de dados de alta evidência científica para que um medicamento seja definido como categoria A. Como resultado, muitos que seriam considerados categoria A em outros países, sua classificação é atribuída à categoria C pelo FDA.

**Tabela 1.** Drogas na gravidez – classificação da *Food and Drug Administration* (FDA).

<b>Categorias</b>	<b>Interpretação</b>
<b>A (SEM RISCO)</b>	Estudos bem controlados, adequados, em mulheres grávidas não demonstram risco para o feto
<b>B (CAUTELA)</b>	Nenhuma evidência de risco em humanos, se achados em animais mostrarem risco, mas em humanos não, ou se estudos humanos adequados não forem feitos, e os achados em animais forem negativos
<b>C (RISCO)</b>	Risco que não pode ser excluído: não existem estudos positivos em humanos e em animais para risco fetal ou simplesmente inexistem estudos. Contudo, os benefícios potenciais justificam o risco potencial
<b>D (ALTO RISCO)</b>	Evidência positiva de risco: dados de investigação ou após liberação no mercado mostram risco para o feto. Mesmo assim, os benefícios potenciais podem superar os riscos
<b>X (PERIGO)</b>	Contraindicação na gravidez: estudos em animais e humanos, ou relatos de investigação ou após liberação no mercado, mostraram risco fetal, claramente maior do que os benefícios potenciais
<b>N</b>	A FDA ainda não classificou a droga em uma categoria específica

Fonte: Antibiotic basics for clinicians, 2013 (Adaptado).

## **33.2. FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DAS DROGAS NA GRAVIDEZ**

Alguns fatores devem ser considerados determinantes de efeitos deletérios no que se refere aos medicamentos. Absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco são importantes fatores relativos à teratogenicidade. O transporte e o metabolismo placentário são essenciais para a transformação das drogas nesse órgão.

### **33.2.1. FARMACOCINÉTICA**

Os fatores que afetam a transferência placentária e o efeito de fármacos sobre o feto são:

#### **33.2.1.1. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO FÁRMACO**

##### **Lipossolubilidade**

Substâncias lipofílicas tendem a se difundir na placenta e atingir a circulação fetal rapidamente.

##### **Potencial hidrogeniônico (pH)**

O pH do sangue fetal (7,3) é levemente mais ácido que o materno (7,4). As substâncias que forem bases fracas com pKa acima de 7,4 estarão mais ionizadas no compartimento fetal, levando a maiores concentrações de drogas no feto.

##### **Peso molecular**

Drogas com peso molecular menor que 100 atravessam a placenta com facilidade, entre 600 a 1000 atravessam muito lentamente e maiores que 1000 praticamente não atingem o feto.

A maior parte dos antimicrobianos atravessa facilmente a barreira placentária por difusão passiva, uma vez que a maioria dessas drogas tem peso molecular entre 250 e 400.



### **33.2.1.2. VELOCIDADE E QUANTIDADE DO FÁRMACO QUE CHEGA AO FETO**

#### **Ligação proteica**

A ligação dos medicamentos com proteínas limita a passagem transplacentária, uma vez que ela se faz apenas com o fármaco livre. Os níveis de proteínas plasmáticas maternas estão diminuídos e podem, também, ter sua afinidade de ligação alterada pelos hormônios circulantes, com conseqüente aumento da fração livre de drogas. A concentração de albumina fetal é sempre menor que a materna, e, por isso, há maior fração livre de drogas na circulação fetal (a depender do grau de lipossolubilidade do fármaco).

#### **Transportadores placentários**

Foram identificados transportadores presentes na placenta que bombeiam de volta para a circulação materna alguns fármacos e substâncias danosas ao feto. Especificamente, as proteínas transportadoras da família ABC (*ATP-binding protein*), como as P-glicoproteínas (PGP), as MRP1-3 (*multidrug resistance-associated proteins*) e a BCRP (*breast cancer resistance protein*), são fortemente expressas no tecido placentário.

### **33.2.1.3. CARACTERÍSTICAS DE DISTRIBUIÇÃO**

#### **Metabolismo placentário e fetal dos fármacos**

A placenta age como barreira semipermeável e como sítio de metabolização das drogas (hidroxilação, desalquilação, desmetilação). É maior a passagem das drogas pela barreira ao final da gravidez, devido à maior superfície da placenta e à menor espessura das camadas entre os capilares fetais e maternos. Drogas que conseguem atravessar a placenta chegam ao feto pela veia umbilical e atingem o fígado e a circulação geral. No fígado, o fármaco, geralmente, é parcialmente metabolizado e depois ganha novamente a circulação fetal, podendo chegar à forma mais ativa e prejudicial que a do início.

#### **33.2.1.4. DOSE E DURAÇÃO DA EXPOSIÇÃO**

Doses baixas, em geral, são menos lesivas do que as médias e as altas. Períodos curtos de tratamento têm repercussão diferente da observada nos mais prolongados.

### **33.2.2. FARMACODINÂMICA**

#### **33.2.2.1. AÇÕES FISIOLÓGICAS MATERNAS DO FÁRMACO**

A ação das drogas sobre os tecidos maternos não costuma estar alterada na gravidez, nos seguintes sítios: coração, pulmões, rins, sistema nervoso central, entre outros, mas estão comumente alterados nos tecidos próprios da gravidez: útero e mamas.

#### **33.2.2.2. AÇÕES TERATOGÊNICAS**

A exposição ao fármaco durante um momento crítico da formação ou maturação de uma estrutura pode levar a defeitos físicos, funcionais ou comportamentais. Os mecanismos envolvidos são pouco conhecidos e, possivelmente, de causas múltiplas. Sabe-se que muitas drogas interferem na passagem de nutrientes ou de oxigênio, podendo ser prejudicial ao tecido com grande aporte metabólico (geralmente a fase de maior crescimento).

O período mais crítico para o uso de fármacos é durante o primeiro trimestre; portanto, deve-se avaliar, rigorosamente, a relação risco/benefício da instituição do medicamento

A tabela 2 relaciona a idade gestacional (em semanas) com os órgãos que estão em períodos críticos do desenvolvimento. As estruturas em negrito estão passando pelo “período de sensibilidade máxima”, no qual há maior risco de efeitos teratogênicos.

**Tabela 2.** Períodos críticos do desenvolvimento.

Semana gestacional	Risco teratígeno
1 e 2	Pouco suscetível (Se ocorrer ação teratígena, há morte precoce do embrião)
3	SNC e coração
4 e 5	SNC, coração, olhos, membros e orelhas
6	SNC, orelhas, olhos, coração, membros e dentes
7 e 8	SNC, palato, olhos, genitália externa, dentes, orelhas, coração e membros
9	SNC, genitália externa, orelhas, olhos, dentes e palato
16	SNC, olhos, dentes e genitália externa
20 a 38	SNC, olhos e genitália externa

Fonte: Obstetrícia de Williams, 2016 (Adaptado).

### Aconselhamento da exposição ao teratígeno

Com algumas notáveis exceções, as drogas mais comumente prescritas podem ser usadas com relativa segurança. O aconselhamento deve incluir os possíveis riscos fetais a partir da exposição ao medicamento, bem como possíveis riscos teratogênicos ou implicações genéticas da condição para a qual o medicamento foi prescrito.

Para os medicamentos que se acreditam ser teratogênicos, o aconselhamento deve enfatizar o risco relativo. Todas as mulheres apresentam uma chance aproximada de 3% de ter um neonato com um defeito congênito. Embora a exposição a um teratígeno confirmado possa aumentar esse risco, ele, comumente, torna-se maior em apenas 1 a 2%.

O conceito da relação risco/benefício também deve ser introduzido. Algumas doenças não tratadas geram uma ameaça mais grave, tanto para a mãe, quanto para o feto superior a qualquer risco teórico pela exposição ao medicamento.

### 33.3. USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS NA GESTANTE

A escolha do fármaco antimicrobiano é condicionada pela sensibilidade do agente infeccioso, localização da infecção, comodidade de uso pela paciente, custo do medicamento e farmacocinética da droga. Deve-se preferir drogas que causam pouco ou nenhum dano.

Quando a infecção é restrita à gestante, a passagem das drogas para o feto não tem papel terapêutico, mas, como vimos anteriormente, deve-se considerar os riscos de efeitos nocivos ao feto. Porém, há condições em que a passagem de antimicrobianos da mãe para o feto é de grande importância terapêutica, quando o processo infeccioso pode atingir a cavidade uterina e o feto, como na seps. Em algumas infecções, como na amnionite, são

necessários antibióticos no líquido amniótico, que resultam da excreção pela urina fetal, logo está condicionada à maturidade renal e à idade gestacional. Drogas que são excretadas pela via biliar, advindas do metabolismo hepático, provocam baixos níveis no líquido amniótico.

### **33.3.1. AMINOGLICOSÍDEOS**

Amicacina, estreptomicina, gentamicina, netilmicina e tobramicina são potencialmente ototóxicos no feto. Se o uso for inevitável, preferir a gentamicina. Alguns estudos sugerem que a neomicina, pouco absorvida, pode ser utilizada.

### **33.3.2. ANTIFÚNGICOS**

Anfotericina B, anfotericina B lipossomal, clotrimazol, miconazol e nistatina, pouco absorvíveis, podem ser utilizadas. No entanto, a anfotericina B tem potencial de nefrotoxicidade. Butoconazol, cetoconazol, fluconazol, griseofulvina, metronidazol, secnidazol e tinidazol só podem ser usados a partir do 2º trimestre, pois são potencialmente teratogênicos. Ainda não há estudos controlados sobre os efeitos do econazol, fenticonazol, isoconazol, itraconazol, oxiconazol, sertaconazol, terconazol e do tioconazol.

### **33.3.3. ANTI-HELMÍNTICOS**

Devem ser utilizados somente após o 2º trimestre, embora albendazol, mebendazol, piperazina e tiabendazol não sejam teratogênicos. Ivermectina, levamisol, niclosamida, oxamniquina, pirantel, pirvínio e praziquantel não possuem estudos controlados.

### **33.3.4. ANTIMALÁRICOS**

A mefloquina e o quinino devem ser sempre evitados por determinarem, respectivamente, malformações e maior frequência de abortamento. A loroquina e a hidroxicloroquina têm indicação controversa, pois estão associados à retinopatia tóxica.

### **33.3.5. ANTIMICOBACTERIANOS**

Etambutol, isoniazida, pirazinamida e rifampicina podem ser usados, embora, em alguns casos, tenham sido relatados efeitos adversos ao feto. Etambutol causou anofthalmia em animais e a isoniazida por interferir no metabolismo da piridoxina (vitamina B6) é tóxica ao sistema nervoso central. O uso da rifampicina é discutível; alguns estudos mostraram maior ocorrência de fenda palatina e espinha bífida em animais. Há relatos de malformações em humanos associados com o uso de etionamida; logo, seu uso só é preconizado se os benefícios superarem os riscos. A estreptomicina deve ser evitada por seu potencial ototóxico.

### **33.3.6. ANTIRRETROVIRAIS**

Combinação de dois Inibidores da transcriptase análogos de nucleosídeos: lamivudina, tenofovir ou zidovudina (AZT), com o inibidor de integrase raltegravir são a escolha preferencial do Ministério da Saúde. A nevirapina e os inibidores de protease também podem ser mantidos na gestante que já faz uso desses fármacos. O Efavirenz não é mais considerado como droga potencialmente teratogênica e pode ser mantida em pacientes que estão em uso.

### **33.3.7. ANTIVIRAIS**

Aciclovir, fanciclovir e valaciclovir podem ser usados com relativa segurança. O uso de aciclovir é preferível, pois há mais estudos quanto a sua segurança na gestação. Amantadina e a rimantadina não possuem estudos humanos adequados, mas algumas crianças, que foram expostas, apresentaram alterações cardiovasculares. Foscarnet e Ganciclovir são teratogênicos em animais. O uso na gestação deve ser reservado para infecções com ameaça à vida materna, nos casos que forem a única opção. Ribavirina é contraindicada na gravidez por ter se mostrado teratogênico e abortivo em animais.

### **33.3.8. CARBAPENÉNS E MONOBACTÂMICOS**

Meropeném, ertapeném, doripeném e aztreonam (monobactâmico) podem ser usados com segurança durante a gravidez. Deve-se evitar o uso de imipeném-cilastatina pelo risco de aborto espontâneo.

### **33.3.9. CEFALOSPORINAS**

As cefalosporinas de 1ª geração (cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefadroxila), de 2ª geração (cefoxitina, cefuroxima, cefaclor) e de 3ª geração (ceftriaxona, cefepima, ceftazidima, cefotaxima) não têm qualquer contraindicação. Porém, se administradas por via oral, podem ser ineficazes no tratamento de infecções que atingiram o feto e o líquido amniótico.

### **33.3.10. CLORANFENICOL E TIANFENICOL**

Cloranfenicol pode causar a síndrome do bebê cinzento, em que o fígado não é capaz de fazer a conjugação da droga, levando a altas concentrações na forma livre, o que faz que o cloranfenicol se deposite nos tecidos do bebê, deixando-o com aspecto cinzento, especialmente se for usada no último trimestre. Cloranfenicol e tianfenicol podem causar supressão medular.

### **33.3.11. ESTREPTOGRAMINAS**

Todos os estudos existentes até então com quinupristina e dalfopristina em animais mostraram a inexistência de efeitos adversos fetais, tóxicos ou teratogênicos. Não há dados sobre o uso em humanos.

### **33.3.12. FOSFOMICINA**

Estudos experimentais em animais com fosfomicina não demonstraram a ocorrência de quaisquer efeitos adversos no feto e não há relatos de efeitos nocivos em fetos humanos; portanto, pode ser usada com relativa segurança.

### **33.3.13. GLICOPEPTÍDEOS E LIPOPEPTÍDEOS**

Glicopeptídeos, como a vancomicina, devem ser evitados na gestante pelo risco de surdez e nefrotoxicidade. A vancomicina está associada também com parto prematuro se ocorrer a síndrome do homem vermelho, que libera grande quantidade de histamina e, conseqüente, contração uterina intensa. De forma geral, a teicoplanina é mais segura que a vancomicina, principalmente, por menor incidência de efeitos adversos comuns aos glicopeptídeos. Porém, não há nenhum estudo que relacione

o uso da teicoplanina com a segurança na gravidez. A teicoplanina é uma droga não aprovada pela FDA.

Acredita-se que a daptomicina, um lipopeptídeo, é segura na gravidez. Os dados na literatura do uso na gravidez humana são escassos, limitando-se a relatos de caso de grávidas com endocardite que fizeram o uso de daptomicina sem prejuízos ao produto conceptual. Estudos em animais não mostraram qualquer evidência de teratogenicidade.

#### **33.3.14. LINCOSAMIDAS**

Todos os estudos sobre o uso da clindamicina na gravidez demonstraram segurança, não tendo sido relatado quaisquer efeitos nocivos ao feto. Portanto, a clindamicina substitui, seguramente, o metronidazol no tratamento da vaginose bacteriana, prevenindo *amniorrhexis* e parto prematuro.

#### **33.3.15. MACROLÍDEOS**

Estearato de eritromicina e espiramicina não apresentam contraindicações. A espiramicina pode ser usada no tratamento da toxoplasmose materna e na prevenção da infecção no feto pela sua alta concentração placentária. Porém, atinge baixíssimos níveis fetais. Se comprovada a infecção no feto, é preconizado o tratamento com sulfadiazina isolada até o final do primeiro trimestre. A pirimetamina (teratogênica) só pode ser usada em associação após esse período. Estolato de eritromicina deve ser evitado pelo risco de hepatotoxicidade e colestase (materna). Azitromicina, claritromicina e roxitromicina não apresentam estudos controlados.

#### **33.3.16. METRONIDAZOL**

É contraindicado apenas no 1º trimestre da gravidez, embora essa seja uma recomendação controversa nos estudos. Demonstrou-se que o metronidazol é mutagênico para bactérias e carcinogênico para animais de laboratório, embora grandes estudos *follow-up* não tenham demonstrado efeitos dessa natureza em seres humanos.

#### **33.3.17. NITROFURANTOÍNA**

Em um único estudo publicado, em doses humanas administradas em camundongos, observaram-se retardo de crescimento e uma baixíssima incidência de malformações menores e comuns. No entanto, em dose 25 vezes menor que a inicial, malformações fetais não foram observadas. Como os estudos de reprodução animal, nem sempre são preditivos de resposta humana; esse medicamento deve ser usado durante a gravidez apenas se for claramente necessário. Recomenda-se evitar o uso próximo ao parto pelo risco de anemia hemolítica em RN com deficiência de G6PD e de intoxicação pulmonar na gestante.

#### **33.3.18. OXAZOLIDINONAS**

Por serem relativamente novos, não há estudos adequados sobre sua segurança quando usado por mulheres grávidas e, embora os estudos de linezolidina em animais tenham mostrado toxicidade leve para o feto, os benefícios do uso do medicamento podem superar seus riscos.

### 33.3.19. PENICILINAS

Penicilina G, penicilina procaína, penicilina benzatina, oxacilina, ampicilina, amoxicilina e outros derivados da penicilina não têm contraindicação. Reação alérgica é o principal problema, pois pode ocorrer parto prematuro pela liberação de histamina. Sabe-se, ainda, que não é prudente usar oxacilina em sepse por estafilococo durante a gravidez, pois atravessa mal a barreira placentária.

### 33.3.20. POLIMIXINAS

Colistina (polimixina E) e polimixina B estão associadas com nefrotoxicidade, neurotoxicidade, falha respiratória, parestesias e vertigem na gestante. No entanto, não há estudos controlados do seu uso na gestação nem relatos de teratogenicidade. Sabe-se que a colistina cruza a placenta, portanto, só deve ser administrada durante a gravidez quando o benefício superar o risco.

### 33.3.21. QUINOLONAS

Ciprofloxacino, levofloxacino, lomefloxacino e norfloxacino não devem ser utilizados durante a gestação, pois promovem artropatias e alterações ósseas em fetos de animais por se depositarem. Os atuais estudos em humanos não mostraram aumento no risco de malformações. Não há estudos controlados em humanos, sua segurança é controversa.

O ácido nalidíxico não atravessa a placenta e não há evidências de efeitos teratogênicos tanto em animais quanto em humanos. É recomendado evitá-lo durante o primeiro trimestre por sua ação sobre os ácidos nucleicos. Alguns estudos tentaram relacionar o uso do ácido nalidíxico no terceiro trimestre com hipertensão intracraniana, mas sem sucesso. Ao que parece, essa relação existe no período pós-natal. **Tabela 3.** Quadro-resumo das recomendações da FDA para antibioticoterapia na gestante.

Antibiótico(s)	Categoria de risco na gravidez (FDA)
Penicilinas naturais (G e V)	B
Penicilinas antiestafilocócicas (Nafcilina, Dicloxacilina e Oxacilina)	B
Aminopenicilinas (Ampicilina, Amoxicilina)	B
Piperacilina	B
Cefalosporinas de 1ª, 2ª, 3ª e 4ª	B
Carbapenéns	B: Meropeném, ertapeném, doripeném C: imipeném-cilastatina
Monobactâmicos (Aztreonam)	B
Glicopeptídeos (Vancomicina)	C

Antibiótico(s)	Categoria de risco na gravidez (FDA)
Lipopeptídeos (Daptomicina)	B
Polimixina E (Colistina)	C
Aminoglicosídeos	D
Macrolídeos	B: Azitromicina e Eritromicina C: Claritromicina
Lincosamidas (Clindamicina)	B
Cetolídeos (Telitromicina)	C
Tetraciclina e Glicilciclina	D
Cloranfenicol	C
Linezolida	C
Nitrofurantoína	B
Sulfametoxazol-Trimetoprim	C
Quinolonas	C
Metronidazol	B
Estreptograminas	B
Antimicobacterianos	B: Etambutol C: Isoniazida, Rifampicina e Pirazinamida

Fonte: Antibiotic basics for clinicians, 2013 (Adaptado).

### 33.3.22. SULFONAMIDAS E TRIMETOPRIM

Sulfadiazina, sulfametoxazol e sulfassalazina devem ser evitados no 3º trimestre. Essas drogas competem com a bilirrubina por proteínas carreadoras, podendo determinar hiperbilirrubinemia neonatal. Sulfametoxazol-Trimetoprim deve ser evitado no primeiro trimestre por exercer antagonismo ao ácido fólico, o que aumenta o risco de defeitos no fechamento do tubo neural.

### 33.3.23. TETRACICLINAS E GLICILCICLINAS

Tetraciclina e doxiciclina estão contraindicadas na gestação. Essas drogas podem causar alterações dentárias, inibição do crescimento da fíbula, prematuridade e óbito fetal. Além disso, há relatos de degeneração hepática gordurosa e pancreatite em grávidas que fizeram uso de altas doses de tetraciclina intravenosa. Tigeciclina, uma glicilciclina, aumenta o risco de baixo peso ao nascer e foi associada a atraso na ossificação.

### 33.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLOOM, S. L.; CASEY, B. M.; CUNNINGHAM, F. G. **Obstetrícia de Williams**. 24. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

BRADSHAW, K. D.; CUNNINGHAM, F. G.; HALVORSON, L. M. **Ginecologia de Williams**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFFE, S. J. **Drugs in pregnancy and lactation**. 6.ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2002.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

CAHILL, A. G.; RILEY, L. E.; TEMMING, L. A. Clinical management of medications in pregnancy and lactation. **American Journal of Obstetrics & Gynecology - AJOG**. New York: Elsevier, 06/2016.

CALEGARI, S. S. et al. Resultados de dois esquemas de tratamento da pielonefrite durante a gravidez e correlação com o desfecho da gestação. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 8, 08/2012.

CAVALLI, R. C.; BARALDI, C. O.; CUNHA, S. P. Placental drug transfer. **Rev Bras Ginecol Obstet**. São Paulo, v. 28, 2006.

DAVID, G. N. et al. **The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2017**. 47. ed. Dallas, TX: Antimicrobial Therapy, 2017.

EINARSON, A.; SHUHAIBER, S.; KOREN, G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. **Pediatric Drugs**, Auckland, v. 3, n. 11, 2001.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Disponível em: <<http://www.fda.gov>>. Acesso em: 02 Julho 2017.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KOREN, G. **Medication Safety during pregnancy and breastfeeding: A Clinicians Guide**. 4.ed., McGraw-Hill, 2006.

KULAY JUNIOR, L.; KULAY, M.N.C.; LAPA, A.J. **Medicamentos na gravidez e na lactação: guia prático**. 3.ed, São Paulo: Manole, 2009.

LEVIN, A.; DIAS, M.; LOBO, R. **Guia de utilização de anti-infecciosos**. 5.ed, São Paulo: Hospital das Clínicas FMUSP, 2011.

MENGUE, S. S. et al. Uso de medicamentos por gestantes em seis cidades brasileiras. **Rev. Saúde Pública**. São Paulo, v. 35, n. 5, 10/2001.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.



# 34 PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

Larissa de Alencar Araripe Gurgel, Brendow Mártin Freitas Gadelha,  
Lucas Eliel Beserra Moura, Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

M.F.A, masculino, 63 anos, empresário, natural e procedente de Fortaleza, procurou o Hospital de Messejana com queixa de dispnéia iniciada há 2 dias, desencadeada por episódios de tosse. Nega dispneia paroxística noturna e ortopneia. Estava previamente hígido, até que, há 6 dias, iniciou quadro de rinorreia com secreção a princípio hialina, evoluindo para amarelada e adinamia discreta. Há 4 dias, começou a apresentar um quadro de tosse produtiva com expectoração amarelada e 3 picos febris (37,9-38,3°C) os quais cederam ao uso de dipirona, apresentando piora importante da adinamia. Evoluiu com dispneia associada ao quadro de tosse, que o levou a procurar atendimento. Paciente diabético e hipertenso, em uso de metformina e Losartana, sem outras comorbidades. Nega internamentos prévios ou cirurgias. Refere tabagismo 22,5 maços-ano, nega etilismo e uso de drogas ilícitas. Não cria animais de estimação e não realizou viagens recentes. Ao exame físico, apresentava-se taquidispneico com FR 25irpm, FC 98bpm, PA 120x80mmHg, ausculta cardíaca sem alterações e ausculta pulmonar com crepitações em base direita.

## 34.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

Pneumonia é uma doença inflamatória aguda de causa infecciosa que acomete o trato respiratório inferior, podendo ser causadas por vírus, bactérias ou fungos. A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é, por definição, aquela que acontece fora do ambiente hospitalar, em pacientes que não estiveram hospitalizados nos últimos 90 dias, ou que se manifesta clinicamente nas primeiras 48 horas de internação. Pacientes institucionalizados em asilos ou casas de saúde, os que fizeram uso de antibioticoterapia intravenosa, que realizaram quimioterapia ou que recebem terapia em clínicas de diálise devem ser considerados como Pneumonia associada aos Serviços de Saúde (PASS).

O principal intuito, ao dividir as pneumonias entre comunitárias e associadas ao sistema de saúde, consiste na possível previsão de etiologia, baseado em estudos que evidenciaram a prevalência dos principais micro-organismos responsáveis, para a instituição de terapia empírica mais acurada.

## 34.2. ETIOPATOGENIA

Para a instalação do quadro infeccioso e inflamatório, é necessária a contaminação inicial com a chegada do micro-organismo ao trato respiratório inferior. A forma mais comum

consiste na aspiração das secreções da orofaringe, seguida pela inalação de gotículas contaminadas e, em casos mais raros, por via hematogênica ou por contiguidade, como em casos de infecção pleural ou mediastinal.

O trato respiratório conta com múltiplas barreiras, desde físicas, como a atividade mucociliar, o reflexo da tosse, a ramificação da árvore traqueobronquica, até biológicas, constituídas pela flora bacteriana local que impede a ligação dos patógenos, reduzindo o risco de pneumonia.

Ao vencer as barreiras do organismo, a entrada do micro-organismo resulta em instalação, proliferação e resposta de defesa do hospedeiro, levando à inflamação aguda local e início dos sintomas.

O agente etiológico mais frequente da PAC é o pneumococo, *Streptococcus pneumoniae* (30-45% dos casos) em todas as idades e todas as faixas de risco; contudo, outros devem ser lembrados: *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, vírus influenza A e B, adenovírus, vírus sinciais respiratórios, entre outros. Alguns fatores de risco, porém, predisõem à contaminação por agentes específicos (Quadro 1).

<b>Quadro 1.</b> Fatores epidemiológicos e principais agentes etiológicos relacionados.	
Fator epidemiológico	Possíveis agentes etiológicos
Alcoolismo	Anaeróbios, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> (resistente a penicilina), <i>Acinetobacter sp.</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
DPOC e tabagismo	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Legionella sp.</i>
Bronquiectasias	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. Aureus</i>
Demência, AVE, rebaixamento SNC	Anaeróbios, bactérias entéricas gram-negativas
Abcesso pulmonar	<i>S. aureus</i> resistente à meticilina, anaeróbios orais, fungos, <i>M. tuberculosis</i> , micobactérias atípicas
Exposição a morcegos ou aves	<i>Hisoplasma capsulatum</i>
Exposição a pássaros	<i>Chlamydia psittaci</i>
Exposição a coelhos	<i>Francisella tularensis</i>
Exposição a ovelhas, cabras e gatas parturientes	<i>Coxiella burnetii</i>

Fonte: Medicina Interna de Harrison. 18ª ed, 2013. e Emergências clínicas: abordagem prática, Martins, H. S., 10ª ed, 2015 (Adaptado).

### 34.3. EPIDEMIOLOGIA

De acordo com o DATA-SUS, no ano de 2007, ocorreram 733.209 internações hospitalares por pneumonia no Brasil, sendo considerada a principal causa de internação por doença. As taxas de incidência são maiores nos extremos de idade e no sexo masculino. Há um maior predomínio de casos entre os meses de março a julho. Apesar de uma diminuição da taxa de

internação hospitalar dos últimos anos, a mortalidade permanece elevada, sendo as doenças do aparelho respiratório a quinta causa de morte no Brasil, entre as quais a pneumonia é a segunda mais frequente. A taxa de mortalidade da PAC é de menos de 1% em casos tratados ambulatorialmente, subindo para 12% em pacientes que necessitam de internação hospitalar e podem chegar a até 40% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva.

#### **34.4. QUADRO CLÍNICO**

O quadro clínico pode ser variável, desde casos mais brandos com apenas discretos sintomas respiratórios e sistêmicos, a pacientes que, rapidamente, evoluem para insuficiência respiratória.

O quadro clínico clássico deve ser composto por sintomas sistêmicos, dos quais o principal é a febre, podendo apresentar também calafrios e sudorese, associado a sintomas respiratórios, principalmente, a tosse, que pode ser ou não produtiva, com expectoração mucoide, purulenta ou sanguinolenta. O paciente pode apresentar também desconforto torácico ventilatório dependente (em casos com acometimento pleural) e dispneia que, em casos mais graves, pode evoluir para insuficiência respiratória e óbito.

Em pacientes idosos, torna-se necessário um maior grau de suspeita, pois podem se manifestar unicamente com sintomas sistêmicos inespecíficos e quadros de confusão mental.

Os achados ao exame físico têm acurácia moderada, não servindo para descartar ou confirmar pneumonia e vão depender da extensão da consolidação e da presença, ou não, de derrame pleural parapneumônico, podendo apresentar crepitações no local da consolidação, bem como aumento do frêmito toracovocal (FTV) e macicez ou submacicez a percussão. Em casos com derrame pleural importante, podemos perceber uma diminuição do murmúrio vesicular no hemitórax acometido além de diminuição do FTV e macicez à percussão. Dependendo da gravidade, outros fatores como taquicardia e taquipneia podem ser evidenciados além do uso de musculatura acessória.

#### **34.5. DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico de pneumonia é realizado com um quadro clínico compatível (geralmente, febre mais sintomas do trato respiratório inferior), associado aos achados radiológicos.

##### **34.5.1. RADIOGRAFIA SIMPLES DE TÓRAX**

Devido à baixa sensibilidade (58%) e especificidade (67%) do exame físico, a radiografia simples de tórax torna-se necessária para o diagnóstico diferencial em pacientes com suspeita de pneumonia. Além do diagnóstico, os achados radiográficos são úteis para detectar complicações (abscessos, derrame pleural, entre outros) e servem como comparação no acompanhamento do tratamento. A opacidade com presença de broncogramas aéreos (sugerindo, consolidação) é o achado mais sugestivo de pneumonia, podendo ser avaliada, radiograficamente, a distribuição e o número de lobos pulmonares acometidos.

##### **34.5.2. OUTROS EXAMES DE IMAGEM**

A tomografia computadorizada de tórax é dificilmente necessária, sendo útil apenas em casos de achados sugestivos na história e na radiografia simples de tórax de pneumonia

obstrutiva por neoplasia ou por opacidades sugestivas de doença intersticial, sendo útil para investigar os diagnósticos diferenciais.

### 34.5.3. OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES

O quadro 2 apresenta outros exames que podem ser necessários para os pacientes > 50 anos, com comorbidades.

Quadro 2. Exames complementares em pacientes idosos com comorbidades.
Hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio e glicemia
Gasometria arterial: no caso de sat O <sub>2</sub> < 90%, insuf. respiratória ou suspeita de hipercapnia
Sorologia para HIV: em pacientes com fatores de risco ou achados radiológicos sugestivos
Hemocultura: em pacientes com suspeita de sepse ou disseminação hematogênica
Pesquisa de BAAR no escarro: pacientes com hemoptoicos, perda de peso, tosse crônica e história de contato com pacientes com tuberculose, presidiários.
Toracocentese diagnóstica em casos de derrame pleural puncionável (> 10mm em decúbito lateral).
Proteína C reativa e Pró-calcitonina – marcadores inflamatórios, pró-calcitonina pode ser útil para descartar pneumonia; valores inferiores a 0,1 µg/L descartam a necessidade de antibioticoterapia.
Diagnóstico etiológico com broncoscopia com lavado broncoalveolar é útil em pacientes que não respondem à terapia empírica inicial.

Fonte: Emergências clínicas: abordagem prática, Martins, H. S., 10ª ed, 2015 (Adaptado).

## 34.6. MANEJO

### 34.6.1. CURB-65

O CURB-65 consiste num escore do grau de gravidade da pneumonia que emprega 5 variáveis (Quadro 3), é o mais usado entre os escores devido à sua praticidade, e serve como parâmetro para definir a necessidade de internação hospitalar do paciente.

Quadro 3. CURB-65.	
C	Confusão
U	Ureia > 20mg/dL
R	Frequência Respiratória > 30 irpm
B	Pressão arterial Sistólica (Blood pressure) < 90mmHg
65	Idade > 65 anos

Fonte: Emergências clínicas: abordagem prática, Martins, H. S., 10ª ed, 2015 (Adaptado).

Atribui-se 1 ponto para cada variável presente. Pacientes com 0 ou 1 ponto apresentam risco de mortalidade baixa (1,5%) e são candidatos a tratamento ambulatorial, com 2 pontos, a mortalidade é intermediária (9,2%), devendo considerar-se o tratamento hospitalar. Em pacientes com 3 ou + pontos, é definido o tratamento hospitalar como pneumonia grave, devido à alta mortalidade (31%), desses casos, os que apresentam 4 ou 5 pontos devem ser avaliados para internamento em unidade de terapia intensiva.

Podem-se notar algumas falhas ao considerar apenas as variáveis do CURB-65 como definidoras do local de tratamento e da antibioticoterapia, devendo ser sempre avaliada a

presença de comorbidades, o grau de oxigenação, os fatores sociais, cognitivos e econômicos para garantir um tratamento efetivo e retorno precoce para a reavaliação, além de detectar casos que podem ter uma piora importante e necessitar de internamento em curto prazo.

### 34.6.2. ANTIBIOTICOTERAPIA

Para a maioria dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, não é possível chegar a um diagnóstico etiológico, sendo necessária a instituição de um tratamento empírico efetivo. A terapia instituída deve ser capaz de cobrir os micro-organismos mais prevalentes, e em casos mais graves, deve-se realizar uma cobertura mais ampla. Nos casos em que o agente etiológico é identificado, deve-se modificar a antibioticoterapia dirigida para o agente isolado, visando diminuir os efeitos adversos, os custos e a indução de resistência.

A instituição da antibioticoterapia deve ser o mais precoce possível; estudos demonstraram que o início em até 4 horas da chegada ao serviço de emergência reduziu o risco de mortalidade intra-hospitalar em 30 dias.

Para pacientes ambulatoriais, de baixo risco, previamente hígidos e sem fatores de risco para agentes etiológicos específicos, a monoterapia com macrolídeos ou betalactâmicos deve ser instituída. Em casos com uso de antibióticos nos últimos três meses, ou comorbidades, considerar o tratamento com quinolona ou associação de um macrolídeo com beta lactâmico. Nesses casos, a cobertura sempre deve ser feita para os pneumococos e os considerados patógenos atípicos.

Em pacientes que necessitam de tratamento hospitalar, a terapia inicial deve ser feita com associação de macrolídeo com cefalosporina, podendo considerar, também, o uso isolado da quinolona.

Para PAC grave, deve-se avaliar sempre o risco de pseudomonas, pacientes com doenças estruturais como bronquiectasias, fibrose cística, uso de antibióticos de amplo espectro; recentemente, o uso de corticoide ou internação nos últimos 30 dias, sendo instituída a terapia antipseudomonas associada à quinolona. Ainda não existe um consenso bem definido para a terapêutica de escolha nesses casos; algumas opções encontram-se no Quadro 4.

<b>Quadro 4. Antibióticos para pacientes com fatores de risco para pseudomonas.</b>
Cefepima + ciprofloxacina
Imipeném ou meropeném + ciprofloxacina
Piperacilina- tazobactam + ciprofloxacina
Ceftazidima (alguns casos apresentam sensibilidade) + ciprofloxacina

Fonte: Emergências clínicas: abordagem prática, Martins, H. S., 10ª ed, 2015 (Adaptado).

Em pacientes com PAC grave, o pneumococo permanece na etiologia mais frequente (20-60%), seguido pelos germes atípicos (podem chegar a 20%), apresentando incidência aumentada de gram-negativos (até 15%), necessitando, portanto de terapia mais ampla e avaliação da resposta terapêutica para realizar o escalonamento antibiótico.

Nos casos de risco para pneumonia aspirativa (Tabela 1), nem sempre é necessária cobertura antibiótica para anaeróbios, tendo em vista a possibilidade de pneumonite

química, na maioria dos

casos, devido à aspiração de conteúdo gástrico com apenas resposta inflamatória local, sem proliferação de germes anaeróbios, devendo sempre realizar a avaliação em 24-48 horas e em casos de piora, ou não melhora, considerar o tratamento com antibioticoterapia para aeróbios. A terapia com cobertura anaeróbica só tem indicação formal em casos de pacientes com dentes em mau estado de conservação, escarro pútrido, evidência de pneumonia necrotizante, imagem sugestiva de abscesso pulmonar na radiografia ou história de aspiração em alcoolistas, sendo a clindamicina a primeira opção para associar, seguida pelo metronidazol.

**Tabela 1. Fatores de risco para a pneumonia aspirativa**

Sequela de AVC ou doenças neurológicas
Alcoolismo
Rebaixamento do nível de consciência
Dentes em mau estado de conservação

Fonte: Emergências clínicas: abordagem prática, Martins, H. S., 10ª ed, 2015 (Adaptado).

**Quadro 5. Tratamento da PAC.**

Local do tratamento / riscos	Antibioticoterapia
Ambulatorial / sem fatores de risco	monoterapia com macrolídeo (Eritromicina ou claritromicina) ou betalactâmico (ex. amoxicilina)
Ambulatorial / com comorbidades ou uso de antibióticos nos últimos 3 meses	monoterapia com quinolona (levofloxacino ou moxifloxacino) ou associação de macrolídeo com betalactâmico (Ex.: ceftriaxona)
Hospitalar / não grave / sem comorbidades	Associação de macrolídeo com betalactâmico
Hospitalar / grave / sem fatores de risco para pseudomonas	Associação de quinolona ou macrolídeo com betalactâmico
Hospitalar / com fator de risco para pseudomonas	Betalactâmico antipseudomonas (Tabela 33-04) + quinolona
Hospitalar / com fatores de risco para pneumonias aspirativas	Considerar a possibilidade de pneumonite química, sem necessidade de cobertura anaeróbia com reavaliação em 24-48 horas, em caso de piora, ou não melhora, ou em pacientes com dentes em mau estado de conservação, escarro pútrido, evidência de pneumonia necrotizante, imagem sugestiva de abscesso pulmonar na radiografia ou história de aspiração em alcoolistas, associar clindamicina.

Fonte: Emergências clínicas: abordagem prática, Martins, H. S., 10ª ed, 2015 (Adaptado).

Após o início da antibioticoterapia, é esperada uma melhora clínica progressiva de 24-72 horas; em caso de não melhora, ou piora do quadro clínico, considerar a possibilidade de resistência aos antibióticos, de uma etiologia não bacteriana (vírus, fungos, micobacté-

rias, pneumocistose etc), possível complicação da pneumonia (empiema, endocardite, pericardite, abscesso hepático, meningite etc). Em outros casos, torna-se necessário reavaliar o diagnóstico de pneumonia e, se persistir como a principal hipótese, considerar, também, uma possível descompensação de uma doença de base.

### **34.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ALMEIDA, J. R.; FILHO, O. F. F. Pneumonias adquiridas na comunidade em pacientes idosos: aderência ao Consenso Brasileiro de Pneumonias. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Brasília, 2004.

AUSIELLO, D.; GOLDMAN, L. **Cecil: tratado de medicina interna** 22 ed. Rio de Janeiro; Elsevier, 2005.

FAREIN, S.M. et al. **Guia de Pneumologia**. 2ª edição. São Paulo. Manole Ltda, 2014.

FAUCI, A. S. (Org.) et al. **Medicina Interna de Harrison**.18. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, Artmed, 2013.

HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L.L.; **Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman**. 2ª edição. São Paulo . AMGH Editora Ltda., 2015.

MANDELL, L. A.; NIEDERMAN, M. S. The Canadian community- acquired pneumonia consensus group. Antimicrobial treatment of community acquired pneumonia in adults: a conference report. **Journal Infectious Diseases**, 1993.

MARTINS, H.S. et al. **Emergências clínicas: abordagem prática**. 10 edição. Manole, São Paulo, 2015.

ROCHA, R. T. Et al. Pneumonia adquirida na comunidade em pacientes tratados ambulatorialmente: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos das pneumonias atípicas e não atípicas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Brasília, 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISOLOGIA. Diretrizes para Pneumonias Adquiridas na Comunidade (PAC) em Adultos Imunocompetentes. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Brasília, 2009.

# 35 PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Luciana Viana Crisóstomo, Yandra Tainá Cruz de Melo,  
Raquel Sampaio Serrano, Olga Vale Oliveira Machado

## 35.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

Pneumonia nosocomial é aquela relacionada a procedimentos médicos e possui complexo diagnóstico. A pneumonia adquirida no hospital (PAH) ocorre depois de decorridas 48 horas da hospitalização do paciente, e é normalmente manejada no próprio local de internação, como a enfermaria, por exemplo, não guardando relação com procedimentos de intubação orotraqueal e ventilação mecânica, diferentemente da pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), que se manifesta de 48 a 72 horas após a intubação e a administração de ventilação mecânica. Tanto a PAH como a PAV são divididas em precoce e tardia. A PAH precoce é a que ocorre até o quarto dia de internação, e a PAH tardia é que ocorre a partir do quinto dia. De forma semelhante, a PAV é a que ocorre até o quarto dia de intubação, e a PAV tardia é a que ocorre a partir do quinto dia. Geralmente, não existe diferença de microbiota entre pneumonia precoce e tardia, razão pela qual a conduta irá ser semelhante para ambas. A traqueobronquite hospitalar é outra entidade de pneumonia nosocomial que consiste em sinais de pneumonia, descartando-se outras causas, sem os achados radiológicos de opacidades novas ou progressivas. Como os resultados de culturas não permitem seu diagnóstico, não se deve atrasar o início do tratamento ou mudar a conduta terapêutica.

## 35.2. FATORES DE RISCO

### Quadro 1. FATORES DE RISCO PARA PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES

<b>VAP</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Uso prévio de antibiótico intravenoso nos últimos 90d</li><li>• Choque séptico no momento da VAP</li><li>• SDRA anterior à VAP</li><li>• Cinco ou mais dias de internação antes da ocorrência de VAP</li><li>• Terapia de substituição renal aguda antes do início da VAP</li></ul>
<b>PN</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Uso prévio de antibiótico intravenoso nos últimos 90 dias.</li></ul>
<b>MRSA VAP/PN</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Uso prévio de antibiótico intravenoso nos últimos 90 dias.</li></ul>
<b>Pseudomonas VAP/PN</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Uso prévio de antibiótico intravenoso nos últimos 90 dias.</li></ul>

Fonte: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.

Obs.: A fase imunossupressora prolongada após a resposta hiperinflamatória na sepse diminui a capacidade do hospedeiro de limpar os agentes patogênicos multirresistentes que são selecionados após a administração precoce de antibióticos.



### 35.3. ETIOPATOGENIA

Essa infecção decorre de falha na imunidade do hospedeiro, exposição a determinados tipos de patógenos virulentos ou grande quantidade de inóculo de substância nociva. A infecção pode ocorrer por meio da aspiração de conteúdo da orofaringe, inoculação direta de patógenos, inalação de aerossóis e metástases implantadas no pulmão. A aspiração da microbiota residente na orofaringe tem como fatores desencadeantes o rebaixamento do sensório (AVE, convulsões, intoxicação, anestesia, sono fisiológico, além de outros), reflexo da tosse insuficiente, prejuízo de deglutição, trânsito gástrico lento ou reduzido e uso de ventilação mecânica, na qual há acúmulo de secreção na região do *cuff*, predispondo à colonização do trato respiratório superior por bactérias. A inoculação direta pode ser por meio de dispositivos de assistência respiratória, como intubação, traqueostomia, nebulizadores e aspiradores de secreção. Esses instrumentos podem ser contaminados por secreções do próprio paciente, água, medicamentos e manipulação dos profissionais de saúde, podendo causar inclusive contaminação cruzada de pacientes. A sonda nasogástrica predispõe a refluxo gastroenteral, migração bacteriana por meio da sonda e estase de secreções, o que pode levar à pneumonia. A broncoaspiração de conteúdo gastrointestinal colonizado pode levar à pneumonite química. Em estações secas, a inalação de ar sem vapor de água promove o ressecamento das vias aéreas, também predispondo à infecção. Aerossóis < 5 µm podem penetrar as vias aéreas até os bronquíolos terminais e os alvéolos.

Além do sistema imunológico, as barreiras anatômicas, mecânicas e funcionais impedem a infecção pelo patógeno em indivíduos saudáveis. O espirro e a tosse, juntamente com os cílios e o muco das estruturas respiratórias são responsáveis por expelir os patógenos para o ambiente ou transportá-los até a nasofaringe para serem deglutidos ou expectorados. Os micro-organismos que superam esses mecanismos de defesa e chegam aos bronquíolos ou alvéolos são fagocitados pelos macrófagos alveolares que apresentam os antígenos processados aos linfócitos e liberam citocinas que regulam a resposta imune dos linfócitos T e B. O exsudato inflamatório é responsável pelos sinais de consolidação pulmonar, como submaticez à percussão e sintomas como febre e mal-estar.

### 35.4. QUADRO CLÍNICO

O diagnóstico de pneumonia nosocomial é complexo devido à grande quantidade de diagnósticos diferenciais e afecções concomitantes em pacientes hospitalizados. Muitos dos diagnósticos diferenciais que simulam pneumonia nosocomial, como infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo pulmonar, insuficiência cardíaca, neoplasias, doença pulmonar obstrutiva crônica, atelectasia, síndrome da angústia respiratória aguda, edema pulmonar, dano alveolar difuso, hemorragia alveolar, pneumopatia preexistente e toxicidade associada a oxigênio ou a drogas, estão presentes em pacientes hospitalizados, dificultando o diagnóstico. Por isso, habitualmente a presença de infiltrados pulmonares recentes ou progressivos, secreções traqueobrônquicas purulentas, tosse, febre e leucocitose são pouco específicos no caso de pneumonia nosocomial documentada por métodos diagnósticos mais específicos; no entanto, esses achados ainda são empregados por alguns hospitais. Algumas vezes não estão associados a processos infecciosos e podem não estar presentes, como em situações de imunossupressão, razão pela qual as pneumonias por agentes atípicos e as que ocorrem em imunossuprimidos apresentam critérios diferentes. Os critérios diagnósti-

cos dos Centers for Disease Control (CDC) para pneumonia nosocomial e pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) envolvem clínica, radiologia, microbiologia, imunologia e histopatologia. Segundo o National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS), os critérios radiográficos para “pneumonia clinicamente definida”, denominada “PNU1” abrangem duas radiografias seriadas com, no mínimo, um dos seguinte elementos: novo infiltrado pulmonar persistente ou progressivo, consolidação, cavitação ou pneumatocele (no caso de crianças menores de 1 ano). Os critérios clínicos e laboratoriais devem preencher um dos seguintes: febre > 38°C sem outra causa definida, leucopenia com leucócitos < 4.000/mm<sup>3</sup> ou leucocitose com leucócitos > 12.000/mm<sup>3</sup> e alteração do nível de consciência sem outra causa definida (no caso de indivíduos maiores de 70 anos) juntamente com mais dois dos seguintes critérios: surgimento de escarro purulento ou alteração de seu aspecto, ou aumento de secreção pulmonar, ou aumento de necessidade de aspiração; surgimento ou piora da tosse, ou dispneia, ou taquipneia; crepitações ou ausculta respiratória brônquica; piora da troca gasosa; aumento da necessidade de O<sub>2</sub> de ventilação. Já as pneumonias bacterianas, denominadas “PNU2” devem preencher os critérios anteriores acrescidos de, no mínimo, um dos seguintes: hemocultura positiva não relacionada a outro foco; cultura positiva do líquido pleural; cultura quantitativa positiva de amostras do trato respiratório baixo com risco mínimo de contaminação; ≥ 5% das células obtidas por lavado broncoalveolar com bactérias intracelulares ao exame microscópico direto; exame histopatológico evidenciando, pelo menos, uma característica de pneumonia (abscesso ou foco de consolidação com grande acúmulo de leucócitos PMN em bronquíolos e alvéolos; cultura quantitativa positiva do parênquima pulmonar; evidência de fungos no parênquima pulmonar por hifas ou pseudo-hifas).

**Quadro 2.** ECIP: Escore clínico de infecção pulmonar.

Variáveis	Pontos
<b>Temperatura ( em °C)</b>	
≥ 36,5 e ≤ 38,4	0
≥ 38,5 e ≤ 38,9	1
≥ 39,0 ou ≤ 36,0	2
<b>Leucometria (por mm<sup>3</sup>)</b>	
≥ 4.000 e ≤ 11.000	0
< 4.000 ou > 11.000	1
< 4.000 ou > 11.000 e bastões ≥ 500	2
<b>Secreção traqueal ( 0–4+, cada aspiração, total/dia)</b>	
< 14+	0
≥ 14+	1
≥ 14+ e secreção purulenta	2
<b>Índice de oxigenação: PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> , mmHg</b>	
> 240 ou SARA	0
≤ 240 e ausência de SARA	2

<b>Radiografia do tórax</b>	
sem infiltrado	0
infiltrado difuso	1
infiltrado localizado	2
<b>Cultura semiquantitativa do aspirado traqueal (0 – 1 – 2 ou 3+)</b>	
Cultura de bactéria patogênica ≤ 1+ ou sem crescimento	0
Cultura de bactéria patogênica > 1+	1
Cultura de bactéria patogênica > 1+ e a mesma bactéria identificada ao gram > 1+	2

FONTE: Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica – 2007.

Os critérios para PAV incluem infiltrado pulmonar novo ou progressivo e persistente por mais de 48 horas acrescido de, no mínimo dois dos seguintes: temperatura > 38,5°C ou < 35°C; leucocitose com leucócitos > 10.000/mm<sup>3</sup> ou leucopenia com leucócitos < 5.000/mm<sup>3</sup>; secreção traqueal purulenta; ou isolamento de bactéria patogênica do aspirado endotraqueal.

Para facilitar o diagnóstico e tornar a abordagem terapêutica mais eficaz e menos prejudicial, foi criado o Escore Clínico de Infecção Pulmonar (ECIP), que varia de 10 a 12 pontos. Quando a pontuação supera 6 pontos, há grande probabilidade de infecção pulmonar (ver tabela 2).

### 35.5. DIAGNÓSTICO

Os exames de cultivo de secreções do trato respiratório comumente isolam bactérias que não estão relacionadas com o processo infeccioso, pois as secreções que vêm do pulmão também passam pelo aparelho respiratório superior, que está colonizado. Por isso, a presença de patógenos nas secreções sem associação com o quadro clínico não deve sugerir pneumonia e nenhum exame até o momento é classificado como “padrão-ouro”. Os exames microbiológicos são obtidos por meio de teste de escarro, aspirado endotraqueal, broncofibroscopia com escovado brônquico por meio de cateter protegido, lavado broncoalveolar por meio de, ou não, de broncofibroscopia, biópsia transbrônquica, aspiração transtorácica por agulha e biópsia pulmonar a céu aberto. O aspirado traqueal possui boa sensibilidade, porém baixa especificidade comparado a culturas de material de biópsia a céu aberto ou escovado protegido. Para determinar a infecção pulmonar, deve haver no mínimo 10<sup>3</sup> UFC/mL no material de aspirado protegido, 10<sup>4</sup> UFC/ml para BAL e 10<sup>5</sup> ou 10<sup>6</sup> UFC/ml para o aspirado traqueal. Evidentemente, material de estruturas respiratórias mais distais apresentam maior especificidade. O lavado broncoalveolar e o escovado protegido apresentam maior especificidade, porém menor sensibilidade quando comparados ao aspirado endotraqueal; portanto, seus resultados não devem retardar o início do tratamento. O escarro possui alta sensibilidade porém baixa especificidade pelo alto grau de contaminação.

Os exames radiológicos, apesar de colaborarem para a suspeita diagnóstica, possuem baixa especificidade devido ao fato de que os achados podem corresponder a outros acometimentos respiratórios, como derrame pleural, edema pulmonar, infarto pulmonar, hemorragia alveolar, atelectasias, síndrome do desconforto respiratório agudo, tumores e outras

causas. Outra desvantagem é a dificuldade de mobilização dos pacientes internados para realizar o exame. A tomografia computadorizada do tórax identifica, com mais eficiência, opacidades pulmonares, especialmente na SARA. A ultrassonografia de tórax é um exame não invasivo e facilmente transportado que pode identificar consolidações pulmonares. O exame também é útil na identificação, na localização, e auxilia guiando a punção de derrames pleurais.

Exames de glicemia, dosagem de eletrólitos, gasometria marcadores de função hepática e renal avaliam se há presença de disfunção ou falência orgânica e possuem valor prognóstico. Devem ser realizados periodicamente para orientar o manejo dos paciente e prevenir complicações. Em pacientes com grande derrame pleural, está indicada a realização de toracocentese para estudo do material. Esse exame é importante na avaliação de empiema e do conteúdo hemorrágico. Em paciente com ventilação mecânica, é ideal guiar a toracocentese pela ecocardiografia pelo risco maior de pneumotórax durante o procedimento.

As hemoculturas são úteis para identificar bacteremia, que pode, ou não, ter foco pulmonar. Elas possuem valor prognóstico, pois demonstram risco de complicações. Devem ser realizadas duas coletas de pelo menos 10 mL cada uma, com intervalo de 30 minutos entre as coletas, em sítios distintos e antes da administração de antibióticos, de preferência no pico da febre. A coleta não deve retardar o início da antibioticoterapia. A identificação do mesmo agente em hemoculturas e no lavado broncoalveolar ou no líquido pleural confirma a etiologia.

Os marcadores biológicos têm sido estudados como complemento aos métodos diagnósticos disponíveis na prática clínica, devido à baixa especificidade destes. O receptor solúvel de ativação expresso em células mieloides (sTREM-1, receptor solúvel de ativação expresso em células mieloides) é uma imunoglobulina com elevada expressão em fagócitos quando há presença de micro-organismos. Órgãos que contêm essas células apresentam elevação de sTREM-1. A procalcitonina (PCT), também se apresenta elevada quando há infecção bacteriana, sobretudo naqueles pacientes com PAV. A proteína C reativa (PCR) indica resposta inflamatória e contribui para a avaliação prognóstica.

## **35.6. TRATAMENTO**

Sabendo que o atraso terapêutico está associado a um pior prognóstico, não sendo incomum a presença de patógenos multirresistentes, opta-se por tratar a maioria dos pacientes agressivamente com fármacos de amplo espectro. Porém deve haver um esforço para reduzir resistência antibiótica a nível de indivíduo e de unidade, além de evitar exposição desnecessária do paciente a esses fármacos.

Na prática, tudo isso implica prescrever precocemente uma ampla cobertura na suspeita de pneumonia, pesquisa microbiológica ativa e antibiograma, objetivando ao descaloamento. Concomitante a isso, deve-se reavaliar continuamente a probabilidade de pneumonia, com vista a suspender os fármacos se a evolução clínica não for consistente com a suspeita inicial.

### **Terapia empírica**

A seleção de um regime antibiótico empírico para VAP clinicamente suspeita é difícil porque os clínicos devem equilibrar os potenciais benefícios de iniciar antibióticos preco-

cimento, (por exemplo, diminuição da mortalidade) com os danos de cobertura supérflua (por exemplo, efeitos adversos de drogas, infecção por *C. difficile* e aumento da resistência a antimicrobianos).

Para otimizar a terapêutica, o ideal é que cada hospital, regularmente, gerencie e divulgue um antibiograma local, e, se possível, um específico para sua população de terapia intensiva. A partir disso, a equipe médica direciona a terapia.

### **PAV e PN**

Em pacientes com suspeita de VAP, inclui-se cobertura para *S. aureus*, *P. aeruginosa* e outros bacilos gram-negativos em todos os regimes empíricos.

#### ***S. aureus***

Adiciona-se um agente que cobre MRSA se o paciente apresentar pelo menos um fator de risco para a resistência antimicrobiana (vide tabela 2) ou a unidade em que foi admitido tem >10-20% dos isolados de *S. aureus* resistentes à meticilina ou em unidades cuja prevalência de MRSA é desconhecida. Utiliza-se vancomicina ou linezolida para cobertura empírica de MRSA, sendo a escolha orientada por fatores específicos do paciente, como contagem de células sanguíneas, prescrições concomitantes para inibidores da recaptação de serotonina, função renal e custo. Caso nenhuma das condições seja atendida, a escolha contra MSSA é piperacilina-tazobactam, cefepima, levofloxacina, imipeném ou meropeném.

#### ***P. aeruginosa***

A cobertura antipseudomonas pode ser dupla (com antibióticos de diferentes classes) ou única, dependendo da situação clínica do paciente. Opta-se por terapia dupla se o paciente apresenta, semelhante aos critérios para MRSA, pelos menos um fator de risco para resistência antimicrobiana, como estar internado em uma unidade em que >10% dos isolados gram-negativos são resistentes para um agente que está sendo considerado para a monoterapia ou se a unidade não dispõe de taxas locais de suscetibilidade antimicrobiana. A monoterapia, então, é escolhida quando nenhuma dessas condições é preenchidas. A opção de antibioticoterapia para a terapia definitiva (não empírica) deve ser baseada nos resultados do teste de suscetibilidade antimicrobiana.

#### ***Bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases de espectro estendido***

A escolha de um antibiótico para terapia definitiva deve basear-se nos resultados do teste de suscetibilidade antimicrobiana e nos fatores específicos do paciente.

#### ***Espécies de Acinetobacter***

Usa-se carbapeném ou ampicilina/sulbactam se o isolado for suscetível a esses agentes. Se são sensíveis apenas às polimixinas, utiliza-se a polimixina intravenosa (colistina ou polimixina B) associada à colistina inalante adjuvante.

A seguir, quadros com recomendações específicas de antibióticos para PN e PAV.

**Quadro 3.** Opções sugeridas de tratamento empírico para pneumonia associada à ventilação clinicamente suspeita

A. Antibióticos gram-positivos com atividade Contra MRSA	B. Antibióticos gram-negativos com atividade antipseudomonal: Agentes de $\beta$ -Lactâmicos	C. Antibióticos gram-negativos com atividade antipseudomonal: agentes não $\beta$ -Lactam
Glicopeptídeos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomicina 15 mg/kg IV (8–12h) (considerar dose de 25–30 mg/kg <math>\times</math> 1 se doença grave)</li> </ul>	Penicilina anti-pseudomonas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piperacillina-tazobactam 4,5 g IV q6h</li> </ul>	Fluoroquinolonas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciprofloxacino 400 mg IV q8h</li> <li>• Levofloxacino 750 mg IV q24h</li> </ul>
OU	OU	OU
Oxazolidinonas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linezolida 600 mg IV q12h</li> </ul>	Cefalosporinas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefepima 2 g IV q8h</li> <li>• Ceftazidima 2 g IV q8h</li> </ul>	Aminoglicosídeos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amicacina 15–20 mg/kg IV q24h</li> <li>• Gentamicina 5–7 mg/kg IV q24h</li> <li>• Tobramicina 5–7 mg/kg IV q24h</li> </ul>
	OU	OU
	Carbapenêmicos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imipeném 500 mg IV q6hd</li> <li>• Meropeném 1 g IV q8h</li> </ul>	Polimixinas <p>Colistina 5 mg/kg IV <math>\times</math>1 seguido por 2.5 mg<math>\times</math> (1.5 <math>\times</math> CrCl + 30) IV q12h (dose de manutenção)</p> <p>Polimixina B 2,5–3,0 mg/kg/d dividida em 2 doses IV diárias</p>
	OU	
	Monobactâmico <p>Aztreonam 2 g IV q8h</p>	

Fonte: *Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.*

Escolha uma opção gram-positiva da coluna A, uma opção gram-negativa da coluna B e uma opção gram-negativa da coluna C.

As doses iniciais sugeridas nesta tabela podem precisar ser modificadas para pacientes com disfunção hepática ou renal.

Pode ser necessário diminuir a dose em pacientes com peso <70 kg para prevenir convulsões.

**CrCl: Clearance de creatinina****Quadro 4 -** Terapia empírica inicial recomendada para a pneumonia nosocomial (Pneumonia não associada ao ventilador)

Baixo risco de mortalidade e sem fatores que aumentem a probabilidade de MRSA	Baixo risco de mortalidade, mas com fatores que aumentam a probabilidade de MRSA	Alto risco de mortalidade ou anti-bióticos intravenosos no período anterior de 90 dias
<b>Um dos seguintes:</b>	<b>Um dos seguintes:</b>	<b>Dois dos seguintes, evite 2 β-lactâmicos:</b>
Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV q6h	Piperacilina-tazobactam 4.5 g IV q6h	Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV q6h
OU	OU	OU
Cefepima 2 g IV q8h	Cefepima ou ceftazidima 2 g IV q8h	Cefepima ou ceftazidima 2 g IV q8h
OU	OU	OU
Levofloxacino 750 mg IV diário	Levofloxacino 750 mg IV diário Ciprofloxacino 400 mg IV q8h	Levofloxacino 750 mg IV diário Ciprofloxacino 400 mg IV q8h
OU	OU	OU
Imipeném 500 mg IV q6h Meropeném 1 g IV q8h	Imipeném 500 mg IV q6h Meropeném 1 g IV q8h	Imipeném 500 mg IV q6h Meropeném 1 g IV q8h
	OU	OU
	Aztreonam 2 g IV q8h	Aztreonam 2 g IV q8h
		OU
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amicacina 15–20 mg/kg IV x1</li> <li>• Gentamicina 5–7 mg/kg IV x1</li> <li>• Tobramicina 5–7 mg/kg IV x1</li> </ul>
	MAIS	MAIS
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomicina 15 mg/kg IV q8-12h com objetivo de atingir 15-20 mg/mL de nível mínimo (considere uma dose de carga de 25-30 mg/kg × 1 para doença grave)</li> <li>• Linezolida 600 mg IV q12h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomicina 15 mg/kg IV q8-12h com objetivo de atingir 15-20 mg/mL de nível mínimo (considere uma dose de carga de 25-30 mg/kg × 1 para doença grave)</li> <li>• Linezolida 600 mg IV q12h</li> </ul>
Se a cobertura MRSA não for utilizada, inclua cobertura para MSSA. As opções incluem: piperacilina-tazobactam, cefepime, levofloxacina, imipeném, meropeném. A oxacilina, a nafcilina e a cefazolina são preferidas para o tratamento da MSSA comprovada, mas normalmente não seriam usadas em um regime empírico para HAP.		

Fonte: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.

Se o paciente tiver uma alergia grave à penicilina, o aztreonam será usado em vez de qualquer antibiótico  $\beta$ -lactâmico. Os fatores de risco para a mortalidade incluem a necessidade de suporte ventilatório devido à pneumonia e ao choque séptico. Se a cobertura MRSA for omitida, o regime antibiótico deve incluir cobertura para MSSA. Se o paciente apresentar fatores que aumentem a probabilidade de infecção gram-negativa, recomendam-se dois agentes com ação anti-pseudomonas.

### Tempo de terapia

Para pacientes tanto com PH como com PAV, um curso de 7 dias de terapia antimicrobiana é o recomendado. Todavia, existem situações nas quais pode ser indicada uma duração mais curta ou mais longa, dependendo dos parâmetros clínicos, radiológicos e laboratoriais.

## 35.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BOUZA, E. et al. Ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors and outcome in a large general hospital. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 80, n. 2, p. 150-155, Feb. 2012. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S01956701111004488>. Acesso em: 23 ago. 2017.

CAPELLIER, G. et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. **Plos One**, San Francisco, v. 7, n. 8, p. e41290, Aug. 2012. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file>. Acesso em: 17 ago. 2017.

CHASTRE, J. et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. **Jama**, Chicago, v. 290, n. 19, p. 2588-2598, Nov. 2003. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/197644>. Acesso em: 12 ago. 2017.

GARONZIK, S. M. et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 55, n. 7, p. 3284-3294, July 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>. Acesso em: 19 ago. 2017.

GOLAN, D. E.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. J. (ed.). **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

HALLAL, A. *et al.* Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. **Surgical Infections**, Larchmonte, v. 8, n. 1, p. 73-82, Feb. 2007. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/sur.2006.051>. Acesso em: 18 ago. 2017.

HASSEN, M. F. *et al.* Durée de l'antibiothérapie lors du traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique: comparaison entre sept jours et dix jours. Étude pilote. **Annales Françaises D'Anesthésie et de Réanimation**, Paris, v. 28, n. 1, p. 16-23, janv. 2009. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S0750765808005881/1-s2.0-S0750765808005881-main.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2017.



HAUSE, A. R. **Antibiotic basics for clinicians: the abcs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

HYLLIENMARK, P. et al. Pathogens in the lower respiratory tract of intensive care unit patients: impact of duration of hospital care and mechanical ventilation. **Scandinavian Journal Of Infectious Diseases**, Estocolmo, v. 44, n. 6, p. 444-452. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365548.2011.645504>. Acesso em: 10 jul. 2017.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KOHNO, S. et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 60, n. 6, p. 1361-1369, Oct. 2007. Disponível em: <https://watermark.silverchair.com/dkm369.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2017.

LEROY, O. et al. Hospital-acquired pneumonia in critically ill patients: factors associated with episodes due to imipenem-resistant organisms. **Infection**, Munich, v. 33, n. 3, p. 129-135, June 2005. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf>. Acesso em: 21 ago. 2017.

LEROY, O. et al. Hospital-acquired pneumonia: microbiological data and potential adequacy of antimicrobial regimens. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 20, n. 2, p. 432-439, Aug. 2002. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/20/2/432.full.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2017.

MOREIRA, M. R. et al. Risk factors and evolution of Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus* sensitive or resistant to oxacillin in patients at the intensive care unit of a Brazilian University Hospital. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 12, n. 6, p. 499-503, dez. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/bjid/v12n6/v12n6a11.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2017.

SADER, H. S.; RHOMBERG, P. R.; JONES, R. N. In vitro activity of  $\beta$ -lactam antimicrobial agents in combination with aztreonam tested against metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Chemotherapy**, Firenzi, v. 17, n. 6, p. 622-627, Dec. 2005. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/joc.2005.17.6.622>. Acesso em: 19 ago. 2017.

SOPENA, N.; SABRIÀ, M. NEUONOS 2000 STUDY GROUP. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU Patients. **Chest**, Chicago, v. 127, n. 1, p. 213-219, Jan. 2005. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S0012369215323953/1-s2.0-S0012369215323953-main.pdf>. Acesso em: 14 ago. 2017.

STEVENS, D. L. et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 34, n. 11, p. 1481-1490, June 2002. Disponível em: [https://watermark.silverchair.com/34-11-1481.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAAj0wggI5Bgk.>](https://watermark.silverchair.com/34-11-1481.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAj0wggI5Bgk.>) Acesso em: 16 jul. 2017.

TARANTINO, A. B. **Doenças pulmonares**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

WALKEY, A. J.; O'DONNELL, M. R.; WIENER, R. S. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Chest**, Chicago, v. 139, n. 5, p. 1148-1155, May 2011. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S0012369211602407/1-s2.0-S0012369211602407-main.pdf>. Acesso em: 29 jun. 2017.

WOOTEN, D. A.; WINSTON, L.G. Risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia. **Respiratory Medicine**, London, v. 107, n. 8, p. 1266-1270, Aug. 2013. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S0954611113001790/1-s2.0-S0954611113001790-main.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2017.

WUNDERINK, R. G. et al. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Chest**, Chicago, v. 134, n. 6, p. 1200-1207, Dec. 2008. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S0012369209600192/1-s2.0-S0012369209600192-main.pdf>. Acesso em: 18 jul. 2017.

WUNDERINK, R. G. et al. Linezolid in methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 54, n. 5, p. 621-629, Mar. 2012. Disponível em: [AQECAHi208BE49Oan9kkhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_Acesso em: 19 jul. 2017.](https://doi.org/10.1093/cid/cir914)

# 36 ENDOCARDITE INFECCIOSA

Lara Facundo de Alencar Araripe, Stela de Castro Freitas, Pedro Vitor Amorim Weersma, Danielle Maia Holanda Dumaresq, Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

Paciente masculino, 46 anos, procura atendimento médico por mal-estar geral e febre alta há 6 dias, sem outros sintomas sistêmicos específicos. Ao exame físico, nota-se estado geral regular, taquicardia (frequência cardíaca: 115bpm), temperatura 39,2°C; ausculta cardíaca: ritmo regular, bulhas normofonéticas, dois tempos, sopro diastólico em base; ausculta pulmonar: murmúrio vesicular normal, sem ruídos adventícios; abdome: depressível, indolor, ruídos hidroaéreos aumentados; extremidades: bem perfundidas, sem edema.

Na investigação laboratorial inicial, paciente apresentava hemograma com evidências de leucocitose com desvio à esquerda, provas inflamatórias (VHS e PCR) elevados e eletrocardiograma e raio X de tórax normais. Durante a anamnese, paciente refere história de febre reumática na infância. Devido à suspeita de endocardite infecciosa, foram solicitados hemocultura e ecocardiograma transtorácico que confirmaram o diagnóstico.

## 36.1. INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) caracteriza-se pela infecção em estruturas endocárdicas, acometendo mais frequentemente estruturas valvares, porém não se restringindo a estas (pode instalar-se em áreas de defeitos septais, endocárdio mural e cordoalha tendínea), podendo afetar também dispositivos intracardíacos. Ela acomete geralmente as pessoas entre a 4ª e a 6ª décadas de vida, sendo os homens 7 vezes mais afetados que as mulheres. É uma doença capaz de cursar com alta morbimortalidade, pois se não adequadamente tratada, pode evoluir com disfunção cardíaca importante, complicações vasculares, fenômenos imunes, envolvimento sistêmico e óbito. Entre os fatores de risco para o óbito, encontram-se: idade avançada, presença de cardiopatias congênitas ou reumáticas, presença de eventos embólicos e infecção por *S. aureus*.

Essa patologia pode ser causada por inúmeros micro-organismos, sendo os principais responsáveis os estreptococos, os estafilococos, os enterococos e certos bacilos gram-negativos. A prevalência de cada um desses patógenos depende do subgrupo acometido (usuários de drogas injetáveis são mais acometidos por germes incomuns como *P. aeruginosa* e *Candida* do que outros grupos; portadores de valvas protéticas têm associação com estafilococos coagulase-negativos, entre outras particularidades), porém *S. aureus* encontra-se atualmente como o principal causador de EI, correspondendo ainda a 80% das infecções juntamente com os estreptococos.

Existem diversas maneiras de se dividir a endocardite infecciosa, quanto ao tempo de acometimento, subgrupos de pacientes, sobre os quais algumas considerações são necessárias.

A respeito do tempo, subdivide-se a endocardite em aguda e subaguda. A endocardite infecciosa aguda apresenta evolução rápida, em dias a semanas, e evolui geralmente com grande acometimento valvar e infecção disseminada. Já a endocardite subaguda costuma evoluir em semanas a meses, de forma mais indolente, não causando tanta disseminação infecciosa e complicações.

Em relação aos subgrupos de pacientes, subdivide-se a EI em 4 grupos: 1) EI de válvula nativa; 2) EI de válvula protética (dentro da qual se pode fazer a divisão entre precoce e tardia); 3) EI em usuários de drogas injetáveis; 4) EI nosocomial. Essa divisão é importante devido às particularidades que cabem a cada subgrupo, no que diz respeito a agentes etiológicos e características clínicas.

### **1) EI DE VÁLVULA NATIVA**

É o subgrupo mais comum e costuma ser causada por germes do grupo dos estreptococos. Geralmente acomete jovens com defeitos valvares por seqüela de febre reumática (fator predisponente mais comum no Brasil) e cardiopatias congênitas, ou idosos com patologias valvares senis.

### **2) EI DE VÁLVULA PROTÉTICA**

Esse tipo de EI tem-se tornado mais comum devido ao aumento de pacientes portadores de válvulas protéticas e corresponde atualmente a cerca de 15% dos casos de EI nos países desenvolvidos. Pode-se dividi-la em precoce ou tardia; a precoce ocorre em até 2 meses após a cirurgia e são considerados de origem hospitalar, enquanto aquelas que ocorrem após 12 meses da cirurgia são consideradas tardias e geralmente adquiridas na comunidade, tendo como principal agente etiológico os estreptococos. Nos casos de EI protética, é mandatória a substituição da válvula acometida.

### **3) EI EM USUÁRIOS DE DROGAS INJETÁVEIS**

Costuma ser palco de infecção por germes incomuns, como *P. aeruginosa*, fungos, além de uma maior probabilidade de infecção por *S. aureus*, o que confere ao quadro maior gravidade. Além disso, é mais fácil encontrar nesses casos acometimento de coração direito.

### **4) EI NOSOCOMIAL**

Sua incidência tem aumentado de maneira importante e associa-se ao uso de dispositivos e procedimentos invasivos como cateteres intravenosos, sondas e infecções de ferida operatória. Costuma ter um pior prognóstico e tem alta prevalência de bacilos gram-negativos e estafilococos.

## **36.2. FISIOPATOLOGIA**

O processo fisiopatológico da endocardite infecciosa se inicia com a lesão endotelial, na maior parte das vezes causada por turbilhonamento no fluxo sanguíneo. Esse turbilhonamento ocorre, muitas vezes, por defeito valvar (devido a lesões decorrentes de febre reumática ou lesões congênitas em válvulas, áreas de defeitos septais). À lesão endotelial segue-se a aderência de plaquetas e fibrina, formando estrutura com aspecto de vegetação, inicialmente estéril. Essa formação dá-se, então, durante episódio de bacteremia (secundária a atividades cotidianas, como um procedimento dentário; uma infecção focal –urinária, de pele), colonizada por patógenos circulantes na corrente sanguínea. Essa formação vira, então, uma vegetação infectada e procede ao crescimento, gerando lesão valvar ou agravamento de uma lesão valvar

preexistente, podendo culminar em destruição total da estrutura. As lesões endoteliais podem ser causadas também por injeção repetida de partículas sólidas, como é o caso da EI em usuários de drogas injetáveis, ou por dispositivos intracardíacos como eletrodos ou cateteres, que geram lesões locais, facilitando a formação de vegetações e a infecção das mesmas.

**Quadro 1.** Principais fatores de risco para EI nativa

Principais fatores de risco para EI nativa
Doença reumática
Prolapso de válvula mitral
Hipertrofia septal assimétrica
Doença cardíaca degenerativa
Cardiopatias congênitas
Uso de drogas intravenosas

Fonte: Medicina Interna de Harrison. 18ª ed, 2013 (Adaptado).

### 36.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença apresenta-se com espectro variado de manifestações clínicas, de acordo com a etiologia da EI e o tipo de paciente acometido. Os sinais e sintomas, apesar de serem capazes de gerar alta suspeição clínica, não são específicos e necessitam de apoio de exames complementares para o correto diagnóstico dessa condição.

A febre está presente em mais de 90% dos casos e é normalmente associada a calafrios. O sopro cardíaco é um sinal do exame físico bastante comum, presente em 85% dos pacientes, mas é importante lembrar que não é impossível a existência de EI na ausência de sopros cardíacos (esses podem não ser audíveis na EI de válvula tricúspide, ou ser apenas de aparecimento tardio). É importante estar atento não só para o surgimento de um novo sopro, mas também para mudanças em sopros cardíacos preexistentes, que também podem indicar a presença de EI. Manifestações embólicas periféricas, como a presença de petéquias, hemorragias retinianas (manchas de Roth), hemorragias subungueais, nódulos de Osler (nódulos violáceos dolorosos nas falanges) e manchas de Janeway (máculas em regiões tenares e hipotenares), apesar de não tão comuns, também podem estar presentes na EI. Outras manifestações inespecíficas são mialgias, artralguas, artrite, fadiga, anorexia, lombalgia e, em alguns casos, a presença de esplenomegalia (mais comum na EI subaguda).

Outros sintomas que fazem parte, em muitos casos, das complicações de um quadro de endocardite infecciosa são complicações embólicas que resultam em sequelas neurológicas, por aneurismas micóticos e embolização séptica; embolização sistêmica para órgãos como fígado, baço, rins, podendo gerar infecção metastática: abscesso esplênico, renal, em SNC, músculos e articulações. Além disso, a EI pode causar insuficiência cardíaca devido à lesão destrutiva que causa em válvulas. Outras complicações incluem pericardite, hemopericárdio e abscessos miocárdicos.

### 36.4. DIAGNÓSTICO

A suspeita de endocardite se inicia com a clínica. Pacientes que apresentem febre associada a fatores de risco para endocardite, história prévia de EI, distúrbios de condução car-

díaca, manifestações embólicas periféricas, além daqueles que apresentam um novo sopro regurgitante, um evento embólico sem origem aparente ou uma sepse de origem indeterminada têm maior probabilidade de apresentarem a doença. Apesar disso, são necessários exames complementares para se estabelecer o diagnóstico da condição.

É de fundamental importância a solicitação de hemoculturas antes do início de qualquer antibioticoterapia, pois a descoberta da etiologia da EI é imprescindível para um tratamento efetivo. Caso o paciente tenha estado em uso de antibioticoterapia recente, recomenda-se aguardar em média 3 dias antes de colher hemoculturas (se sua condição clínica assim o permitir), para um exame mais fidedigno.

O ecocardiograma é outro exame necessário para a avaliação da endocardite infecciosa. Orienta-se solicitar inicialmente um ecocardiograma transtorácico (ETT) para avaliar a presença de vegetações ou outros achados compatíveis com EI; este deve ser complementado por um ecocardiograma transesofágico (ETE) nos casos em que há suspeita clínica com um ETT normal, em que o ETT não foi capaz de observar com qualidade a presença de vegetações e nos casos de pacientes com válvula protética. Em casos de alta suspeita clínica de EI com um ETE normal, deve-se solicitar novo ETE em 5 a 7 dias.

Os critérios atualmente utilizados para o diagnóstico de EI são conhecidos como Critérios de Duke e envolvem uma série de achados clínicos, laboratoriais e de imagem para a correta percepção da patologia. Estes critérios estão expostos na tabela 2.

O diagnóstico da EI é considerado definitivo clinicamente quando há a presença de 2 critérios maiores OU 1 critério maior e 3 menores OU 5 critérios menores, ou histopatologicamente, quando há a análise do tecido endocárdico acometido comprovando a presença de micro-organismos e endocardite ativa. Torna-se possível quando há achados indicativos de EI que não são capazes de preencher os critérios de Duke, e rejeitado ou improvável quando há poucos achados sugestivos, ou um diagnóstico diferencial consistente, ou ainda quando há melhora clínica precoce com instituição de antibioticoterapia (4 dias ou menos).

#### **Quadro 2. CRITÉRIOS DE DUKE – Diagnóstico de Endocardite Infecciosa.**

<b>CRITÉRIOS MAIORES</b>
1) Hemoculturas positivas: isolamento de micro-organismos típicos para EI em duas culturas separadas, ou isolamento de micro-organismos de culturas persistentemente positivas, ou hemocultura única positiva para <i>Coxiella burnetti</i> .
2) Evidência de envolvimento endocárdico: ecocardiograma positivo para EI (achado de massa intracardíaca oscilante em área de lesão endocárdica, nova deiscência em válvula protética, abscesso perivalvar) ou nova regurgitação valvar.
<b>CRITÉRIOS MENORES</b>
1) Predisposição para EI
2) Febre > 38°C
3) Fenômenos imunológicos: nódulos de Osler, manchas de Roth, presença de fator reumatoide, glomerulonefrite.
4) Fenômenos vasculares: aneurisma micótico, embolia em grande artéria, infarto pulmonar séptico, hemorragia intracraniana, lesões de Janeway.
5) Achados microbiológicos que não preenchem critérios maiores

Fonte: Medicina de Emergência: Abordagem Prática, 2017(Adaptado).

## 36.5. TRATAMENTO

O tratamento da endocardite infecciosa é altamente dependente do micro-organismo isolado; por isso, é fundamental a coleta de hemoculturas para isolar e reconhecer o patógeno responsável antes do início do tratamento com antibioticoterapia. O tratamento empírico pode ser realizado apenas nos casos em que o paciente se apresenta grave, evoluindo com rápida piora infecciosa e/ou instabilidade hemodinâmica, ou quando se apresenta com vegetação ao ECO e quadro infeccioso, apesar de hemoculturas negativas. Nesses casos, deve-se, inicialmente, colher três pares de hemoculturas e proceder ao tratamento empírico após realizadas. Nos demais casos, deve-se aguardar o isolamento do micro-organismo e avaliar o antibiograma, para realizar terapêutica mais direcionada e efetiva.

O tratamento da EI costuma ser prolongado e se utilizar de antibioticoterapia em altas doses e endovenosa, devido à dificuldade de realizar a erradicação completa do agente etiológico. O tratamento varia de 2 a 6 semanas, a depender do micro-organismo e do tipo valvar acometido, e geralmente são realizados com associação de antibióticos para potencializar o efeito bactericida das drogas. Hemoculturas de acompanhamento devem ser colhidas diariamente até se tornarem estéreis e novamente caso haja piora clínica, e após 4 a 6 semanas da terapia medicamentosa. A febre costuma apresentar melhora entre o 5º e 7º dia do tratamento antimicrobiano adequado.

### Quadro 3. TRATAMENTO DE EI POR ESTREPTOCOCOS.

Sensíveis a penicilina:

Função renal normal e idade < 65 anos:

- Penicilina: 2 a 3 milhões U, IV 4/4h por 4 semanas

Função renal alterada, idade > 65 anos ou alergia:

- Ceftriaxona 2g IV 1x/dia por 4 semanas

Em válvula protética:

- Penicilina 3 milhões U IV 4/4h por 6 semanas + Gentamicina 1mg/kg/dose IV 8/8h por 2 semanas

Moderadamente resistentes à penicilina:

- Penicilina 4 milhões U IV 4/4h por 4-6 semanas + Gentamicina 1mg/kg/dose IV 8/8h por 2 semanas

OU

- Ceftriaxona 2g IV 1x/dia por 4-6 semanas + Gentamicina 1mg/kg/dose IV 8/8h por 2 semanas

Resistentes à penicilina:

- Vancomicina 15mg/kg/dose IV 12/12h por 6 semanas + Gentamicina 1mg/kg/dose IV 8/8h por 2 semanas

Fonte: Medicina de Emergência: Abordagem Prática, 2017 (Adaptado).

### Quadro 4. TRATAMENTO DE EI POR ESTAFILOCOCOS.

Em válvula nativa:

- Oxacilina 2g IV 4/4h por 4 a 6 semanas

OU

- Vancomicina 15mg/kg/dose IV 12/12h + Gentamicina 1mg/kg/dose IV 8/8h por 6 semanas (estafilococos resistentes à oxacilina)

Em válvula protética:

- (Oxacilina 2g IV 4/4h + Rifamicina 300mg VO 8/8h) por 6-8 semanas + Gentamicina 1mg/kg/dose IV 8/8h por 2 semanas

OU

- (Vancomicina 15mg/kg/dose IV 12/12h + Rifamicina 300mg VO 8/8h) por 6 semanas + Gentamicina 1mg/kg/dose IV 8/8h por 2 semanas (estafilococos resistentes à oxacilina)

Fonte: Medicina de Emergência: Abordagem Prática, 2017(Adaptado).

## Quadro 5. TRATAMENTO DE EI POR ENTEROCOCOS

- Penicilina 3-4 milhões U IV 4/4h + Gentamicina 1mg/kg/dose IV 8/8h por 4-6 semanas OU
- Ampicilina 2g IV 4/4h + Gentamicina 1mg/kg/dose IV 8/8h por 4-6 semanas

Fonte: Medicina de Emergência: Abordagem Prática, 2017 (Adaptado).

O tratamento cirúrgico é reservado aos pacientes que apresentem falha do tratamento etiológico com terapêutica farmacológica, insuficiência cardíaca refratária, presença de abscessos, infecção por fungos ou outros micro-organismos multirresistentes e para prevenção de eventos embólicos quando há presença de grande vegetação e alto risco de complicações. Além disso, é sempre necessário procedimento cirúrgico quando há EI de válvula protética precoce.

## 36.6. PROFILAXIA DA ENDOCARDITE INFECCIOSA

Os antibióticos mais utilizados na profilaxia da endocardite são as penicilinas, os aminoglicosídeos e, em algumas situações, a vancomicina e as cefalosporinas (Tabela 6). A utilização de medidas preventivas, o diagnóstico precoce e a instituição de terapêutica e acompanhamento eficaz pode reduzir o impacto sobre a história natural dos cardiopatas de risco, bem como a ainda expressiva morbimortalidade da endocardite infecciosa.

Na Unidade Clínica de Valvulopatia do Instituto do Coração (InCor/HC.FMUSP), coordenada pelo Prof. Dr. Max Grimberg, os médicos assistentes Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi e o Dr. Roney Orismar Sampaio seguem as orientações para indicação de profilaxia da endocardite infecciosa e para indicação do antibiótico nessas situações.

Relação de procedimentos em que é desejável a profilaxia para endocardite:

**Tratamento dentário:** procedimentos envolvendo sangramento - Procedimentos periodônticos, procedimentos endodônticos, extração, cirurgia implante dentário, colocação de aparelho ortodôntico com banda e limpeza profilática

**Trato Respiratório:** procedimentos cirúrgicos – amigdalectomia, adenoidectomia e broncoscopia com broncóscpio rígido

**Trato Gastrointestinal:** escleroterapia para varizes esofágicas, dilatação esofágica, colangiografia endoscópica retrógrada

**Trato Genitourinário:** cirurgia da próstata, cistoscopia e dilatação uretral

### Quadro 6. Recomendações para profilaxia antibiótica em endocardite

PROCEDIMENTOS DENTÁRIOS, TRATO RESPIRATÓRIO E ESÔFAGO		
SITUAÇÃO	ANTIBIÓTICO	REGIME
PROFILAXIA GERAL	Amoxicilina	2 g ou 50 mg/Kg VO 1h antes
NECESSIDADE DE MEDICAÇÃO PARENTERAL	Ampicilina	2g IV/IM 1h antes do procedimento
ALÉRGICO A PENICILINA COM NECESSIDADE DE MEDICAÇÃO PARENTERAL	Cefazolina ou Ceftriaxona	1g IV/IM 30min antes do procedimento
	Clindamicina	1g IV/IM 1h antes do procedimento
ALÉRGICO À PENICILINA	Claritromicina ou Azitromicina	500 mg VO 1h antes do procedimento
	Cefalexina	2 g VO 1h antes do procedimento
	Clindamicina	600 mg VO 1h antes do procedimento

Fonte: Medicina Interna de Harrison. 18ª ed, 2013 (Adaptado).



## 36.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUSIELLO, D.; GOLDMAN, L. **Cecil**: tratado de medicina interna 22 ed. Rio de Janeiro; Elsevier, 2005.

BADDOUR, L. M. et al. Infective Endocarditis in Adults : Diagnosis, Antimicrobial Therapy and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. **Circulation**, [S.l.], p. 1435-1486, out. 2015.

BRANDÃO NETO, R. A.; MARTINS, H. S.; VELASCO, I. T. **Emergências clínicas: abordagem prática**. 12. ed. Barueri: Manole, 2017.

Endocardite Infecciosa: Em quem e como fazer a prevenção. Disponível em: < <http://www.incor.usp.br/conteudo-medico/geral/prevencao%20de%20endocardite%20infecciosa.html>>.

FAUCI, A. S. (Org.) et al. **Medicina Interna de Harrison**.18. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, Artmed, 2013.

HABIB, G. et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, [S.l.], v. 36, n. 44, p. 3075-3128, nov. 2015.

HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L.L.; **Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman**. 2ª edição. São Paulo . AMGH Editora Ltda., 2015.

MARTINS, M. A. et al. (Org.). **Clínica Médica – USP**. 2ª. Ed.: Manole, 2015. Vol. 2.

PAPADAKIS, M. A. et al. **Current Medical Diagnosis and Treatment**. 56th. Ed. [S.l.]: McGrawHill Education, 2017.

# 37 DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

Beatriz Soares Mota, Natália Mota Picanço, Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

R.N.S, sexo feminino, 21 anos, solteira, natural e procedente de João Pessoa, procurou atendimento por dor em baixo ventre, na região hipogástrica, que teve início há três semanas em grau leve, e aumentando de intensidade, sem irradiação nem fatores de melhora ou piora relacionados. Há sete meses, notou o aparecimento de corrimento moderado de cor branco-acinzentado, relacionando, principalmente, seu aumento ao período logo após a menstruação. Nega presença de prurido, poliúria. Relata que seus ciclos apresentam-se irregulares, com presença de sangramentos intermenstruais em pequena quantidade. Afirma ter apresentado quadros febris nos últimos 12 dias e início concomitante de disúria importante. Menarca aos 15 anos, com ciclos primariamente regulares. Sexarca aos 17 anos, com uso de ACO; desde então, até o presente momento, não utiliza método de barreira e possui mais de um parceiro atualmente. Ao exame físico, apresentou temperatura 38,6 °C, abdome plano, RHA +, timpânico, doloroso à palpação superficial e profunda. Notou-se, ainda, a presença de massa palpável na região hipogástrica direita e ausência de sinais de irritação peritoneal.

Exame ginecológico: Vulva sem alterações, dor à mobilização cervical e presença de corrimento branco-acinzentado.

Exames complementares: Beta HCG negativo. PCR e VHS aumentadas, material endocervical com 8 leucócitos/campo.

## 37.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

Doença inflamatória pélvica (DIP) é um termo amplo que engloba uma série de infecções agudas do trato genital superior e pelve como endometrite, salpingite, abscesso tubo ovariano e peritonite, que acomete, preferencialmente, mulheres sexualmente ativas. Embora todos os órgãos estejam envolvidos, os de maior importância são as tubas uterinas, podendo cursar, ou não, com formação de abscesso.

Comum em mulheres em idade fértil, compreende 30% dos casos de infertilidade nessa faixa etária, além de ser responsável por aproximadamente 50% dos casos de gravidez ectópica.

Por se tratar de uma doença primariamente aguda, usa-se o termo *crônica* para designar possíveis sequelas desse processo, como aderências, hidrossalpinge etc.

## 37.2. ETIOPATOGENIA

Por tratar-se geralmente de uma infecção polimicrobiana, a DIP acontece por disseminação ascendente caso haja falha na defesa natural do sistema imune competente, que compreende: os bacilos de Doderlein, que definem o pH da região, a produção de imunoglobulinas bem como o próprio muco cervical.

Entre os principais agentes sexualmente transmissíveis relacionados à DIP, está a *exibir*. Porém, outros micro-organismos podem ser responsáveis pela etiologia da doença, sendo eles:

- micoplasmas genitais (*M. genitalium*, *M. hominis*);
- bactérias da flora vaginal (*Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *Haemophilus influenza*).

A *C. trachomatis* sozinha é responsável por 1/3 de todos os casos de DIP no mundo, e apesar de ter sua sintomatologia semelhante à da infecção por *N. gonorrhoea*, a clamídia associa-se a menos manifestações agudas e a complicações mais significativas em longo prazo.

## 37.3. FATORES DE RISCO

Observa-se maior prevalência em mulheres sexualmente ativas, na faixa entre 15-25 anos, sendo as nulíparas com maiores índices de DIP. A frequência varia também com a multiplicidade de parceiros sexuais, podendo aumentar de 4,6 a 20 vezes.

A atividade sexual no período menstrual ou mesmo próximo também podem aumentar o risco para desenvolver DIP quanto contrair DSTs. Infecções urinárias de repetição ou uso indiscriminado de duchas promove alteração na flora bacteriana vaginal, podendo contribuir para aquisição de DIP.

## 37.4. QUADRO CLÍNICO

Habitualmente, na literatura, procura-se dividir a DIP em assintomática também denominada de atípica ou silenciosa e a sintomática. Na primeira, como o nome diz, há ausência de sintomas, ou mesmo a presença de sintomas inespecíficos e vagos; porém, são demonstradas inflamação ou infecção no endométrio ou nas trompas.

Nos casos sintomáticos, as pacientes podem referir dor abdominal inferior ou pélvica de início agudo ou insidioso, sendo, geralmente, bilateral. Pressão pélvica, dor lombar, corrimento vaginal purulento, dismenorreia e dispareunia também podem estar associados.

Queixas gerais como náuseas com ou sem vômitos, febre, fadiga e cefaleia podem ocorrer. Em estudo, apenas 30% das mulheres com salpingite à confirmação laparoscópica apresentaram febre, não sendo, portanto, necessária para firmar diagnóstico de DIP.

Ao exame pélvico, podemos visualizar inflamação das glândulas periuretrais (de Skene) ou de Bartholin, bem como secreção cervical purulenta. O exame bimanual provoca hipersensibilidade extrema à mobilização do colo do útero e útero e palpação dos paramétrios.

Em linhas gerais, pode-se ver:

### HISTÓRIA

- dor no baixo ventre;- secreção vaginal aumentada;
- sangramento uterino irregular;
- sintomas gerais.

- **EXAME FÍSICO**

- sensibilidade em região de baixo ventre;
- cervicite mucopurulenta;
- dor à mobilização do colo uterino;
- dor à palpação bimanual uterina;
- dor à palpação de anexos;
- peritonite;
- massa anexial.

## **37.5. DIAGNÓSTICO**

Baseado nas diretrizes do Center for Disease Control and Prevention - CDC, o diagnóstico deve ser estabelecido por meio de critérios mínimos e elaborados, e o tratamento empírico iniciado em mulheres jovens, sexualmente ativas e outras mulheres com risco de DSTs se estiverem sentindo dor pélvica ou abdominal inferior, se nenhuma outra causa for identificada, e se for constatada a presença de um ou mais dos seguintes critérios mínimos: dor à mobilização do colo do útero, hipersensibilidade uterina ou dos anexos.

### **CRITÉRIOS MÍNIMOS**

- sensibilidade no baixo ventre;
- sensibilidade anexial;
- dor à mobilização uterina.

### **CRITÉRIOS ELABORADOS OU ADICIONAIS**

- temperatura oral > ou igual a 38,3°C;
- VSG ou proteína C reativa elevadas;
- documentação laboratorial de infecção por *N. gonorrhoeae* ou *C.trachomatis*; evidência histopatológica de endometrite por biópsia endometrial;
- ecografia transvaginal ou ressonância magnética mostrando trompas espessadas e aumentadas com ou sem presença de líquido livre na pelve ou no complexo tubovariano;
- alterações laparoscópicas compatíveis com DIP.

A laparoscopia é considerada o exame padrão-ouro, pois fornece o diagnóstico mais acurado de salpingite, porém é usada apenas para confirmação diagnóstica. No caso de endometrite, a biópsia de endométrio tem sensibilidade de 92%. A US pélvica também pode ser útil.

Há, ainda, a necessidade de testes adicionais como triagem para gestação, exame qualitativo de urina, hemograma, VHS, PCR, culturas para *N. gonorrhoeae* e *C.trachomatis*, VDRL, Anti – HIV.

Alguns diagnósticos diferenciais precisam ser pensados e investigados em pacientes que cursam com dor pélvica aguda, entre eles podemos citar cistos ovarianos, torção de ovário, endometriose, dismenorreia. De causa renal, cistos, pielonefrite, nefrolitíase e uretrite. E por último, mas não menos importante, patologias como apendicite, colecistite, constipação, hérnia, gastroenterite, obstrução intestinal e doença inflamatória intestinal.

## 37.6. TRATAMENTO

O objetivo primordial do tratamento é evitar sequelas em longo prazo visando à resolução da infecção. A antibioticoterapia deve ter cobertura polimicrobiana e atingir os agentes etiológicos mais comumente envolvidos. Todos os esquemas de tratamento para DIP também devem ser efetivos contra *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, visto que o rastreamento endocervical negativo para esses micro-organismos não descarta a possibilidade de infecção do trato reprodutivo superior. A maioria das pacientes se beneficia de tratamento ambulatorial, por apresentar sintomas de espectro de leve a moderado. Em geral, a internação fica restrita às pacientes que são, segundo o CDC:

- gestantes
- falta de resposta ao tratamento oral em um período de 48 horas
- adolescentes
- pacientes imunodeprimidas
- doença severa
- náuseas e vômitos frequentes
- usuárias de DIU
- temperatura oral > 38°C
- diagnóstico incerto (por não poder excluir emergência cirúrgica)
- abscesso tubovariano
- paciente incapaz de seguir ou tolerar o tratamento.

### A) TRATAMENTO AMBULATORIAL

#### ESQUEMAS RECOMENDADOS

- ceftriaxona, 250 mg IM em dose única (ou cefalosporina de terceira geração parenteral), MAIS - doxiciclina, 100 mg por VO, duas vezes ao dia, durante 14 dias, COM ou SEM - metronidazol, 500mg por VO, duas vezes ao dia, durante 14 dias, OU - cefoxitina 2g IM em dose única, e probenecida, 1g por VO em dose única administrada concomitantemente, MAIS - doxiciclina 100 mg por VO, duas vezes ao dia, durante 14 dias.

### B) TRATAMENTO HOSPITALAR

#### RECOMENDADOS

##### 1. ESQUEMA A

- cefotetano, 2 g IV a cada 12 horas, OU cefoxitina, 2g IV a cada 6 horas, MAIS - doxiciclina, 100mg por VO ou IV, a cada 12 horas.

##### 2. ESQUEMA B

- clindamicina, 900 mg IV a cada 8 horas, MAIS - dose de ataque de gentamicina IV ou IM (2 mg/kg), seguida de dose de manutenção (1,5mg/kg), a cada 8 horas. Pode ser substituída por dose única diária (3-5 mg/kg).

#### Alternativos

- ampicilina/sulbactam, 3g IV a cada 6 horas, MAIS - doxiciclina, 100mg por VO ou IV a cada 12 horas.

A doxiciclina oral é preferível, devido à dor associada à infusão IV e à biodisponibilidade semelhante das preparações orais e parenterais. Os agentes parenterais podem ser interrompidos dentro de 24 horas após observação de uma melhora clínica, porém o tratamento com doxiciclina oral deve ser continuado até completar um ciclo de 14 dias de trata-

mento. Na presença de abscesso tubo-ovariano, o metronidazol ou a clindamicina devem ser acrescentados ao esquema hospitalar ou ambulatorial para proporcionar uma cobertura anaeróbia adequada.

### **37.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

BRADSHAW, K. D. et al. **Ginecologia de Williams**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

DECHERNEY, A. H. et al. **Current - Ginecologia e obstetrícia: diagnóstico e tratamento**. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

LIVENGODD, C. H. Pathogenesis of and risk factors for pelvic inflammatory disease. Base de Dados Up To Date. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=stds/2264&view>. Acesso em 15 maio 2017.

MAGALHÃES, M. L. C. et al. **Ginecologia baseada em problemas**. Fortaleza: Faculdade Christus, 2011.

SILVEIRA, G. P. G. **Ginecologia: baseada em evidências**. São Paulo: Atheneu, 2004.

# 38 INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

David Freire Maia Vieira, Bruno Silva Dias, Matheus da Costa Guedes,  
Melissa Soares Medeiros

## CASO CLÍNICO:

M.D.B , sexo feminino, 25 anos, casada, natural e procedente de Fortaleza, com quadro de disúria e polaciúria há 5 dias, no início com febre baixa. Refere que, nas últimas 12 horas, evoluiu com febre alta (39,5 °C) e calafrios. Nega corrimentos vaginais ou hematúria. Relata histórico de infecção urinária há 2 anos que melhorou sem tratamento. Última menstruação foi há um mês, faz uso regular de preservativo. Nega comorbidades. Ao exame físico: EGR, normocorada, orientada e cooperativa, apresenta, no momento, temperatura axilar de 39,5o C, frequência cardíaca 95bpm, abdome plano, RHA +, timpânico, doloroso à palpação superficial e profunda em hipogastro, dor a punho, percussão lombar à direita, configurando sinal de Giordano. Exames complementares: hemoglobina 14,5 g/dL leucócitos 28.000/mm<sup>3</sup>, Beta HCG negativo. PCR e VHS aumentadas, sumário de urina com presença de esterase leucocitária, nitrito, piúria e numerosas bactérias.

Diante do quadro, o médico plantonista resolve internar a paciente para tratamento com ceftriaxona IV e solicita urocultura, que, posteriormente, identificou E.coli – 300.000 UFC/mL.

## 38.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

É um processo infeccioso que acomete as vias urinárias, sendo causado, principalmente, por bactérias gram-negativas. As infecções do trato urinário (ITU) podem ser classificadas de diversas formas, a depender de sua localização. Pode-se classificar como ITU baixa, que inclui uretrite, cistite, prostatite e epididimite, ou ITU alta, quando acometem parênquima renal (pielonefrite aguda ou crônica) e ureteres.

Alguns conceitos devem estar no domínio médico, como:

- bacteriúria assintomática: presença de bacteriúria significativa, mas sem repercussões clínicas;
- bacteriúria significativa: crescimento maior que 10<sup>5</sup> UFC/ml de urina de jato médio;
- ITU complicada: a presença de qualquer um dos seguintes fatores já a torna complicada, pois aumentam a chance de uroseps. Os principais são: doença renal crônica, imunodepressão, gravidez, litíase, cateter vesical, anemia falciforme, nefropatia diabética, obstrução urinária e alterações anatômicas das vias urinárias.

## 38.2. EPIDEMIOLOGIA

As ITU estão entre as infecções mais comuns, ficando atrás apenas das infecções do trato respiratório. Acometem, principalmente, mulheres jovens e crianças, mas podem estar presentes em qualquer faixa etária ou sexo. Estima-se que até 20% das mulheres terão ITU

em algum momento da vida. Esse risco aumenta em caso de mulher com bacteriúria assintomática iniciar atividade sexual ou estando grávida.

Entre os homens, a incidência de ITU é bastante baixa, que, posteriormente, aumenta após os 65 anos devido à presença de comorbidades, como incontinência urinária, diabetes e hiperplasia prostática benigna.

### 38.3. FISIOPATOLOGIA

Há quatro principais mecanismos de infecção: via hematogênea, linfática, por fístula vesicoentral e principalmente por via ascendente.

Mecanismo por via ascendente: a região periuretral é colonizada por germes comensais, principalmente os gram-positivos que constituem essa flora. As enterobactérias gram-negativas, que são a grande maioria de germes causadores de ITU, não constituem parte dessa flora em situações normais. Entretanto, algumas situações podem reduzir a flora nativa, dando espaço para outros germes que colonizam o períneo, seguindo a sequência de colonização do períneo, uretra, bexiga, ureteres e rins. Vale ressaltar que, nas mulheres, devido ao menor comprimento da uretra e menor distância do canal anal, essa sequência se dá de forma mais rápida e frequente.

### 38.4. ETIOLOGIA

Os germes mais frequentes dependem, principalmente, do tipo de ITU com que estamos lidando, se é ou não complicada. Nos casos de ITU não complicada, a sua maioria é causada por *Escherichia coli* (até 79%) e, raramente, por outros germes como *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella spp.* Já as ITU complicadas, apesar de a *E.coli* ser ainda o principal agente etiológico (até 29%), deve-se sempre levar em consideração a provável infecção por outros microrganismos, principalmente nesse contexto de gravidade, pois há maior resistência aos antibióticos usuais, tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* e *Staphylococcus aureus* (Tabela 1).

**Tabela 1.** Principais agentes etiológicos na ITU

Patógeno	Incidência
<b>ITU NÃO COMPLICADA</b>	
<i>Escherichia coli</i>	53-79%
<i>Proteus mirabilis</i>	4-5%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3%
<i>Klebsiella spp.</i>	2-3%
Outras enterobactérias	3%
<b>ITU COMPLICADA</b>	
<i>Escherichia coli</i>	26-29%
Enterococci	13-17%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9-16%
<i>Klebsiella spp.</i>	8-10%
Outras enterobactérias	9-11%

Fonte: *Antibiotic basics for clinicians*, Alan R. Hauser, 2013 (Adaptado).



## 38.5. QUADRO CLÍNICO

A apresentação dos sintomas varia muito a depender do local da infecção e do hospedeiro, indivíduos mais idosos ou com diabetes, por exemplo, podem apresentar quadros menos sintomáticos, apesar de mais graves. Alguns sinais e sintomas podem ajudar na diferenciação entre ITU baixa e alta.

Em geral, quadros de ITU baixa, na cistite, é comum encontrar disúria, polaciúria, dor suprapúbica, poliúria e urgência miccional.

Na ITU alta, pode haver todos os sintomas da ITU baixa intensificados, além de febre alta com calafrios, náuseas, vômitos e dor em região lombar.

## 38.6. DIAGNÓSTICO

Para a maioria dos casos não complicados de ITU, não há a necessidade de exames laboratoriais complementares; uma boa anamnese e exame físico são suficientes. Entretanto, para os casos em que exista dúvida diagnóstica ou suspeita de ITU complicada, deve-se sempre fazer uso de exames complementares para avaliar melhor o quadro.

Sumário de urina (EAS ou urina tipo 1): por sua fácil disponibilidade, é o método mais utilizado para auxílio diagnóstico. A presença de leucocitúria indica que existe um processo inflamatório nas vias urinárias. Hematúria e nitrito são achados adicionais que corroboram a hipótese, mas a ausência deles não exclui diagnóstico. Vale ressaltar que, apesar de, muitas vezes, serem visualizadas numerosas bactérias no sumário de urina, esse fato não necessariamente configura infecção, pois há a possibilidade ser uma amostra contaminada.

Urinocultura é o exame padrão-ouro para diagnóstico de ITU, além de direcionar o diagnóstico com definição do agente etiológico e racionalizar o tratamento antibiótico com o perfil de sensibilidade do germe. Define-se como ITU a presença de mais que  $10^5$  UFC/ml de urina de jato médio. Leva em média 48 horas para o resultado, não devendo retardar o início da antibioticoterapia.

Função renal (ureia e creatinina): para avaliar possíveis complicações, como injúria renal aguda. Também útil para possíveis ajustes de doses.

Hemocultura: deve-se solicitar para todos os pacientes com suspeita de pielonefrite ou sepse, colhidos de preferência antes da administração dos antibióticos e na primeira hora.

Hemograma: pode evidenciar complicações da sepse, anemia, leucocitose ou leucopenia, plaquetopenia.

Marcadores inflamatórios (VHS e PCR): geralmente estão aumentados, sendo úteis para acompanhamento de terapia.

USG de rins e de vias urinárias: é um método de triagem que pode ser utilizado em casos de suspeita de abscesso renal.

Tomografia computadorizada de vias urinárias: em geral é solicitada após 72 horas de antibioticoterapia que evoluiu sem melhora clínica apesar do esquema direcionado. É o método mais sensível para diagnóstico de pielonefrite, além de visualizar bem as complicações, como abscessos ou cálculos renais.

## 38.7. TRATAMENTO

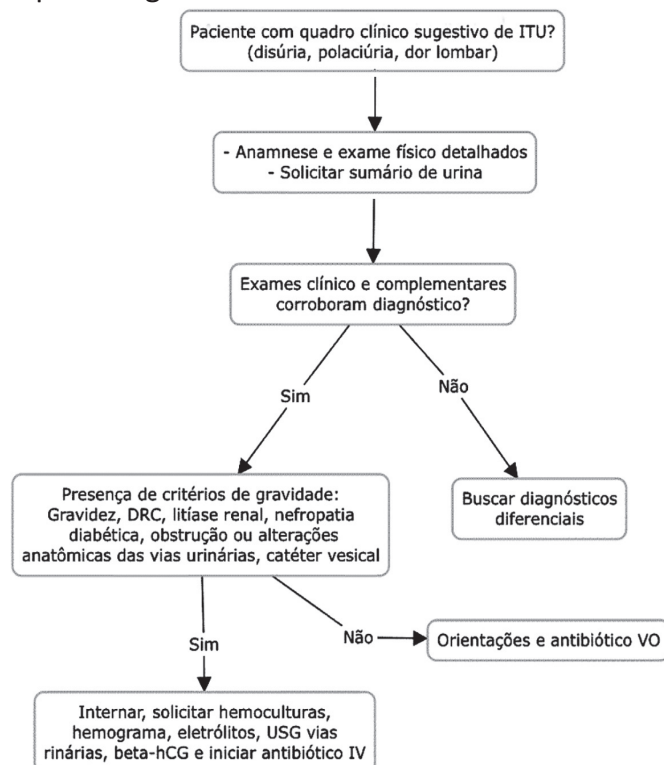
O tratamento se baseia, principalmente, na antibioticoterapia adequada, independente de ser ITU baixa ou alta, em geral, há uma melhora significativa nas primeiras 48 horas. Caso isso não aconteça, recomenda-se realizar algum exame de imagem, preferência pela tomografia computadorizada para avaliar alguma complicação, como abscesso renal, ou investigar diagnóstico diferencial. No caso da pielonefrite, há recomendação para o tratamento inicial intravenoso, até o paciente manter-se afebril por, no mínimo, 48 horas, podendo receber alta hospitalar com desescalamento para antibióticos orais para completar 10-14 dias de tratamento. Vale ressaltar que as ITUs são comuns em gestantes, devendo sempre ter cautela ao utilizar medicações, no caso os beta-lactâmicos são os de escolha. Confira a Tabela 2.

**Tabela 2.** Recomendações para terapia antimicrobiana

ITU	Antibióticos	Posologia
Baixa	1) Sulfametoxazol + trimetopima 2) Norfloxacino 3) Ciprofloxacino 4) Nitrofurantoína 5) Fosfomicina 6) Amoxicilina+ clavulanato 7) Cefalexina	1) 800/160 mg, VO, a cada 12 horas por 3-5 dias 2) 400 mg, VO, a cada 12 horas por 3 dias 3) 500 mg, VO, a cada 12 horas por 3 dias 4) 100 mg, VO, a cada 6 horas por 5 dias 5) 3 g, VO, dose única 6) 875/125 mg, VO, a cada 12 horas, por 5-7 dias 7) 500 mg, VO, a cada 6 horas, por 3-7 dias
Alta	Ceftriaxona Ciprofloxacino Piperacilina+tazobactam Meropeném	1) 1-2 g, IV, a cada 12 horas por 10-14 dias 2) 500 mg, IV, a cada 12 horas por 10-14 dias 3) 4/0,5 g, IV, a cada 6 horas, por 10-14 dias 4) 1 g, IV, a cada 8 horas, por 10-14 dias

Fonte: *Antibiotic basics for clinicians*, Alan R. Hauser, 2013 (Adaptado).

**Figura 1.** Fluxograma para diagnóstico e tratamento



Fonte: Acervo de Melissa Soares Medeiros.

## 38.8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia:Elsevier, 2015.

DAVID, G. N. et al. **The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy**. 47th. ed. Dallas, TX, 2017.

DIAMENT, D. (Edit.) et al. **Veronesi: tratado de infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

FAUCI, A. S. (Org.) et al. **Medicina interna de Harrison**. 18 ed. Porto Alegre: McGraw-Hill; Artmed, 2013.

FLOWER, R. J. et al. **Rang e Dale, farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

GOLAN, D. E. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis o drug therapy**. 4th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. **Cecil medicina**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

HAUSER, A. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent**. 2nd. ed. Chicago: Wolters Kluwer, 2013.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

# 39 INFECÇÃO DE PARTES MOLES

Gabriela Oliveira Gosch, Yasmin Camelo de Sales, Lize Queiroz Lima Verde,  
Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

M.R.O, sexo feminino, 9 anos, estudante, natural e procedente de fortaleza, procurou o pronto-socorro acompanhada de seus pais devido a “ inchaço e vermelhidão” na perna direita. Mãe relata que filha caiu no dia anterior enquanto andava de bicicleta e apresentou escoriações difusas na palma da mão, joelhos e pernas, sem outras complicações. Hoje manhã com febre (38,1°C), mal-estar e dor na perna direita. Houve melhora parcial da febre após uso de dipirona. Nega outros sintomas, internações prévias, episódios semelhantes prévios e uso de medicamentos crônicos, mas utiliza, esporadicamente, hidratantes emolientes/oclusivos e é acompanhada em ambulatório de dermatologia por diagnóstico de dermatite atópica

Exame físico: estado geral regular, febril ao toque, acianótica, anictérica, eupneica, rash febril, xerose cutânea difusa. Ausculta cardiopulmonar e exame abdominal sem alterações.

Extremidades: presença de dor, rubor, calor e edema no membro inferior direito, região distal. Há dificuldade em delimitar os limites da área acometida. Ausência de bolhas. Múltiplas escoriações em volta do local acometido. A dor não é agravada com a elevação do membro. Pulsos periféricos palpáveis.

## 39.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

O termo infecção de partes moles significa acometimento agudo da derme e do tecido subcutâneo acompanhado de sintomas sistêmicos, como febre, anorexia e calafrios. As principais infecções de partes moles são as celulites, um problema de saúde pública mundial. Apenas nos Estados Unidos, cerca de 14,5 milhões de casos de celulites são diagnosticados anualmente, totalizando 3,7 bilhões de dólares em gastos ambulatoriais.

Classicamente, a celulite é uma invasão da derme profunda e do tecido subcutâneo pelo *S. aureus*, mas outras bactérias e, até mesmo, fungos são possíveis. A erisipela é um subtipo de celulite em que os vasos linfáticos da derme superficial são bastante acometidos, e ela é ocasionada, geralmente, pelo estreptococo hemolítico do grupo A e, raramente, por outras cepas do estreptococo ou pelo *S. aureus*.

## 39.2. ETIOPATOGENIA

Resumidamente, a pele é formada por duas camadas: a epiderme, onde se localizam os anexos cutâneos (folículos pilosos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas), e a derme que repousa no tecido conjuntivo frouxo chamado hipoderme ou tecido subcutâneo.

As celulites surgem quando há desequilíbrio entre a microbiota cutânea, a barreira cutânea e os fatores imunológicos intrínsecos do paciente. Esse equilíbrio ainda não é totalmente compreendido e, às vezes, não se identifica o gatilho que desencadeou a infecção.

A pele é continuamente colonizada por bactérias e por fungos. Exemplos incluem estafilococos coagulase negativos, *Corynebacterium spp* e *Propionibacterium acnes*. Na vigência de ruptura da barreira cutânea, sepse ou imunossupressão, eles podem-se disseminar para tecidos profundos, onde a presença de toxinas e/ou citocinas inflamatórias geram repercussões clínicas. Entretanto, a perda dessas bactérias comensais (ex: antibioticoterapia tópica) também é deletéria ao indivíduo, pois facilita a invasão da pele por organismos patogênicos e o surgimento da doença.

As alterações histológicas são inespecíficas e incluem edema da derme, dilatação dos ductos linfáticos e infiltração das células imunológicas, principalmente dos neutrófilos. Alguns pesquisadores acreditam que a resposta inflamatória do paciente e a presença de toxinas bacterianas estão mais relacionadas à gravidade do quadro clínico do que o número de microrganismos, pois é comum que as culturas de biópsias da lesão sejam negativas.

### 39.3. FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco para infecções cutâneas, que atuam como porta de entrada para as celulites, são divididos em três grupos:

- alterações prévias na pele: impetigo, dermatite atópica, dermatite de contato, dermatite de estase, xerose cutânea, escoriações, corpo estranho, picada de inseto, cordão umbilical de recém-nascidos, queimaduras.
- características bacterianas: bactérias patogênicas de alta virulência, diminuição dos organismos comensais normalmente presentes.
- características do indivíduo: desnutrição, linfedema crônico, diabetes melito, imunodeficiências primárias.

### 39.4. QUADRO CLÍNICO

O paciente com celulite geralmente relatará febre alta súbita, mal-estar e adinamia (39-40°C) acompanhada, após algumas horas, de edema, de rubor, de dor e de calor no local da infecção. A área acomete comumente a face ou a perna, excetuando-se em usuários de drogas ilícitas injetáveis onde geralmente é no local da aplicação. Outras manifestações locais incluem a pele com aparência de “casca de laranja” devido ao edema dos vasos linfáticos, linfangite (estrias eritematosas próximas aos vasos linfáticos superficiais) e o surgimento de bolhas. Este último achado é mais frequente nas erisipelas. A celulite é quase sempre unilateral, e a linfadenopatia regional é comum.

Como dito anteriormente, a erisipela é um subtipo de celulite na qual a derme superficial e seus vasos linfáticos são majoritariamente acometidos. Devido à sua localização mais superficial, a erisipela clássica, causada pelo estreptococo hemolítico do grupo A, apresenta características clínicas que permitem sua diferenciação das outras celulites.

A erisipela se manifesta com lesão muito eritematosa, brilhante, bordas elevadas e bem delimitadas e presença ou não de bolhas serosas ou hemorrágicas 2 ou 3 dias após o início da infecção. A erisipela tende a ocorrer em locais com drenagem linfática prejudicada,

como no braço ipsilateralmente a mastectomia ou na perna após retirada da veia safena. A celulite apresenta eritema menos intenso e há dificuldade em definir com exatidão o limite entre a área acometida e o tecido sadio.

A diferenciação das celulites causada por outros microrganismos é mais difícil. Segue-se resumo com alguns exemplos

**Tabela 1.** Tipos de celulites.

Características/peculiaridades	
<i>Celulite por S. Aureus</i>	Porta de entrada visível. Frequente em usuários de drogas ilícitas. Pode associar-se a síndromes mediadas por toxinas.
<i>Celulite por Streptococcus pneumoniae</i>	Relacionada à presença de imunodeficiência.
<i>Celulite por Haemophilus influenza</i>	Crianças com até 2 anos não vacinadas, predomina na área periorbitária e região malar.
<i>Celulite por Vibrio vulnificus</i>	Após ingestão de frutos do mar crus ou mal cozidos. Acompanhada de gastroenterite e vasculite necrotizante. Frequentemente bilateral.
<i>Celulite pelo complexo Mycobacterium chelonae - M. Fortuitum</i>	Cirurgia, injeção ou ferida penetrante recente. Ausência de sinais sistêmicos.

Fonte: Souza, 2003 (Adaptado).

Se um episódio de celulite, principalmente de erisipela, destruir alguns vasos linfáticos, poderá ocorrer linfedema crônico que facilitará nova infecção no local. No linfedema, não há sinal de cacifo. Erisipelas de repetição evoluem para a elefantíase verrucosa nostra, que, embora raramente fatal, apresenta alta morbidade para o paciente.

Os fatores de risco para celulite/erisipela de repetição incluem: obesidade, neoplasia prévia, tabagismo, linfedema crônico, insuficiência venosa, celulite envolvendo a área tibial, cirurgia prévia no local.

A celulite pré-septal localiza-se anteriormente ao septo orbitário, envolvendo a pálpebra, podendo haver secreção nasal purulenta. A celulite pós-septal atinge os tecidos moles posteriormente ao septo orbitário e o espaço virtual da órbita, o que confere maior gravidade à doença. Sinais e sintomas que sugerem celulite orbitária incluem proptose, dor à movimentação ocular, cefaleia e diminuição da acuidade visual. O paciente sempre deve ser internado para início de antibioticoterapia intravenosa.

As fascíte necrotizantes inicialmente são difíceis de diferenciar de uma celulite comum, mas o diagnóstico preciso é essencial para o manejo adequado do paciente. As celulites necrotizantes não respondem apenas com antibióticos e são indicação para desbridamento cirúrgico dos tecidos desvitalizados. Quando não tratadas cirurgicamente, as celulites necrotizantes se disseminam rapidamente, evoluindo com hipotensão, toxemia, choque séptico e alta mortalidade.

Alguns indícios que sugerem o diagnóstico são dor desproporcional à inflamação encontrada no exame físico, necrose da pele, bolha hialina que evolui rapidamente para tom

violáceo, perda da sensibilidade cutânea ou crepitações no local. Ela também pode manifestar-se nos estágios iniciais sem edema ou rubor significativos. As infecções necrotizantes de tecidos moles da região perineal são chamadas de gangrena de Fournier.

A fascíte necrotizante é classificada em dois subtipos: Tipo 1 e Tipo 2.

**Tabela 2.** Classificação da fascíte necrotizante.

	Tipo 1	Tipo 2
Microrganismos	Anaeróbico obrigatório + anaeróbico facultativo. Ex: <i>Bacteroides e Enterobacter</i>	<i>Streptococcus do grupo A isolado</i> ou associado ao <i>S. Aureus</i>
Gás tecidual	Sim	Não
Odor	Forte	Fraco
Alterações cutâneas	Eritema, áreas necróticas, perda da sensibilidade	Fáscia necrótica
Fatores desencadeantes	Após cirurgia abdominal ou perineal	Espontânea ou após traumas mínimos.

Fonte: Amorim et al, 2004 (Adaptado).

Embora didática, em prática clínica é preconizado o uso de terapia antimicrobiana de amplo espectro junto com desbridamento cirúrgico e estabilização dos sinais vitais devido à gravidade da doença.

### 39.5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da celulite/erisipela é clínico, fundamentado pela anamnese e pelo exame físico característicos.

Só se recomenda a coleta de hemocultura e cultura da biópsia em celulite sem sinais de gravidade em pacientes especiais, como aqueles portadores de neoplasias em quimioterapia, neutropenia, imunodeficiência grave, ferimentos penetrantes e mordida de animais.

No intuito de diferenciar, precocemente, as infecções necrotizantes nos pacientes graves, pesquisadores analisaram alguns marcadores laboratoriais. Por exemplo, a presença de leucocitose acima de 15.400 células/mm<sup>3</sup> ou sódio sérico menor que 135mEq/L possui 90% e 76% de sensibilidade e especificidade, respectivamente, para o diagnóstico de fascíte necrotizante.

### 39.6. TRATAMENTO

A abordagem inicial inclui orientações para repouso, se possível com o membro acometido elevado, sintomático, identificação e tratamento dos fatores de risco (infecções cutâneas, dermatites, etc), e indagação sobre episódios semelhantes prévios.

A duração da terapia farmacológica da celulite/erisipela depende da resposta clínica de cada paciente e, geralmente, é de 5 a 10 dias em pacientes imunocompetentes e de 7 a 14 dias em imunocomprometidos. É recomendável reavaliar o paciente dois a três dias após início do tratamento e, não havendo melhora dos sinais flogísticos na área acometida, deve-se trocar de antibiótico e/ou internar o paciente. Se for necessário iniciar antibióticos intravenosos, eles devem ser trocados por antibióticos orais quando o paciente estiver afebril por dois dias e houver melhora da inflamação na área acometida.

Os principais parâmetros que norteiam a tomada de decisões são a presença de pus, de síndrome da resposta inflamatória sistêmica, ou SIRS (temperatura axilar > 38°C ou < 36°C, frequência cardíaca > 90 bpm, frequência respiratória > 20 irpm e leucócitos > 12.000 células/mm<sup>3</sup> ou < 4.000 células/mm<sup>3</sup>), de critérios de gravidade (hipotensão, imunodeficiência ou rápida crescimento da área acometida) e de fatores de risco para *S. aureus* oxacilina resistente, como uso de drogas ilícitas.

Segue adiante o resumo da abordagem terapêutica inicial das celulites. Embora costumem ser negativas, a cultura da biópsia ou aspirada da lesão é indicada nos casos graves para orientar o uso racional dos antibióticos.

Os pacientes com celulite de repetição podem ser tratados, preventivamente, com penicilina oral 250mg duas vezes ao dia ou penicilina benzatina intramuscular 1.200.000 a cada 21 dias para prevenir episódios futuros. A celulite facial em crianças pequenas por *Haemophilus influenzae*, principalmente em menores de 2 anos, é tratada com ceftriaxona 80 a 100 mg/kg/dia IV ou IM, 1 ou 2 doses. A tomografia computadorizada é útil para investigar o acometimento dos tecidos posteriores ao septo orbital.

**Tabela 3.** Tratamento farmacológico.

	Tratamento
Celulite não purulenta ou purulenta sem acometimento sistêmico	Antibióticos orais antiestreptocócicos. Exemplos: Cefalexina VO 500 mg 4x ao dia. Amoxicilina/clavulanato 875 mg 2x ao dia. Em caso de alergia a penicilinas: clindamicina 450 mg 4x/dia.
Celulite não purulenta com 1 ou mais critérios de SIRS	Antibióticos orais antiestreptocócicos. Se falha terapêutica, iniciar antibióticos intravenosos. Exemplo: ceftriaxona IV 1-2 g/dia.
Celulite não purulenta com dois ou mais critérios de SIRS ao menos 1 critério de gravidade	Iniciar antibioticoterapia de amplo espectro, biópsia da lesão para cultura e considerar avaliação cirúrgica para diagnóstico de infecção necrotizante de tecidos moles. Exemplos: vancomicina IV 15 mg/kg a cada 12 h + piperacilina/tazobactam IV 3,375 g a cada 6 h meropeném IV 1g a cada 8h
Celulite purulenta com dois ou mais critérios de SIRS e ao menos um dos seguintes: hipotensão, imunodeficiência ou rápida disseminação da lesão.	Iniciar antibioticoterapia de amplo espectro direcionada para <i>S. aureus</i> resistente a oxacilina, biópsia da lesão para cultura e considerar avaliação cirúrgica para diagnóstico de infecção necrotizante de tecidos moles. Exemplos: vancomicina IV 15 mg/kg a cada 12 h linezolida IV 600 mg a cada 12 h

Fonte: Kroshinsky e Raff, 2016 (Adaptado).

## 39.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; ASTER, J. C.; KUMAR, V. **Robbins e Cotran patologia:** bases patológicas das doenças. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

ALVES, V. A. F. et al. **Clínica médica:** alergia e imunologia clínica, doenças da pele, doenças infecciosas e parasitárias. 2. ed. São Paulo: Manole, 2016.



- AMORIM, J. F. et al. Fasciíte necrosante: revisão com enfoque nos aspectos dermatológicos. **An bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 79 n.2, mar./abr, 2004.
- FAUCI, A. S. et al. **Medicina interna de Harrison**. 19. ed. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2017.
- GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. **Cecil medicine**. 25th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
- JOHNSON, R. A.; SAAVEDRA, A. P.; WOLFF, K. **Dermatologia de Fitzpatrick**: atlas e texto. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.
- KROSHINSKY, D.; RAFF, A. B.; Cellulitis: a review. **Clinical Review & Education**, JAMA, v. 316, n. 3, julho, 2016.
- McPHEE, S. J.; PAPADAKIS, M. A.; RABOW, M.W. **CURRENT: Medical Diagnosis & Treatment**. 50. ed. McGrawHill Lange, 2016.
- MURAHOVSKI, J. **Pediatria**: diagnóstico + tratamento. 7. ed. São Paulo: Sarvier, 2013
- SOUZA, C. S. Infecções de tecidos moles: erisipela. Celulite. Síndromes infecciosas mediadas por toxinas. **Simpósio: URGÊNCIAS E EMERGÊNCIAS INFECCIOSAS**, 2003.

# 40 INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS

Vitória Liz Taumaturgo da Costa, Jorge Madeira Camelo Costa,  
Aline Farias Alexandre, Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

Paciente de 37 anos, pardo, natural e procedente de Sobral, foi submetido a um procedimento cirúrgico de colecistectomia. Tendo em vista o risco de infecção da cirurgia e da ferida operatória, foi realizada a antibioticoprofilaxia com cefoxitina 1g, IV. No 2º PO, evoluiu com piora clínica sendo escalonado o antibiótico para cefuroxima 500mg, mantendo esse esquema por oito dias. Ao fim do 10º PO, o paciente evoluiu com febre, mal-estar, perda ponderal de 4Kg em dois dias e diarreia aquosa, sem sangue ou muco. O laboratório apresentava leucocitose e aumento de PCR. Após a exclusão de outras causas, foi realizada uma retossigmoidoscopia que evidenciou um eritema inespecífico da mucosa retal. Além disso, foi solicitada a pesquisa de toxinas nas fezes, a qual veio com positividade para a toxina B.

**HD:** Colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile*

## 40.1. INTRODUÇÃO

As infecções intra-abdominais (IIA) abordam um grupo variado de doenças que podem levar a alta morbidade e mortalidade, sendo responsáveis pela segunda colocação nas causas de sepsis severa em pacientes sob cuidados intensivos.

As IIA podem ser classificadas em dois grupos: não complicadas ou complicadas. A forma não complicada, mais simples de tratar, envolve inflamação intramural sem perfuração de órgão ou envolvimento do espaço peritoneal, enquanto a forma complicada se estende além do órgão infeccionado de início, envolvendo o espaço peritoneal, gerando peritonite.

Neste capítulo, serão abordados os princípios gerais, assim como o tratamento das IIAs com maior relevância clínica.

## 40.2. PERITONITE

O peritônio, por possuir células relativamente frágeis, facilmente lesadas por pequenos insultos, é considerado vulnerável a lesões, inclusive de etiologia infecciosa. A contaminação da cavidade peritoneal decorre de variados meios, entre eles, a infecção peripancreática pós-pancreatite aguda e a perfuração gastrointestinal (por diverticulite, apendicite aguda, colecistite aguda, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, úlcera péptica, trauma), sendo bactérias gram-negativas os germes de maior expressão, exceto na peritonite primária, na qual os gram-positivos predominam.

Fungos, germes anaeróbios e bacterioides também têm sido encontrados com certa frequência, sendo a forma mais prevalente a infecção polimicrobiana ou mista.

Os principais micro-organismos relacionados são: *E. coli*, *Klebsiellasp.*, *Enterobacter sp.*, *Bacteroides fragilis*, *Proteus sp.*, *Enterococos*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium sp.*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*.

A peritonite pode ser classificada em:

- **PRIMÁRIA:** decorre de translocação bacteriana através da parede do intestino delgado intacta. Também denominada peritonite bacteriana espontânea, se destaca entre as demais causas de peritonite por, geralmente, ter etiologia monomicrobiana, que varia de acordo com as características do indivíduo afetado. Em pacientes que se submetem à diálise peritoneal, o agente etiológico mais comum é *Staphylococcus aureus*. Em mulheres jovens, há predominância de germes estreptococos, enquanto em cirróticos, destacam-se os gram-negativos e estreptococos. O diagnóstico é dado por meio da cultura e análise do líquido peritoneal (leucócitos > 500 células/mm<sup>3</sup>; lactato elevado e glicose baixa), enquanto a resolução da infecção implica um contagem de leucócitos menor que 250 células por metro cúbico no fluido ascítico.
- **Secundária:** decorre de contaminação peritoneal secundária a laceração, perfuração ou necrose do trato gastrointestinal e, em geral, possui etiologia polimicrobiana, que varia de acordo com o sítio primário de onde proveio a infecção. A avaliação diagnóstica envolve uma anamnese e exame físico detalhado, quando possível, associados a exames de imagem.
- **Terciária:** infecção recorrente ou persistente, pelo menos, 48 horas após manejo adequado de peritonite primária ou secundária. Na maioria dos casos, tem como etiologia germes de baixa virulência (*Enterococcus*, *Enterobacter*, *Candida*, *Staphylococcus epidermidis*), já que tem como alvopreferencial pacientes graves e imunocomprometidos.

A abordagem terapêutica da peritonite envolve ressuscitação volêmica, controle do foco e antibioticoterapia e, enquanto o manejo da forma primária é clínico, nas formas secundária e terciária, a cirurgia surge como principal aliado no tratamento. É essencial a estabilização hemodinâmica, além da correção dos distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos do paciente antes da submissão ao procedimento cirúrgico.

São fatores importantes no tratamento a drenagem percutânea, ou cirúrgica de líquidos contaminados ou purulentos da cavidade abdominal, e o debridamento cirúrgico para a retirada de corpos estranhos, material fecal, hematomas e tecido necrótico ou infectado.

Mesmo nos casos de peritonite secundária e terciária, cujo tratamento é, principalmente, a cirurgia abdominal, deve-se administrar um esquema antibiótico, de preferência pela via parenteral, durante o período pré, intra e pós-cirúrgico, que visa reduzir as taxas de sepse e a formação de abscessos.

### 40.3. LINFADENITE MESENTÉRICA

De duração geralmente autolimitada, a linfadenite mesentérica corresponde a uma inflamação nos linfonodos mesentéricos definida como a presença de três ou mais linfonodos medindo maiores ou iguais a 5 centímetros identificados no quadrante inferior direito do abdome.

Rara em adultos e comum em crianças e adolescentes, muitas vezes gera confusão diagnóstica com apendicite aguda. Apesar da etiologia imprecisa, os vírus têm sido responsabilizados pela afecção, com destaque para os casos acompanhados de infecções do trato

respiratório. Na circunstância de infecção supurativa, deve-se considerar a ação de bactérias como *S. aureus*, *E. coli*, *Bacteroides* e *Yersinia*.

#### 40.4. APENDICITE AGUDA

A apendicite aguda é a principal causa de cirurgia abdominal de emergência e afeta, principalmente, homens e mulheres entre a segunda e terceira década de vida.

Apesar de a obstrução luminal (principalmente por fecalitos) ser frequentemente apontada como causa, esta não está presente em um terço a metade dos casos, nos quais a etiologia permanece incerta. Todavia, quando presente, leva à congestão e elevação da pressão intraluminal e venosa, gerando estase e isquemia, que podem culminar com a gangrena ou, mesmo, a perfuração do apêndice, permitindo a invasão por bactérias da cavidade abdominal.

Apesar de o diagnóstico ser eminentemente clínico, exames de imagem, como ultrassom ou tomografia, são fortemente recomendados para confirmar a hipótese diagnóstica.

O quadro clínico, em geral, apresenta-se com dor no mesogástrio que migra para a fossa ilíaca direita, associada à tensão à palpação nessa área, anorexia, náuseas, vômitos, febre e leucocitose leve. O exame físico revela sinais de Blumberg na FID, de Rovsing, do Psoas e do Obturador positivos.

Apesar de o tratamento cirúrgico por meio da apendicectomia ser opadrão-ouro desde o século XIX, estudos têm questionado a necessidade desse procedimento, considerando o tratamento antibiótico isolado e reservando a cirurgia para casos não responsivos ou recorrentes.

O tratamento antibiótico é essencial, mesmo no manejo cirúrgico, visando à profilaxia da ferida cirúrgica, e deve ser administrado uma hora antes da cirurgia e suspenso 24 horas após esta. O medicamento selecionado deve ser efetivo contra os micro-organismos de maior probabilidade, sendo, no caso da apendicite não complicada, os gram-negativos como *E. coli* e *Bacteroides fragilis*. Uma dose única de cefotetano (1-2g IV), cefoxitina (1-2g IV), ampicilina/sulbactam (3g IV) ou cefotaxima (apenas na faixa etária pediátrica) é, normalmente, o indicado nessas situações.

Como opção ao tratamento cirúrgico, alguns estudos têm sugerido a eficácia do uso isolado de piperacilina/tazobactam ou ceftriaxona associada ao metronidazol.

#### 40.5. DIVERTICULITE

A incidência de doença diverticular tem crescido nos últimos anos e, apesar de a maioria dos pacientes ser assintomática, por volta de 20% desenvolverão sintomas, decorrentes da inflamação dos divertículos, denominada diverticulite.

A fisiopatologia da diverticulite é incerta, todavia, obstrução luminal e estase parecem estar envolvidos no mecanismo fisiopatológico da doença, levando à isquemia e supercrescimento bacteriano (gram-negativos aeróbios como *E. coli*, gram-positivos facultativos, como estreptococos e, principalmente, anaeróbios como *bacteroides*, *peptostreptococos*, *clostridium* e *fusobacterium*).

A diverticulite divide-se entre não complicada e complicada, sendo esta definida como a presença de abscesso, fístula, estenose, obstrução intestinal ou peritonite.

A clínica da diverticulite se assemelha com a da apendicite, todavia, a dor apresenta-se no quadrante inferior esquerdo, associada à anorexia, febre e leucocitose.

O diagnóstico é dado, principalmente, por meio da tomografia computadorizada, sendo a colonoscopia e o enema opaco contraindicados na suspeita de doença diverticular, devido ao risco de perfuração intestinal. Os achados na TC são a presença de divertículos no sigmoide, parede colônica espessada > 4 mm e inflamação da gordura pericólica.

O tratamento depende do estado geral do paciente. Aqueles imunocompetentes, que tiveram crise leve, e que conseguem tolerar regime oral podem ser tratados ambulatorialmente seguindo uma dieta líquida com poucos resíduos e um esquema de antibioticoterapia de amplo espectro com cobertura para anaeróbios por 7 a 10 dias. Entre as opções de esquema antibiótico, cita-se:

- ciprofloxacina 500 a 700 mg de 12/12 horas + metronidazol 500mg de 6/6 a 8/8 horas;
- metronidazol 500mg de 6/6 a 8/8 horas + trimetoprim 160 mg - sulfametoxazol 800mg de 12/12 horas;
- amoxicilina + clavulonato 875 mg de 12/12 horas.

Caso a dor do paciente seja intensa o suficiente para o uso de narcóticos ou caso a ingestão oral esteja comprometida, indica-se a hospitalização. A conduta cirúrgica deve ser considerada quando há diverticulite complicada, quando não há resposta ao tratamento clínico, ou quando há recorrência do quadro.

O esquema antibiótico para o tratamento hospitalar intravenoso envolve:

- ciprofloxacina 400 mg de 12/12 horas + metronidazol 500 mg de 6/6 a 8/8 horas;
- metronidazol 500 mg de 6/6 a 8/8 horas; ceftriaxona 1 a 2 g de 24/24 horas;
- ampicilina com sulbactam 3 g de 6/6 horas.

## 40.6. COLECISTITE AGUDA

A inflamação aguda da parede da vesícula habitualmente acompanha a obstrução do ducto cístico por um cálculo. A resposta inflamatória pode ser gerada por três fatores: mecânicos, por pressão e distensão luminal, químicos, pela liberação de agentes inflamatórios, e por ação bacteriana, que podem ter participação importante em 50 a 85% dos casos de colecistite aguda. Entre os organismos, destacam-se a *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp* e *Clostridium spp*.

O quadro clínico costuma iniciar com crises de dores progressivas, localizadas no quadrante superior direito (QSD) do abdome, podendo, em alguns casos, ter irradiação para área interescapular. Vômitos são frequentemente observados. Icterícia é incomum no início do quadro clínico. A febre, geralmente, é baixa, entretanto os calafrios não são incomuns.

Ao exame físico, é bastante notória a hipersensibilidade do QSD do abdome, mesmo à palpação superficial. É possível realizar a palpação da vesícula biliar em 25 a 50%, quando se apresenta tensa e aumentada de volume. Sinal de Murphy é habitualmente presente.

A tríade, início súbito de hipersensibilidade no QSD, febre e leucocitose, é altamente sugestiva desse diagnóstico. Pode ser utilizada ainda a ultrassonografia, demonstrando a presença de cálculos e sinais de inflamação da vesícula, como espessamento da parede.

Cerca de dois terços dos pacientes obtêm resolução da sintomatologia dentro de 2 a 7 dias hospitalizados com tratamento clínico. Entretanto, a outra parcela cursa com complicações e é necessária a intervenção cirúrgica imediata.

O tratamento conservado é realizado com a hospitalização do paciente. Hidratação, reposição de eletrólitos e jejum são estabelecidos. A analgesia é feita evitando-se derivados da morfina, pela possibilidade de piora pelo espasmo do esfíncter de Oddi. Antibióticoterapia é instituída para abranger organismos gram-negativos e anaeróbios, pois, frequentemente, *Escherichia coli* está envolvida.

Pelas elevadas taxas de recidiva, a colecistite aguda deve ser tratada, preferencialmente, com cirurgia precoce sempre que possível.

## 40.7. COLANGITE

A colangite, que pode ser aguda ou crônica, é conceituada como a inflamação das vias biliares, por obstrução, pelo menos, parcial de fluxo da bile, geralmente por cálculos. Culturas dos paciente com colangite aguda mostram positividade em 75% dos casos para bactérias logo no início dos sintomas.

A coledocolitíase chega a ser responsável por 80% dos casos, sendo os demais causados também por estenoses e obstruções parasitárias. As bactérias *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* são agentes de até 80% dos quadros. Enterococo está associado a 10% dos casos.

A sintomatologia, em um terço dos casos, é marcada pela tríade de Charcot, dor biliar, icterícia e picos febris com calafrios. Leucocitose é típica.

O diagnóstico é feito por meio de anamnese e exame físico detalhados, associando, quando necessário, ecografia abdominal, colangiopacreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e colangiressonância. Na ecografia, pode ficar evidente a dilatação das vias biliares, presença de cálculo ou engrossamento do colédoco. A CPRE é utilizada em caráter diagnóstico e terapêutico.

No tratamento, é instituído com hospitalização para hidratação, analgesia e antibioticoterapia, usualmente essa última feita com a associação de ceftriaxona + metronidazol. Necessita-se realizar uma descompressão urgente da via biliar, cujo êxito da CPRE, quando prontamente disponível, é de 95%. Quando não disponível, realiza-se a coledocostomia e colocação do dreno de Kehr.

## 40.8. PERFURAÇÃO GASTRODUODENAL

Após o sangramento, a úlcera péptica é a segunda complicação que mais necessita de intervenção cirúrgica. A infecção por *Helicobacter pylori* é a causa mais comum de úlceras gástricas e duodenais.

A cirurgia é o tratamento de escolha para úlceras pépticas perfuradas, somente em casos selecionados o manejo não operatório é adotado. Não havendo melhora clínica dentro de 24 horas do tratamento inicial, o paciente deve ser submetido à cirurgia.

O tratamento conservador consiste em aspiração nasogástrica, antibioticoterapia e terapia antissecretiva. Essa conduta mostrou-se vantajosa quando submetida, inicialmente, nos paciente com mais de 70 anos que apresentam comorbidades significativas, choque séptico após admissão e perfuração com mais de 24 horas de duração.

Atrasar o procedimento cirúrgico além de 12 horas reduz os benefícios do procedimento. As abordagens abertas e laparoscópicas são opções razoáveis para o tratamento. A via laparoscópica está associada a uma diminuição significativa da dor, mas gera tempos cirúrgicos mais longos e pode ter limitado potencial reparativo em grandes perfurações.

## 40.9. INFECÇÕES QUE REQUEREM CONSIDERAÇÃO ESPECIAL

### **MRSA**

Embora seja uma causa incomum de IIA, o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), merece consideração especial. Essas infecções exigem cursos mais longos de terapia antimicrobiana, que, geralmente, inclui a vancomicina. Antibacterianos mais novos, como linezolida, tigeciclina, ertapenem e moxifloxacina também são promissores e demonstraram bons resultados em vários estudos.

### ***Enterococcus***

O uso de terapia antibiótica para *Enterococcus* nas IIA é controverso. Quando encontrado, está associado a um risco aumentado da falha do tratamento e a maior mortalidade.

Atualmente, o consenso geral em relação à cobertura enterocócica é que as infecções adquiridas na comunidade não requerem cobertura, no entanto, a ampicilina e a vancomicina devem ser adicionadas para cobrir os seguintes grupos de pacientes de alto risco: pacientes em choque séptico que receberam tratamento prolongado com cefalosporinas ou outros antibióticos que selecionam *Enterococcus*; pacientes imunocomprometidos; ou pacientes com próteses de válvulas cardíacas ou outros dispositivos intravasculares.

### ***Candida***

*Candida* é semelhante ao *Enterococcus*, na medida em que o isolamento de *Candida* em culturas intra-abdominais está associado ao aumento da mortalidade, mas o tratamento anti-fúngico não demonstrou alterar o risco. Portanto, a cobertura fúngica é desnecessária, a menos que o paciente esteja imunocomprometido, tenha um IIA grave com *Candida* cultivada a partir de culturas intra-abdominais, ou tenha perfuração de uma úlcera gástrica em uso de medicamentos supressores de ácidos.

O fluconazol é uma escolha inicial apropriada para tratar *Candidaalbicans*. No entanto, ineficaz para *Candida* não-*albicans*, devendo ser usados equinocandinas, mais seguras e eficazes no tratamento de candidíase invasiva.

Portanto, em doentes críticos, as equinocandinas, como a caspofugina e a equinofungina, devem ser consideradas para o tratamento primário.

A duração requerida do tratamento para a peritonite por *Candida* é de duas a três semanas.

## 40.10. CONCLUSÃO

O manejo das IIAs é multifatorial e, apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento, tal grupo de doenças permanece como causa elevada de morbidade e mortalidade. O reconhecimento precoce e o manejo adequado surgem como fatores essenciais para um desfecho satisfatório.

## 40.11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLOT, S.; WAELE, J. J.; VORGELAERS, D. **Essentials for Selecting Antimicrobial Therapy for Intra-Abdominal Infections**. Therapy In Practice, 2012.

FLUM, D. R. Acute Appendicitis — Appendectomy or the “Antibiotics First” Strategy. **New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 372, n. 20, p.1937-1943, 14 maio 2015.

GOLAN, Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gramnegative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, p. 313-319, 2015.

JACOBS, D.O. Diverticulitis. **The New England Journal Of Medicine**. Massachusetts. p. 2057-2066. 15 nov. 2007.

LOPEZ, N.; KOBAYASHI, L.; COIMBRA, R. A. Comprehensive review of abdominal infections. **World Journal of Emergency Surgery**, v. 6, p. 7-16, 2011.

MACARI, M. et al. Mesenteric adenitis: CT diagnosis of primary versus secondary causes, incidence, and clinical significance in pediatric and adult patients. **AJR Am J Roentgenol**. v. 178, n. 4, p. 853-8, 2002.

SARTELLI. A focus on intra-abdominal infections. **World Journal of Emergency Surgery**, v. 5, n. 9, 2010.

SARTELLI et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. **World Journal of Emergency Surgery**, v. 8, n. 3, 2013.

SARTELLI, M. et al. Antimicrobial management of intra-abdominal infections: Literature’s guidelines. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, Mar., 2012.

SNYDER, J. A. et al. Appendicitis Review. **Clinician Reviews**. p. 23-28. jan. 2012.

TURSI, A.; PAPA, A.; DANESE, S.. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 42, n. 6, p.664-684, 22 jul. 2015.

XIAO, Z. et al. Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury – a scoping review. **Critical Care**, v. 19, p. 373-385, 2015.



# 41

## INFECÇÃO FÚNGICA

Aline Farias Alexandre, Lise Queiroz Lima Verde,  
Victoria Pinheiro Silveira Prata, Olga Vale Oliveira Machado

### CASO CLÍNICO:

Paciente, sexo feminino, parda, 34 anos, apresentou-se ao consultório odontológico com queixa principal de dor na língua.

Realizou-se a anamnese investigando a história odontoestomatológica, os hábitos, a história médica e os antecedentes pessoais e familiares. A paciente referia anterior história de gastrite, porém, encontrava-se assintomática e havia suspenso o uso de antiácidos, que, normalmente, era prescrito por seu médico assistente.

Foi aferida sua pressão arterial e temperatura corporal no momento da consulta, tendo como resultados 110/70 e 36,5°C respectivamente, valores considerados dentro dos padrões da normalidade. Realizou-se exame clínico, observando placas brancas com bordas eritematosas, distribuídas em toda extensão da cavidade oral, com diâmetros diferenciados, principalmente na borda lateral da língua, com aspecto de uma lesão confluyente. Observou-se a presença de todos os elementos dentários.

O diagnóstico de candidose bucal dado foi baseado nos sinais e sintomas clínicos. Para o tratamento da lesão, utilizou-se a suspensão oral de nistatina por meio de bochechos quatro vezes ao dia. Após 24 horas do início do tratamento tópico, a paciente ainda referia sensação de ardência e dificuldades para se alimentar. Optou-se, então, por iniciar a medicação sistêmica, com uso de fluconazol 300 mg por dia, mantido por quatorze dias, período esse necessário para melhora completa da lesão e remissão dos sintomas. A paciente foi orientada a retornar ao consultório de gastroenterologia e adotar medidas básicas de higiene oral e controle de estresse.

### 41.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

Os fungos são seres vivos relativamente simples que habitam os mais variados ambientes, incluindo o corpo humano, o que pode vir a ocasionar infecções.

As infecções fúngicas podem ser classificadas em oportunistas ou primárias. As oportunistas decorrem de fungos que, comumente, podem ser encontradas no organismo do homem, porém, devido a uma imunodeficiência, tornam-se patogênicos, causando doenças. Já as primárias costumam afetar tanto indivíduos imunocompetentes como imunodeprimidos.

Esses microorganismos podem ocasionar diversas doenças com quadros clínicos bastante distintos, variando de acordo com a espécie do agente causador e com a área e o sistema do corpo afetado. Entre as mais conhecidas, estão a candidíase e as micoses.

## 41.2. HISTOPLASMOSE (*H. capsulatum*)

### 41.2.1. ETIOLOGIA

Existem duas variedades desse fungo, a *var capsulatum* e a *var duboisii* distinguíveis na forma leveduriforme. Apresenta como habitat o solo com fezes de animais, podendo persistir no ambiente contaminado por longo período.

A infecção é pela inalação de conídeos, geralmente é leve ou subclínica. A maioria dos conídeos chegam intactos nos alvéolos pulmonares, estimulando resposta inflamatória e desenvolvendo resposta celular tipo Th1, promovendo, assim, trachelares do *Histoplasma capsulatum*. Essa resposta promove a formação de granulomas epitelioides, com células gigantes e necrose caseosa que, posteriormente, fibrosam e calcificam, podendo permanecer por anos.

Com relação aos imunodeficientes, a imunodepressão podem desencadear infecção prévia. Deve-se atentar assim para pacientes com linfomas, transplantados renais, cardíacos e hepáticos, pacientes em uso de altas doses de corticosteroides e doentes com HIV.

### 41.2.2. FATORES DE RISCO

Crianças muito jovens e idosos têm sistemas imunológicos debilitados, por isso eles são mais propensos a desenvolver histoplasmoze disseminada - a forma mais grave da doença. Outros fatores que podem enfraquecer o sistema imunológico incluem: HIV ou AIDS; quimioterapia; drogas corticosteroides, como a prednisona; inibidores de TNF, frequentemente usado para controlar a artrite reumatoide; medicamentos que evitam a rejeição de transplantes de órgãos; e indivíduos que buscam o ecoturismo como uma forma de lazer ou trabalho.

### 41.2.3. QUADRO CLÍNICO

Na fase aguda, a maioria dos pacientes desenvolvem a doença de forma assintomática, dificultando o diagnóstico. O sintomas são mais comuns após exposição de alto inóculo, em pacientes imunossuprimidos e pacientes idosos. Pacientes com histoplasmoze pulmonar aguda apresentam febre, calafrios, dispneia, tosse, dor torácica subesternal; enquanto os pacientes com histoplasmoze pulmonar crônica apresentam tosse, dispneia, febre, dor torácica e suor noturno.

### 41.2.4. DIAGNÓSTICO

Baseia-se no encontro do fungo em secreções e/ou tecidos e nas reações sorológicas específicas. É necessário saber se houve contato prévio do paciente com áreas contaminadas na histoplasmoze pulmonar aguda, caso não haja acesso a esse dado, a sorologia é fundamental.

### 41.2.5. TRATAMENTO

#### HISTOPLASMOZE PULMONAR AGUDA

**De leve a moderada, com sintomas <4 semanas:** não é aconselhado tratamento. Entretanto, se os sintomas excederem um mês: itraconazol, 200 mg por VO, 3 vezes ao dia por 3 dias e então 1 ou 2 vezes ao dia por 6 a 12 semanas.

**Moderadamente grave ou grave:**

Primário: Anfotericina B lipossomal, 3 a 5 mg/kg/d por IV

Alternativo: complexo lipídico de anfotericina B, 5 mg/kg/dia IV ; anfotericina B, 0,7 a 1,0 mg /kg/dia, durante 1 a 2 semanas e então itraconazol, 200 mg, 3 vezes ao dia por 3 dias, depois 2 vezes ao dia por 12 semanas, acompanhado de metilprednisolona, 0,5 a 1 mg/kg/dia, durante 1 a 2 semanas.

**HISTOPLASMOSE PULMONAR CRÔNICA**

Itraconazol, 200 mg por VO, 3 vezes por dia, durante 3 dias e depois 2 vezes por dia por pelo menos 12 meses.

**41.3. PNEUMOCISTOSE (*Pneumocystis jirovecii*)****41.3.1. ETIOLOGIA**

O *Pneumocystis jirovecii* causa uma pneumonite intra-alveolar, decorrente da ocupação dos espaços aéreos por exsudato rico em proteínas e trofozoítos. O resultado é um shunt arteriovenoso intrapulmonar, espessamento da membrana alveolar e inflamação do parênquima, com conseqüente edema e fibrose.

**41.3.3. QUADRO CLÍNICO**

O quadro clínico consiste normalmente de pneumonia, febre, tosse não produtiva, taquipneia, períodos de dispneia, fadiga, perda de peso, cianose, taquicardia, sudorese noturna profunda, comprometimento pleural e pneumotórax.

**41.3.4. DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico é difícil, pois requer a identificação dos microrganismos no escarro ou no fluido bronquialveolar. A confirmação do diagnóstico ocorre, geralmente, em portadores de HIV, uma vez que os indivíduos imunocompetentes apresentam baixa carga fúngica.

Diagnóstico diferencial: tuberculose, histoplasmoze, pneumonias bacterianas (como as causadas por *Legionella* e *Mycoplasma*).

**41.3.2. FATORES DE RISCO**

Incluem defeito de imunidade celular e humoral. O risco aumenta quando portadores de HIV apresentam contagem de células TCD4+ são menores que 200/ $\mu$ L. Outros fatores são agentes imunopressores para câncer e transplantes. Também são grupo de risco pacientes que recebem agentes biológicos como infliximabe e etanercepte para artitre reumatoide e doenças intestinais inflamatórias, crianças com doença intestinal primária e lactentes prematuros subnutridos.

**41.3.5 TRATAMENTO**

**Primário:** trimetoprima + sulfametoxazol, 2 pílulas por VO, de 8 em 8 horas, durante 21 dias; dapsona, 10mg por VO, 1 vez ao dia + trimetoprima, 5mg/kg por VO, 3 vezes ao dia, durante 21 dias.

**Alternativo:** clindamicina, 300 mg a 450 mg por VO, de 6 em 6 horas + primaquina, 15 mg por VO, 1 vez ao dia, durante 21 dias; atovaquona, 750 mg por VO, 2 vezes ao dia, durante 21 dias, devendo ser tomado com comida.

## 41.4. ASPERGILOSE

### 41.4.1. ETIOPATOGENIA

*Aspergillus* são fungos filamentosos, dos dezoito grupos, doze são causadores de doença humana, entre os quais se destacam as espécies *A. fumigatus* (85%), *A. flavus* e *A. Niger*.

Em relação à aspergilose broncopulmonar alérgica, o processo patológico é caracterizado pela reação de hipersensibilidade dos tipos I, III e IV. Observa-se que as pessoas atópicas possuem maior predisposição para apresentar as formas alérgicas da aspergilose, a partir da colonização parcial das vias aéreas. O processo inicia-se com a inalação dos esporos que migrarão para os brônquios de maior calibre. O número de antígenos aumenta, estimulando a resposta inflamatória local e as imunoglobulinas A, E, G13.

A aspergilose broncopulmonar alérgica é estabelecida por meio de várias reações imunológicas, em que a imunoglobulina E (IgE) ativa receptores presentes nos mastócitos e basófilos, sendo liberada por reações de desgranulação e dos mediadores químicos. Há, então, um processo de vasodilatação com aumento da permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa do brônquio, o que facilita a retenção de mais esporos do fungo e afluxo de monócitos, eosinófilos, neutrófilos e leucócitos. Além disso, o sistema complemento também é ativado, tanto pela via clássica quanto pela alternativa, aumentando a injúria brônquica.

Nos pacientes com aspergilose pulmonar crônica, há um amplo espectro de doença subjacente, como TB ou sarcoidose. Os pacientes são imunocompetentes, exceto por disfunção na regulação de citocinas, coincidindo com a incapacidade de elaborar resposta TH1-like.

### 41.4.3. QUADRO CLÍNICO

Os pacientes com aspergiloma têm doença pulmonar subjacente, hemoptise, febre baixa, fadiga, fibrose pulmonar, tosse crônica produtiva e perda de peso. Os pacientes com aspergilose pulmonar invasiva apresentam febre, tosse, escarro e dor torácica do tipo pleurítica. Os pacientes com aspergilose pulmonar alérgica têm asma aguda, fibrose pulmonar, perda de peso, febre, períodos de dispneia, fadiga, hemoptise com destruição da via aérea, cianose e taquicardia.

### 41.4.4. DIAGNÓSTICO

Os principais critérios diagnósticos para essa doença são asma, bronquiectasias centrais, hipersensibilidade cutânea imediata a *A. Fumigatus*, eosinofilia no sangue e escarro, IgE total e específica aumentada e infiltrados pulmonares transitórios.

A asma e a fibrose cística são condições clínicas que fazem diagnóstico diferencial com a aspergilose e, muitas vezes, podem estar associadas.

### 41.4.2. FATORES DE RISCO

São fatores que aumentam o risco de morte a infecção após transplante, sua rejeição, neutropenia, infecção por citomegalovírus, uso prolongado de corticoides e imunossupressores, API disseminada, monocitopenia, carga fúngica, derrame pleural associado, insuficiência renal, infecção bacteriana de repetição; e idade avançada.

#### **41.4.5. TRATAMENTO**

##### **ASPERGILOSE BRONCOPULOMONAR ALÉRGICA**

Primário: corticosteroides.

Alternativo: itraconazol, 200 mg por VO, duas vezes ao dia, 16 semanas ou mais.

##### **ASPERGILOSE INTRAPULMONAR INVASIVA**

Primário: voriconazol, 6mg/kg por IV, de 12 em 12 horas, 1 vez ao dia; ou 4mg/kg por IV, de 12 em 12 horas; ou 200 mg por VO, de 12 em 12 horas para pessoas com peso  $\geq$  40 kg e 100 mg por VO, de 12 em 12 horas para pessoas com peso <40 kg.

Alternativo: isavuconazol, 200 mg por IV/VO, de 8 em 8 horas, 1 vez ao dia e depois 200 mg IV/VO, 1 vez ao dia; anfotericina B lipossômica, 3 a 5 mg/kg/dia por IV; complexo lipídico de anfotericina B, 5 mg/kg/dia por IV; caspofungina, 70 mg/dia e depois 50 mg/dia; micafungina, 100 mg, 2 vezes ao dia; posaconazol, 200 mg, 4 vezes ao dia, depois 400 mg, 2 vezes ao dia após a estabilização da doença.

##### **ASPERGILOMA**

Não há terapia e nem ressecção cirúrgica. Eficácia dos agentes antimicrobianos não comprovada.

### **41.5. COCCIDIOIDOMICOSE**

#### **41.5.1. ETIOPATOGENIA**

Conhecida como febre do vale, existem duas espécies, *C. immitis* e *C. posadasii*, denominados de Coccidoides. O fungo apresenta pequeno tamanho que permite que penetre pelas defesas mecânicas iniciais das mucosas e na árvore brônquica, onde a infecção inicial no hospedeiro não imune. Em hospedeiros susceptíveis, aumentam de tamanho e desenvolvem septações internas. As estruturas resultantes, chamadas esporulas, podem-se romper e liberar endosporos, propagando a infecção localmente.

Em pacientes assintomáticos ou cuja infecção se resolveu, a hipersensibilidade tardia é frequentemente documentada.

#### **41.5.2. FATORES DE RISCO**

O risco é maior mediante o contato direto com solo. Onde haja Coccidioide, existem surtos associados a escavações arqueológicas. São poucos os fatores conhecidos de solos potencialmente contaminados, porém foi vista uma relação com solos que passaram por períodos de aridez após estações chuvosas.

#### **41.5.3. QUADRO CLÍNICO**

Nessa doença, a grande maioria dos doentes desenvolvem infecção assintomática ou doença respiratória leve, e o resto desenvolve a doença de forma variável.

Embora se manifeste principalmente como uma doença respiratória, em certos grupos, a chance de disseminação ou desenvolvimento de uma infecção crônica permanece alta, como indivíduos com HIV e receptores de drogas imunomoduladoras ou drogas imunossupressoras ou doses altas de corticosteroides.

#### **41.5.4. DIAGNÓSTICO**

Para o diagnóstico laboratorial, deve-se evitar o cultivo, devido ao risco de contaminação. O exame histopatológico pode ser realizado a partir de material obtido por biópsia de lesão tegumentar, pulmonar, osteoarticular, cerebral ou de outros materiais suspeitos e em necropsia.

Também pode ser realizado o exame imunológico, buscando anticorpos precipitantes tipo IgM e IgG. Nas formas meníngeas, recomenda-se, também, realizar essas reações com o líquido cefalorraquidiano, tanto para o diagnóstico quanto para o seguimento do tratamento.

O teste cutâneo para detectar hipersensibilidade retardada é altamente específico e bastante sensível e, geralmente, é realizado em áreas endêmicas. Os exames inespecíficos que são úteis para a avaliação do paciente incluem exames radiológicos e tomográficos, feitos nos sítios acometidos, principalmente no tórax, e podem auxiliar muito no diagnóstico.

Diagnóstico diferencial: tuberculose.

#### **41.5.5. TRATAMENTO**

##### **FORMA PULMONAR PRIMÁRIA EM PACIENTES COM BAIXO RISCO DE COMPLICAÇÃO OU DISSEMINAÇÃO**

O tratamento com antifúngico geralmente não é recomendado. Tratar febre, perda de peso ou fadiga que não se resolvam dentro de 4 a 8 semanas.

##### **Casos leves a moderados**

Primário: solução de itraconazol, 200 mg por VOI ou IV, duas vezes ao dia.  
Alternativo: fluconazol, 400 mg por VO, a cada 24h, por 3 a 12 meses.

##### **Casos graves localizados ou disseminados**

Primário: anfotericina B, 0,6 a 1 mg/kg/dia, por 7 dias e então 0,8 mg/kg nos dias seguintes.  
Alternativo: anfotericina B lipossomal, 3 a 5 mg/kg/dia por IV; complexo lipossomal de anfotericina B, 5mg/kg/d por IV até melhora clínica, seguido de itraconazol ou fluconazol por, pelo menos, 1 ano.

### **41.6. CANDIDÍASE**

#### **41.6.1. ETIOPATOGENIA**

É, habitualmente, transmitida pelo deslocamento de seu nicho normal para a corrente sanguínea ou outros tecidos. A primeira tentativa de defesa do hospedeiro é a fagocitose e a destruição por neutrófilos, monócitos e macrófagos.

Assim, muitos mecanismos que operam no interior de neutrófilos e macrófagos provocam a destruição das leveduras. A imunidade celular também participa na defesa contra a infecção por Candida, sendo as células T responsáveis pela imunidade contra Candida em superfícies mucosas.

#### **41.6.2. FATORES DE RISCO**

Os indivíduos com neoplasia hematológica, neutropenia, usuários prévios de agentes citotóxicos e corticosteroides correspondem aos indivíduos com risco de infecção grave por Candida.

### 41.6.3. QUADRO CLÍNICO

Os pacientes com candidíase orofaríngea apresentam placa cremosa e esbranquiçada sobre a língua e mucosa bucal, lesões eritematosas simétricas e bem definidas no dorso da língua com perda da papila, e após a remoção, a área pode estar dolorosa, inflamada e com sangramento. Os portadores de candidíase esofágica têm disfagia, dor retroesternal, odinofagia, monilíase oral, náuseas, vômitos, hematêmese e febre.

Os pacientes com candidíase vaginal apresentam corrimento vaginal, prurido e edema eritematoso da membrana vaginal e da região labial.

### 41.6.4. DIAGNÓSTICO

Na candidíase oral, o diagnóstico é feito pela visualização de pseudo-hifas ou hifas, realizando-se procedimentos de acordo com o tipo de coleta de amostra. Contudo, em muitos casos, o exame clínico é suficiente.

Na esofagite, é realizada endoscopia com biópsia e cultura. Nos casos de Candidíase invasiva, observa-se o isolamento de microrganismos de fluidos corporais ou de biópsia, apesar de um resultado negativo não afastar o diagnóstico de candidíase sistêmica.

Não há ainda um teste diagnóstico eficiente que diferencie os pacientes com semeadura inconsequente do sangue, daquelas cujas hemoculturas positivas representam disseminação hematogênica para diversos órgãos.

**Diagnóstico diferencial:** dermatite seborreica, *tinha cruris* e eritrasma, leucoplaquia pilosa por outras causas. No caso da esofagite, o quadro é semelhante ao causado por agentes como citomegalovírus e herpes simples.

### 41.6.5. TRATAMENTO

#### ESOFÁGICA

**Primário:** fluconazol, 200 mg a 400 mg por IV/VO, 1 vez ao dia; caspofungina, 50 mg po IV, 1 vez ao dia; micafungina 150 mg por IV, 1 vez ao dia; anidulafungina, 200 mg por IV e depois 100 mg por IV, 1 vez ao dia; anfotericina B, 0,5 mg/kg por IV, 1 vez ao dia.

**Alternativo:** itraconazol, 200 mg, 1 vez ao dia; posaconazol, 400 mg, duas vezes ao dia, durante 3 dias, depois 400 mg, uma vez ao dia; voriconazol, 200 mg de 12 em 12 horas.

#### OROFARÍNGEA

**Primário:** clotrimazol, 10 mg por VO, 5 vezes ao dia; nistatina, suspensão ou pastilhas por VO, 4 vezes ao dia; fluconazol, 100 mg a 200 mg, 1 vez ao dia.

**Alternativo:** itraconazol, 200 mg, 1 vez ao dia; posaconazol, 400 mg, 2 vezes ao dia, durante 3 dias, depois 400 mg, 1 vez ao dia; voriconazol, 200 mg de 12 em 12 horas; caspofungina, 70 mg e depois 50 mg por IV, 1 vez ao dia; micafungina 100 mg por IV, 1 vez ao dia; anidulafungina 200 mg por IV e depois 100 mg por IV, 1 vez ao dia; anfotericina B 0,3 mg/kg, 1 vez ao dia.

#### Vaginal

Butoconazol 2% creme, 1 vez ao dia, na hora de ir dormir, por 3 dias; clotrimazol, 100 mg de tablete vaginal, 2 vezes na hora de ir dormir, por 3 dias ou creme 1%, na hora de dormir, por 7 dias; miconazol, 200 mg de suplemento vaginal, 1 vez antes de dormir, por 3 dias; fluconazol, 150 mg por VO, 1 vez; itraconazol 200 mg por VO, 2 vezes ao dia, por 1 dia.

## 41.7. CRIPTOCOCOSE

### 41.7.1. ETIOPATOGENIA

*Cryptococcus neoformans* compreende em duas variedades: *C. neoformans* e *C. gattii*. A patogenia pode ser induzida pelas características do estabelecimento de infecção, capacidade de sobreviver no hospedeiro e fatores de virulência que alteram o grau de patogenicidade.

Os propágulos, com diâmetro < 1 µm, disseminados no meio ambiente, são inalados pelo hospedeiro, por meio do trato respiratório, penetram e se instalam nos alvéolos pulmonares. Ao chegar ao pulmão, os basidiósporos se transformam em leveduras encapsuladas, na temperatura de 37°C.

Nesse órgão, elas podem permanecer latentes dentro de um complexo linfonodal pulmonar primário desenvolvido pelo hospedeiro, podem morrer ou serem reativadas e causar a doença.

### 41.7.2. FATORES DE RISCO

Fazem parte pessoas com malignidade hematológica, câncer e portadores de HIV.

### 41.7.3. QUADRO CLÍNICO

Acomete, principalmente, pulmão e SNC. Outros locais menos frequentes são pele, próstata, olhos, ossos, articulações. A doença também pode-se disseminar e infectar vários órgãos em pacientes imunodeprimidos.

As manifestações clínicas da infecção pulmonar são febre, mal-estar, perda de peso, anemia, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. As manifestações clínicas da infecção do sistema nervoso central são dor de cabeça, febre, neuropatias cranianas e irritação meníngea.

### 41.7.4. DIAGNÓSTICO

Além das manifestações clínicas, para haver a confirmação, faz-se a evidenciação do criptococo por meio do uso de tinta da nanquim. Essa técnica é a consagrada para diagnóstico das meningites criptocócicas. Pode-se isolar o criptococo, também, na urina ou secreção purulenta. A sorologia, no LCR e no soro, e a histopatologia podem ser úteis.

**Diagnóstico diferencial:** toxoplasmose, tuberculose, meningoencefalites, sífilis, sarcoidose, histoplasmose e linfomas

### 41.7.5. TRATAMENTO

#### SEM MENINGITE E AIDS

**Primário:** fluconazol, 400 mg/dia por IV ou VO, durante 8 semanas a 6 meses. Para casos mais graves: anfotericina B, 0,5 a 0,8 mg/kg/dia por IV até resposta, em seguida, mudar para fluconazol, 400 mg por VO, a cada 24h, por 8 a 11 semanas.

**Alternativo:** itraconazol, 200 a 400 mg solução, a cada 24h por 6 a 12 meses; anfotericina B, 0,3 mg/kg/dia por IV + flucitosina, 37,5 mg/kg por VO, 4 vezes ao dia, por 6 semanas.



## 41.8. PENICILIOSE

### 41.8.1. ETIOPATOGENIA

É causada por um fungo dimórfico *Penicillium marneffe*, agora renomeado como *Talaromyces marneffe*.

A transmissão da peniciliose é feita por via aérea. Os conídios de *P. marneffe* inalados são englobados pelos macrófagos e processados no sistema reticuloendotelial. Os organismos permanecem então latentes e proliferam após a deterioração do sistema imunológico do hospedeiro.

### 41.8.2. FATORES DE RISCO

Exposição ao solo contaminado, principalmente em períodos chuvosos.

### 41.8.3. QUADRO CLÍNICO

Pode variar de uma infecção cutânea a uma infecção disseminada. Os pacientes apresentam pápulas e nódulos coloridos na pele em forma de cúpula, febre, mal-estar, perda de peso, anemia, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia.

### 41.8.4. DIAGNÓSTICO

O isolamento de *P. marneffe* a partir de cultura de tecidos é o padrão-ouro.

O diagnóstico preliminar pode ser feito na presença de lesões cutâneas clássicas e visualização do fungo na biópsia de pele usando a prata de metenamina de Grocott-Gomori (GMS).

O PCR é o diagnóstico de escolha, uma vez que proporciona um diagnóstico altamente sensível e rápido.

### 41.8.5. TRATAMENTO

**Primário:** anfotericina B, 0,5 a 1 mg/kg/dia, duas vezes por semanas, seguido por itraconazol, 400 mg/dia, por 10 semanas e então, 200mg /dia, indefinidamente para pacientes infectados pelo HIV.

**Alternativo:** para pacientes menos doentes, itraconazol, 200 mg por VO, 3 vezes por dia, por 3 dias e, então, 200 mg, 2 vezes por dia, por 12 semanas e, então, 200 mg a cada 24h.

## 41.9. DERMATOFITOSSES

### 41.9.1. ETIOPATOGENIA

Em parasitismos de unha e cabelo, os dermatófitos são idênticos, mas diferenciam-se nos de cabelo. Usualmente indistinguíveis em aparasitismo, os dermatófitos podem ser identificados quando isolados em cultivo.

As dermatofitoses podem ser adquiridas por contato com *artroconídios* em solo contaminado ou com lesão de animais contaminados. A invasão pode ficar limitada à capa córnea ou atingir camadas mais profundas e provocar reação inflamatória. Essa invasão é devido à queratinase, enzima produzida por dermatófitos. A persistência das lesões ocorre pelo equilíbrio entre o crescimento e a renovação da pele.

### 41.9.2. FATORES DE RISCO

Em imunodeficientes, diabéticos ou portadores de endocrinopatias, as lesões podem ser mais extensas e profundas.

### 41.9.3. QUADRO CLÍNICO

Os pacientes podem ter lesões de crescimento centrífugo limitadas por bordas eritemato-vesico-crostosas; foliculite superficial ou profunda; área escamosa circular no couro cabeludo com alopecia ou fios fraturados; lesões de quérion; lesão única no dorso do nariz estendida pela face, de borda apagada circundando área eritemato-pápulo-escamosa em formato de asa de borboleta; vesículas ou crostas amarelas escuras nos pés; áreas escamosas assentadas em base eritematosa hiperkeratótica na planta dos pés ou na palma das mãos; lesões eritemato-escamosas avermelhadas nas regiões inguinais; e lesões nas unhas de aspecto variável, desde simples manchas esbranquiçadas a espessamentos com destruição da lâmina externa da unha e hiperqueratose subungueal (unha amarela grossa).

### 41.9.4. DIAGNÓSTICO

Além das manifestações clínicas, existem métodos que variam de acordo com o tipo de dermatofitose. Na onicomicose, por exemplo, é baseado no cultivo, na identificação do agente etiológico, seja morfológico, seja com auxílio de provas bioquímicas.

### 41.9.5. TRATAMENTO

#### ONICOMICOSE

Terbinafina, 250 mg por VO, 1 vez por semana, durante 6 semanas; itraconazol, 200 mg, por VO, 2 vezes ao dia, durante 3 meses ou 2 vezes ao dia, durante 1 semana do mês, em 2 meses; fluconazol, 150 a 300 mg por VO, 1 vez na semana, durante 3 a 6 meses.

## 41.10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, D. S. de et al. **Infecções por *Aspergillus spp***: aspectos gerais. Rio de Janeiro, p. 111-120.

BENNETT, J. E. *Aspergillus species*. In: MANDELL, G. J.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Principles and practice of infectious diseases**. 4. ed. Nova York: Churchill Livingstone, 1995. p. 2306-2311.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Doenças infecciosas e parasitárias**: aspectos clínicos, vigilância epidemiológica e medida de controle: guia de bolso. 2. ed. Brasília: Funasa, 2000.

BRIZENDINE, K. D.; BADDLEY, J. W.; PAPPAS, P. G. Pulmonary cryptococcosis. **Semin. Respir. Crit. Care Med.**, Nova Iorque, v. 32, n. 6, p. 727-734, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/22167400/>. Acesso em: 16 Jan 2019.

DEUS FILHO, A. Capítulo 2: coccidioidomicose. **J. bras. pneumol.**, Piauí, v. 35, n. 9, p. 920-930, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n9/v35n9a14.pdf> . Acesso em: 18 de janeiro.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmose. **Rev. Soc. Bras. Med.**, Belo Horizonte, v. 42, n. 2, p.192-198, 2009. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid). Acesso em: 16 de janeiro de 2019.

GILBERT, D. N. et al. Treatment of Fungal Infections. In: GILBERT, David N. et al. **The sanford guide to antimicrobial therapy**. 40th. ed. Sperryville: Sanford Guide, 2010. v. 1, Table 11a, p. 98-111.

LONGO, D. L. et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.

MEDOFF, G. et al. Correlation between pathogenicity and temperature sensitivity in different strains of *Histoplasma capsulatum*. **J. Clin. Invest.**, Nova Iorque, v. 78, n. 6, p.1638-1647, 1986. Disponível em: <https://dm5migu4zj3pb.cloudfront.net/manuscripts/112000/112757/JCI86112757.pdf>. Acesso em: 17 Jan 2019.

PERFECT, J. R.; CASADEVALL, A. Cryptococcosis. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, Washington DC, v. 16, n. 4, p. 837-874, 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12512184/>. Acesso em: 16 Jan 2019

PERFECT, J. R. *Cryptococcus neoformans* and *cryptococcus gattii*. In: BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. (edit.). **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 2934–2948.

SATO, Y. et al. Rapid diagnosis of cryptococcal meningitis by microscopic examination of centrifuged cerebrospinal fluid sediment. **J. Neurol.Sci.**, Kurume, v. 164, n. 1, p. 72-75, 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10385051/>. Acesso em: 16 Jan 2019

SEPULVEDA, V. E.; WILLIAMS, C. E. ; GOLDMAN, W. E. Comparison of phylogenetically distinct histoplasma strains reveals evolutionarily divergent virulence strategies. **MBio**, Washington, v. 5, n. 4, p. e1376, 2014. Disponível em: <https://mbio.asm.org/content/5/4/e01376-14> . Acesso em: 17 Jan 2019.

SUN, J. *et al.* Molecular identification of *Penicillium marneffeii* using rolling circle amplification. **Mycoses, Berlim**, v. 54, n. 6, p. 751-759, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929692>. Acesso em: 18 jan. 2019.

VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto - **Tratado de Infectologia** - 2 Volumes - 4ª Edição, Editora Atheneu, 2010.

VICENTINI, A. P. et al. Histoplasmose: um risco ocupacional entre pesquisadores que realizam trabalho de campo. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, local da publicação São Paulo , v. 71, n. 4, p. 747-752, 2012. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Adriana\\_Vicentini/publication](https://www.researchgate.net/profile/Adriana_Vicentini/publication). Acesso em: 16 de janeiro de 2019.

WALSH, T. J. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. **Clin. Infect. Dis.**, local da publicação???, v. 46, n. 3, p. 327-360, 2008. Disponível em: <https://watermark.silverchair.com/46-3-327.pdf>. Acesso em: 19 de janeiro de 2019.

WONG, S.Y. N.; WONG, K. F. Penicillium marneffeii Infection in AIDS. **Patholog. Res. Int.**, Nova Iorque, v. 2011, p. 764293, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3038620/>. Acesso em: 18 Jan. 2019.

ZHOU, F. et al. Retrospective analysis of 15 cases of penicilliosis marneffeii in a Southern China Hospital. **Mycopathologia, The Hauge**, v. 177, n. 5-6, p. 271-279, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24715630>. Acesso em: 18 Jan. 2019.

# 42 LEISHMANIOSE

Matheus Pinho Esmeraldo, Yasmin Camelo de Sales, Mateus Bomfim Nogueira de Queiroz, Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

J.C.P., sexo masculino, 3 anos, natural e procedente de Sobral, vem à UBS trazido por sua mãe, que se queixa que o menor apresenta astenia e episódios diários de febre alta (39°C) há 15 dias. Há cerca de seis meses, o menor vinha apresentando febre, inapetência, palidez, sonolência e aumento do volume abdominal. Há 15 dias, houve piora progressiva do quadro, com febre alta (39°C), episódios diários de diarreia mucossanguinolenta e dispneia aos esforços, o que levou a mãe do paciente a ir a uma UPA. No mesmo período, apresentou tosse produtiva, porém sem expectoração, além de edema em pés. Nega vômitos, sangramentos e alterações urinárias.

Calendário vacinal em dia. Cria três cachorros não vacinados. Refere surtos de diarreia na região. Reside em casa de alvenaria com água encanada. Refere que há muito lixo e água parada ao redor da residência.

Ao exame físico, apresentou temperatura de 38°C, mucosas hipocoradas ++/4+, abdome globoso à custa de visceromegalia, rígido, indolor à palpação, RHA não audíveis, traube ocupado, fígado palpável a 4 cm do rebordo costal direito e a 2,5cm do apêndice xifoide. Ponta do baço palpável em fossa ilíaca esquerda. Extremidades bem perfundidas e discreto edema +/4+. Apresentou ainda murmúrio vesicular universal com roncos e crepitações em base esquerda, além de submacicez à percussão da mesma área.

Exames complementares: PCR e VHS aumentadas, anemia (Hb: 3,8 g/dL) normocítica e normocrômica, leucopenia (1800 cel/mm<sup>3</sup>) com neutropenia (7%), trombocitopenia (48.000 cel/mm<sup>3</sup>), hipoalbuminemia (2,7 mg/dL) com hiperglobulinemia (5,7 mg/dL) e parasitológico de fezes revelando *Entamoeba histolytica*.

## 42.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

As leishmanioses são, primariamente, consideradas zoonoses, porém podem entrar em contato com o homem por meio do ciclo de vida do parasita, transformando-as em antropozoonoses. São classificadas em duas síndromes clínicas: leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar e leishmaniose tegumentar (LT). O curso da infecção vai depender das características de cada hospedeiro e da espécie de *Leishmania* envolvida, podendo ser uma doença assintomática ou levar a um quadro grave. Todos os anos, são cerca de 2 milhões de novos casos de leishmanioses ao redor do mundo. De LV, são estimados cerca de 500 000 casos novos e 50 000 mortes, sendo 90% concentrados no subcontinente indiano, África Oriental e Brasil. A leishmaniose cutânea (um tipo de LT) é uma doença de incidência anual estimada de um milhão a 1,5 milhão de novos casos. 90% dos casos se concentram em

7 países (Afeganistão, Argélia, Brasil, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria). A leishmaniose mucocutânea (outra forma de LT), por sua vez, é restrita à América do Sul.

*L. infantum*, *L. donovani* e *L. chagasi* são os principais agentes etiológicos envolvidos na LV, sendo este último o principal responsável pela doença na América do Sul. Já as espécies causadoras de LT são: *L. braziliensis*, *L. guyanensis* e *L. amazonensis*. O vetor mais comumente implicado na transmissão da LV é o *Lutzomyia longipalpis*. Com relação à transmissão da LT, já foram identificados: *Lutzomyia flaviscutellata*, *Lu. whitmani* e *Lu. umbratilis*.

Parasitas do gênero *Leishmania* são protozoários flagelados. Eles replicam nos macrófagos de um hospedeiro vertebrado na forma amastigota, um estágio que não possui flagelo. Quando o vetor se alimenta do hospedeiro infectado, o protozoário passa para a forma promastigota, que possui o flagelo. O vetor infectado, durante a sua alimentação, regurgita parte do conteúdo do seu tubo digestivo e, assim, transmite mais promastigotas infectantes, reiniciando o ciclo.

## 42.2. LEISHMANIOSE VISCERAL

### 42.2.1. FATORES DE RISCO

A LV é própria de clima seco e de ambiente composto por vales e montanhas, além de ser bem característica de áreas com baixo índice socioeconômico. Segundo o Ministério da Saúde, em 19 anos de notificação (1984-2002), as manifestações da doença somaram 48.455 casos, sendo que, aproximadamente, 66% deles ocorreram nos estados da Bahia, do Ceará, Maranhão e Piauí. Contudo, com a urbanização da LV, principalmente nas periferias dos grandes centros urbanos, há áreas conhecidas de terra firme nas diferentes regiões e em faixas litorâneas do Nordeste.

A doença é mais frequente em crianças menores de 10 anos (54,4%), sendo 41% dos casos registrados em menores de 5 anos devido à imaturidade imunológica celular, agravada pela desnutrição. O sexo masculino é o mais afetado (60%).

### 42.2.2. ETIOPATOGENIA

Essa infecção é, imunologicamente, caracterizada pela preferencial expansão dos subtipos de linfócitos CD4+ que se polarizam em padrões Th1 ou Th2. Os linfócitos se tornam incapazes de produzir interleucinas de padrão Th1 (IFN- $\gamma$ , IL-2) e produzem em elevadas quantidades, interleucinas do padrão Th2 (IL-4, IL-10). Com isso, a *Leishmania* é incapaz de ser destruída pelos macrófagos.

Além disso, ocorre uma ativação policlonal dos linfócitos B, o que resulta em uma produção excessiva de anticorpos específicos e inespecíficos a vários tipos de epítopos diferentes. Logo, ocorre elevação acentuada na fração de  $\gamma$ -globulinas.

As reações teciduais dependem de fatores relacionados ao agente etiológico e da maneira como o organismo responde à infecção. Assim, devido à infecção, ocorre uma resposta tecidual que pode ser de diferentes intensidades, podendo resolver o processo inflamatório ou levar a manifestações clínicas exuberantes.

A doença se caracteriza pelo comprometimento do sistema reticuloendotelial (SRE), em que os parasitas permanecem, multiplicam-se e disseminam-se. Estruturas como baço, fígado e medula óssea ficam bastante comprometidas.

### 42.2.3. QUADRO CLÍNICO

O período de incubação é em torno de 2 a 6 meses, podendo variar entre 10 dias a 2 anos.

Quando o início é abrupto, geralmente, a primeira manifestação da doença é febre, acompanhada de sinais de infecção crônica sistêmica (fadiga, astenia, perda de peso e inapetência). Ela costuma ser de moderada a alta intensidade, de curso intermitente e irregular (2 a 3 picos diários), e pode vir associada com calafrios. Em outros casos, o início é insidioso, e o paciente não sabe precisá-lo. De um modo geral, o início tende a ser brusco nos adultos e insidioso nas crianças.

Com a evolução da doença, a febre continua presente, porém pode diminuir de intensidade, e o paciente, normalmente, não apresenta desconforto e sinais de toxemia. A esplenomegalia é a segunda manifestação clínica mais comum e costuma ser firme, imóvel e indolor. A hepatomegalia é menos frequente e surge depois.

O estado geral dos pacientes, muitas vezes, é precário. O emagrecimento e a palidez se tornam mais evidentes, contrastando com o apetite preservado. Os cabelos são secos e quebradiços, com o clássico sinal da bandeira (cabelos com duas ou três colorações), os cílios estão alongados e o edema dos pés e das mãos é frequente. Fadiga e astenia são agravadas pela anemia.

Diarreia é, frequentemente, reportada e pode ser causada por ulcerações na mucosa intestinal e pode estar associada a agentes infecciosos. O envolvimento pulmonar também é frequentemente devido a infecções secundárias. Episódios de sangramento são possíveis, principalmente a epistaxe, podendo ocorrer em 70% dos pacientes.

No período final, os pacientes estão gravemente enfermos. É comum dispneia aos mínimos esforços, sopro sistólico plurifocal e insuficiência cardíaca. Pancitopenia periférica com globulinas elevadas é regra nesses pacientes e, em geral, esses casos não respondem, prontamente, ao tratamento habitual. As causas mais frequentes de óbito são infecções sobrepostas, anemia severa e hemorragias.

Porém, nem todos os pacientes apresentam o quadro clínico clássico mencionado. Em crianças nas áreas endêmicas, a forma mais comum da doença é oligossintomática ou subclínica. Há presença de febrícula, diarreia, sudorese, tosse seca, adinamia, e discreta organomegalia e, em alguns casos, comprovação parasitológica. Cerca de dois terços evoluem para cura espontânea, e um terço pode evoluir para a forma clássica. Esse último desfecho é possível devido à desnutrição, comum nas áreas endêmicas.

### 42.2.4. DIAGNÓSTICO

Apresentação clínica combinada com contexto epidemiológico e parâmetros biológicos inespecíficos leva a uma suspeita de LV, mas a confirmação diagnóstica necessita de métodos parasitológicos ou imunológicos. Em áreas endêmicas, qualquer caso de febre com mais do que duas semanas, esplenomegalia e/ou perda de peso leva o indivíduo a ser suspeito de ser portador da doença.

Com relação aos achados laboratoriais inespecíficos, o mais frequente é a anemia normocítica e normocrômica. Juntamente com a leucopenia, normalmente é associada com neutropenia e com a trombocitopenia, formando o sinal clássico da pancitopenia. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) estão frequentemente elevadas. As proteínas plasmáticas estão alteradas, com baixos níveis de albumina e hipergamaglobulinemia, o que leva a uma inversão da relação albumina/globulina. Aumento de ureia e creatina já foram descritas.

O diagnóstico parasitológico pode ser confirmado pela demonstração de formas amastigotas no tecido com coloração de Wright-Giemsa, por isolamento de promastigotas em cultura, ou com reação em cadeia da polimerase. Aspiração esplênica, biópsia hepática, aspirado de linfonodo e aspirados de medula óssea são usados com sucesso. O baço é o local mais sensível de todos (visualização em 95%), porém, no nosso meio, o aspirado de medula óssea (visualização em 70%) é mais rotineiramente realizado.

A intradermorreação de Montenegro, de valor diagnóstico nos casos de Leishmaniose tegumentar, em geral, é negativa na LV. Entretanto, pode ser utilizada como critério de cura, pois torna-se positiva após o tratamento.

Quanto ao diagnóstico sorológico, a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e o ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) com antígeno de promastigota e a ELISA com antígenos recombinantes são os testes mais utilizados. O antígeno K39 atualmente é o mais específico para o diagnóstico da doença. O seu produto recombinante (rK39) foi empregado para o ELISA e fita imunocromatográfica. Esses métodos exibiram sensibilidade e especificidade acima de 95% em pesquisas no Brasil. Os títulos para rk39 e outros testes sorológicos permanecem elevados e detectáveis após um tratamento bem-sucedido, porém, nos pacientes com AIDS, pode haver falso-negativo. Falso-positivo ocorre quando há reação cruzada com outros anticorpos em pacientes com hanseníase, Chagas, LT, entre outros.

#### 42.2.5. TRATAMENTO

O tratamento engloba terapêutica específica e medidas adicionais, como hidratação, antitérmicos, antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional. Exames laboratoriais e eletrocardiográficos deverão ser realizados durante o tratamento para acompanhar a evolução e identificar possível toxicidade medicamentosa.

**Tabela 1.** Modelos de prognóstico construídos pela adição de variáveis clínicas ou de variáveis clínicas e laboratoriais, ponderadas pela força da associação estatística para a morte em pacientes com menos de 2 anos de idade com diagnóstico de leishmaniose visceral.

Variável	Peso da variável no modelo	Peso da variável no modelo clínico e laboratorial
<b>Idade</b>		
< 12 meses	1	1
> 12 meses	0	0
<b>Sangramento</b>		
1-2 sítios	1	1
3-4 sítios	2	2
5-6 sítios	4	4
<b>Edema</b>	1	2
<b>Icterícia</b>	1	-
<b>Dispneia</b>	1	1
<b>AST ou ALT acima de 100K/L</b>	-	3
<b>Pontuação máxima</b>	8	11

FONTE: Guia de Vigilância da Saúde, 2016 (Adaptado).



**Tabela 2.** Modelos de prognóstico construídos pela adição de variáveis clínicas e laboratoriais, ponderadas pela força da associação estatística para a morte em pacientes com mais de 2 anos de idade diagnosticados com leishmaniose visceral.

Variável	Peso da variável no modelo	Peso da variável no modelo clínico e laboratorial
<b>Idade</b>		
2-20 anos	-	-
20-40 anos	1	1
> 40 anos	2	2
<b>Sangramento</b>		
1-2 sítios	1	1
3-4 sítios	2	2
5-6 sítios	3	3
<b>AIDS</b>	2	3
<b>Edema</b>	1	1
<b>Icterícia</b>	1	1
<b>Dispneia</b>	1	1
<b>Infecção bacteriana</b>	1	1
<b>Leucócitos abaixo de 1.500/mm<sup>3</sup></b>	-	2
<b>Plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup></b>	-	3
<b>Insuficiência renal*</b>	-	3
<b>Pontuação máxima</b>	11	20

\*Taxa de filtração glomerular abaixo de 60mL/min/m<sup>2</sup> ou creatinina sérica acima dos níveis superiores para a idade.

FONTE: Guia de Vigilância da Saúde, 2016 (Adaptado).

Recomenda-se o antimoniato de N-metilglucamina, um antimonial pentavalente, como fármaco de primeira escolha para o tratamento da LV, exceto em algumas situações, nas quais se recomenda o uso da anfotericina B, prioritariamente em sua formulação lipossomal, como: idade menor que 1 ano ou maior que 50 anos, insuficiência, renal, hepática ou cardíaca; escore de gravidade: clínico > 4 ou clínico-laboratorial >6; uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT; intervalo QT corrigido maior que 450ms; gestantes; hipersensibilidade ao antimonial pentavalente; infecção por HIV e outras comorbidades ou medicações que comprometem a imunidade; falha terapêutica com outro medicamento. Caso não haja indicação para a forma lipossomal, poderá ser adotado o desoxicolato de anfotericina B. A decisão quanto à duração do tratamento deve ser baseada na evolução clínica, considerando a velocidade da resposta e a presença de comorbidades.

Quando o escore clínico for maior ou igual a 4, ou o escore clínico-laboratorial for maior ou igual a 6, o tratamento deve ser realizado em âmbito hospitalar. Para os demais casos, a hospitalização do paciente é opcional.

#### A) DOSE E VIA DE APLICAÇÃO

- **ANTIMONIAL PENTAVALENTE:** 20mg/Sb+5/kg/dia, IV ou IM, uma vez ao dia, por, no mínimo, 20 e no máximo 40 dias.

- **ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL:** 3mg/kg/dia, durante 7 dias, ou 4mg/kg/dia, durante 5 dias em infusão venosa, em uma dose diária.
- **DESOXICOLATO DE ANFOTERICINA B:** 1mg/kg/dia por infusão venosa, durante 14 a 30 dias.

## B) RECOMENDAÇÕES

- **ANTIMONIAL PENTAVALENTE:** monitorar enzimas hepáticas, função renal, amilase e lipase sérica. Em pacientes com idade maior que 40 anos ou que tenham antecedentes familiares de cardiopatia, deve-se realizar eletrocardiograma no início, durante (semanalmente) e ao final do tratamento para monitorar o intervalo QT corrigido, arritmias e achatamento da onda T.
- **ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL E DESOXICOLATO DE ANFOTERICINA B:** monitorar função renal, potássio e magnésio séricos. Repor potássio, quando indicado. Na disfunção renal, com níveis de creatinina duas vezes acima do maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por 2 a 5 dias e reiniciado em dias alternados, quando os níveis de creatinina diminuírem.

## 42.3. LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

### 42.3.1. FATORES DE RISCO

O fator ambiental é de grande importância, quando nos referimos a LTA no velho mundo, áreas de semiárido e até de deserto são as de maior risco; se nos referirmos ao novo mundo, o mosquito mais provavelmente será encontrado em áreas de florestas. Contudo, têm-se observado uma transição epidemiológica da doença associada a uma expansão demográfica. Uma série de fatores tem colaborado para essa mudança, os quais estão relacionados a movimentos migratórios regionais e temporais e, com isso, mudanças no comportamento ecológico do vetor, como também ao aumento de casos em mulheres e crianças por causa da transmissão urbana e periurbana, como também ao fenômeno do desmatamento, o que a tem transformado em uma doença urbana.

### 42.3.2. ETIOPATOGENIA

Após invadir o hospedeiro, o parasita permanece na forma amastigota dentro de macrófagos e histiócitos. Essas células são levadas aos linfonodos de drenagem, e, então, partículas antigênicas são apresentadas ao sistema imune, facilitando, assim, a inflamação e a resposta imune específica.

O padrão de resposta de citocinas inclui um misto Th1 e Th2. O perfil de resposta com predominância de Th1 ou Th2 será decisivo para o prognóstico, pois o predomínio da resposta Th1 está associado à cura espontânea, e o predomínio Th2 é associado à forma não curativa. IFN- $\gamma$  também está associado ao processo de cura, enquanto o IL-4 à persistência das lesões.

As respostas imunes celulares dentro da lesão são de grande importância para o prognóstico e variam dependendo do agente causador. No local da lesão, geralmente são encontradas células T CD4, TCD8, macrófagos e células B. Em lesões por *L. braziliensis* e *L. major*, tem-se um predomínio de citocinas ligadas à resposta th1; por *L. mexicana*, o predomínio é de citocinas Th2.

Contudo, ainda restam questões a esclarecer, como o papel da interleucina 10 (IL 10), que é o fator inibidor de macrófagos, o papel das células T regulatórias na Leishmaniose, o qual ainda não está claro.

Na Leishmaniose mucocutânea, há uma resposta Th1 exacerbada, que se acredita dever a pouca quantidade de IL 10, causando a destruição de tecidos onde há depósito de partículas antigênicas.

### 42.3.3. QUADRO CLÍNICO

Os sintomas geralmente se iniciam no local de picada do inseto onde se forma uma pápula indolor que alarga e se transforma em um nódulo. As duas formas se apresentam com o centro vermelho. Lentamente, o centro da lesão necrotiza, e a crosta cai, transformando-se em uma úlcera de centro granulomatoso e bordas altas e endurecidas (a forma mais provável de diagnóstico). O processo inteiro dura várias semanas, de 1-3 meses, para atingir seu tamanho final entre 0.5 e 10 cm de diâmetro. Geralmente, não está associada com sinais e sintomas sistêmicos, porém pode ocorrer linfangite, por causa da disseminação linfática do parasita. A evolução é crônica e há uma grande possibilidade de cura espontânea; no entanto, podem ocorrer cicatrizes desfigurantes, rosadas ou esbranquiçadas na pele hiperpigmentada ou escura. Felizmente, a Leishmaniose cutânea sofre cura espontânea em mais de 90% dos pacientes em cerca de 3 a 18 meses.

Leishmaniose cutânea difusa é causada por *L. aethiopica*, *L. Amazonensis*, e ocasionalmente, *L. mexicana*. É considerada uma forma anérgica localizada. Geralmente, tem teste cutâneo negativo, mas títulos elevados contra leishmania no soro. É caracterizado por placas ou nódulos progressivamente endurecidos não ulcerados e de crescimento lento que envolvem, praticamente, toda a superfície corporal. Tem períodos de desenvolvimento lento intercalados com períodos de remissão. Essa forma nunca cura espontaneamente e é resistente a terapias clássicas com drogas anti-leishmania. Na coinfeção HIV/Leishmania, são reportadas outras espécies como *L. braziliensis*, *L. major*, *L. Infantum*. e *L. donovani*.

Leishmaniose recidivante é uma forma crônica de Leishmaniose causada pela *L. tropica* e pela *L. braziliensis*. As lesões geralmente se localizam no rosto e tipicamente são pequenas pápulas que deixam uma cicatriz central. Depois de um ou dois anos de cicatrização das lesões agudas, novas pápulas e nódulos nascem na margem da cicatriz. A lesão típica possui centro curado, margem ativa e possui um pequeno número de parasitas.

Leishmaniose mucocutânea é causada pela *L. braziliensis* e outras espécies no Novo Mundo. Evolui em duas etapas: a primeira é uma lesão cutânea ulcerada, seguida de um tempo variável de latência que pode se estender desde um mês até duas décadas até o aparecimento de lesões em mucosas, seja por metástase, seja local. Geralmente, a afecção mucosa começa pela mucosa nasal, causando congestão nasal como principal sintoma, mas também pode-se apresentar com epistaxe. A lesão nasal evolui para uma úlcera e leva a perfuração do septo nasal, causando uma lesão por achatamento conhecido como nariz em tapir. A mucosa oral é envolvida mais tarde, e o palato mole e os lábios são afetados enquanto a língua permanece intacta. As lesões no palato são extensas e granulomatosas, formando a cruz de Escomel, e as lesões na boca são ulceradas. Em estágios mais avançados, as lesões da mucosa oral podem evoluir para perfuração do palato ou infiltração laríngea e, também, em lesões desfigurantes.

#### 42.3.4. DIAGNÓSTICO

Teste intradérmico (Intradermoreação de Montenegro) é um tipo de teste imunológico que pode ser negativo nas primeiras quatro ou seis semanas do surgimento da lesão, pois fundamenta-se no mecanismo imunológico de hipersensibilidade celular retardada. Se permanecer negativa em pacientes com mais de seis semanas de evolução, deve-se buscar outros testes diagnósticos e diagnósticos diferenciais. Após a cura clínica, a reação pode permanecer ativa por muitos anos, mas perde valor como significado de reativação. Em áreas endêmicas, o teste perde um pouco da especificidade, pois pode representar leishmaniose anterior ou mesmo aplicação anterior de antígeno de IDR, exposição ao parasito sem doença (infecção), alergia ao diluente do teste ou reação cruzada com outras doenças (doença de Chagas, tuberculose, hanseníase, entre outras).

Os exames parasitológicos são divididos em direto e indireto. O direto é o procedimento de primeira escolha pelo baixo custo, pela rapidez e facilidade de execução. No entanto, perde o valor de acordo com o tempo de evolução da lesão, pois torna-se mais difícil de achar o parasita na lesão. O indireto usa como métodos o isolamento em meio de cultura que se destaca pela capacidade de identificação do tipo de *Leishmania*. São recolhidos fragmentos cutâneos ou de mucosa do paciente e inoculados em meio de cultura Agar, sangue modificado após o quinto dia, quando já podem ser identificadas formas promastigotas (Forma evolutiva do parasita). Método de inoculação de animais em que o material obtido do paciente é triturado em solução salina estéril. Também de grande importância é o método PCR de altas sensibilidade e especificidade. Baseia-se na ampliação do DNA do parasita a partir de amostras colhidas do paciente. No entanto, os custos são elevados e necessitam de grande infraestrutura. Outra boa opção é o exame histopatológico que demonstra um quadro típico constituído de dermatite granulomatosa difusa ulcerada. Os granulomas mais vistos são do tipo tuberculoide com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário associado. Necrose também pode ocorrer. O diagnóstico de certeza consiste na visualização de amastigotas (estágio evolutivo do parasita).

#### 42.3.5. TRATAMENTO

Atualmente, o Ministério da Saúde brasileiro faz adoção baseado na situação epidemiológica do país e disponibilidade de medicação com algumas recomendações. Indica-se que o tratamento da Leishmaniose Tegumentar seja realizado de acordo com sua forma clínica, podendo ser utilizadas as medicações antimonial pentavalente, anfotericina B, pentamidina e pentoxifilina.

##### A) DOSE E VIA DE APLICAÇÃO

- **ANTIMONIAL PENTAVALENTE:** sistêmica: 10 mg a 20 mg Sb+5/kg/dia preferencialmente IV. Infundir no máximo três ampolas por dia. Intralesional: de uma a três aplicações, por via subcutânea (SC) de, aproximadamente, 5 ml por sessão, com intervalo de 15 em 15 dias.
- **DESOXICOLATO DE ANFOTERICINA B:** 0,7 a 1,0 mg/kg/dia, IV, com dose total de 25 a 40 mg/kg. Dose máxima diária de 50 mg.
- **ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL:** 2 a 5 mg/kg/dia, IV, a depender da forma clínica, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 25 a 40 mg/kg, dependendo da resposta clínica.

- **PENTAMIDINA:** 3 – 4 mg/kg/dia, em dias alternados, de três a dez doses, dependendo da região e da forma clínica. IV lenta ou IM.
- **PENTOXIFILINA:** um comprimido de 400 mg, três vezes ao dia, durante 30 dias, VO. Em pacientes com comprometimento importante da função renal (clearance de creatinina abaixo de 30 ml/min), pode ser necessário reduzir a dose diária em 30% a 50%.

## B) RECOMENDAÇÕES

- **ANTIMONIAL PENTAVALENTE:** deverá ser feita avaliação clínica antes e durante o tratamento com eletrocardiograma, hemograma, avaliação das funções: renal (ureia e creatinina), pancreática (amilase e lipase) e hepática (transaminases, bilirrubinas, glutamila gama GT e fosfatase alcalina)

\*Também é recomendada a abstinência de bebidas alcoólicas durante o tratamento devido a alterações hepáticas.

- **DESOXICOLATO DE ANFOTERICINA B:** quando houver necessidade do uso sequencial de desoxicolato de anfotericina B após antimoniato de N-metil glucamina, recomenda-se que seja feito um intervalo de 14 dias. Recomenda-se a monitorização da função renal, do fígado, eletrólitos séricos e dos componentes sanguíneos a cada 3 doses. A utilização de desoxicolato de anfotericina B deve ser feita em ambiente hospitalar, em regime de hospital-dia ou internação, com acesso a exames para monitorização da toxicidade.
- **ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL:** monitorização diária da função renal, potássio e magnésio sérico.
- **PENTAMIDINA:** recomenda-se cautela em pacientes com disglucemia, cardiopatas, nefropatas, hepatopatas, hipertensão, hipotensão, hiperglicemia, leucopenia, trombocitopenia ou pacientes em uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT. Paciente deve estar alimentado antes da infusão e permanecer em repouso por, no mínimo, 15 minutos. Monitorar funções: renal e pancreática, realizar eletrocardiograma e glicemia antes, durante e no final do tratamento. A glicemia deve ser acompanhada mensalmente durante seis meses, quando a dose total do medicamento ultrapassar 2 g.
- **PENTOXIFILINA:** recomenda-se cuidadosa monitoração médica em pacientes com: arritmia cardíaca severa; infarto agudo do miocárdio; pressão sanguínea baixa (hipotensão), iniciando o tratamento com baixas doses e fazendo o aumento gradual; comprometimento da função renal (“clearance” de creatinina abaixo de 30 ml/min); comprometimento severo da função hepática e tendência aumentada a hemorragias.

## C) CONDUTA DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA

- **LEISHMANIOSE CUTÂNEA LOCALIZADA:**

\**L.braziliensis*:

Primeira escolha: antimoniato de meglumina IV e IM e anfotericina B lipossomal. Segunda escolha: desoxicolato de anfotericina B. • isetionato de pentamidina, exceto em gestantes e lactantes.

\**L.guyaniensis*:

Primeira escolha: isetionato de pentamidina e anfotericina B lipossomal. Segunda escolha: antimoniato de meglumina e desoxicolato de anfotericina B.

- **LEISHMANIOSE CUTÂNEA DISSEMINADA:**

Primeira escolha: antimoniato de meglumina IV ou IM e anfotericina B lipossomal. Segunda escolha: desoxicolato de anfotericina B

- **LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIFUSA:**

Primeira escolha: isetionato de pentamidina. Segunda escolha: antimoniato de meglumina.

- Desoxicolato de anfotericina B. • Anfotericina B lipossomal.

- **LEISHMANIOSE MUCOSA:**

Primeira escolha: antimoniato de meglumina (IV ou IM) associado à pentoxifilina, antimoniato de meglumina (IV ou IM), anfotericina B lipossomal. Segunda escolha: desoxicolato de anfotericina B. • Isetionato de pentamidina.

- Recentemente, um estudo de série de casos conduzido no Brasil documentou cura clínica em 75% a 100% dos casos LC causada por *L. (V.) braziliensis*, com uso do fluconazol nas doses de 5 a 8 mg/kg de peso, durante 4 a 12 semanas com efeitos colaterais mínimos. **O fluconazol**, que é uma medicação já comercializada no Brasil há vários anos, possui vantagens como a meia-vida longa, maior concentração no território cutâneo e baixa toxicidade. Assim, diante da eficácia e segurança do fluconazol nos estudos acima mencionados, é importante realizar um estudo de viabilidade desse medicamento em relação às espécies de *Leishmania* mais prevalentes no Brasil, a exemplo da *L. (V.) braziliensis* na região Nordeste.

#### **42.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

AZULAY, D. R. et al. **Atlas de dermatologia: da semiologia ao diagnóstico**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BLANCO, V. M. et al. Clinical and epidemiologic profile of cutaneous leishmaniasis in Colombian children: considerations for local treatment. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, v. 89, n. 2, p. 359-364, 2013.

BOPE, E.T.; CONN, H. F.; KELLERMAN, R.D. **Conn's Current Therapy**. Philadelphia: Elsevier, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo: patologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

COURA, J. R. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

DIAMENT, D. et al. **Veronesi: tratado de infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

FARRAR, J. et al. **Manson's tropical diseases**. 23. ed. Philadelphia: Elsevier, 2014.

FAUCI, A. S. et al. **Harrison's principles of internal medicine**. 19th. ed. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2015.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. **Cecil medicina**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

JOHNSON, R. A.; SAAVEDRA, A. P.; WOLFF, K. **Dermatologia de Fitzpatrick: atlas e texto**. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

MANSUETO, P. et al. Leishmaniasis in travelers: a literature review. **Travel Medicine and Infectious Disease**, Amsterdam, v. 12, n. 6, p.563-581, 2014.

NEGRÃO, G. N.; FERREIRA, M. E. M. C. Considerações sobre a leishmaniose tegumentar americana e sua expansão no território brasileiro. **Revista Percurso**, Maringá, v. 6, n. 1, p. 147-168, 2014.

PIGNATARI, A. C. C.; SALOMÃO, R. **Infectologia: guia de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP**. São Paulo: Manole, 2004.

RIVITTI, E. A.; SAMPAIO, S. A. P. **Dermatologia**. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007.

# 43 INFECÇÕES DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES

Carla Gurgel Camurça, Ellyelson Américo de Sousa Silva, Ianne Karoline Menezes Rolim, Antônio Miguel Furtado Leitão, Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

FNH, masculino, 6 anos, natural e procedente de Sobral, chegou ao ambulatório, trazido por sua mãe, com queixa de “dor de garganta” muito forte há 3 dias. A mãe refere que a criança tem recusado a alimentação, tido episódios de febre diários não mensurados com calafrios, e que percebe a criança muito quieta. Refere ainda que a criança teve quadros semelhantes previamente na frequência de, pelo menos, cinco vezes no último ano, sendo o último a menos de 30 dias. Refere que a criança possui rinite alérgica e alergia à proteína do ovo.

Ao exame físico, apresentou temperatura 38,8 °C, exsudato purulento localizado na superfície das tonsilas palatinas. Ausculta pulmonar com murmúrio vesicular universal presente, sem ruídos adventícios, som claro pulmonar à percussão. Nota-se a presença de linfonodomegalia em cadeia cervical. Abdome plano, RHA +, timpânico, indolor à palpação.

## 43.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

As **infecções das vias aéreas superiores**, também conhecidas como infecções respiratórias altas, são uma das principais causas de consultas em ambulatório de clínica geral, sendo assim responsável por enormes gastos em saúde pública. Interessante saber que a menor parte de tais infecções são causadas por bactérias, cerca de 25%; mesmo assim, são o principal diagnóstico que justifica a prescrição de antibióticos em ambulatórios. De fato, tem-se aumentado o índice de resistência aos antibióticos entre as bactérias adquiridas na comunidade, como o *Streptococcus pneumoniae*.

Os sinais e os sintomas das infecções das vias aéreas superiores, devido aos vírus ou às bactérias, são difíceis de distinguir. Assim, enquanto testes rápidos de boa acurácia e sensibilidade não estiverem disponíveis, as infecções continuarão sendo diagnosticadas, principalmente por meio de critérios clínicos, permanecendo sendo uma problemática o desafio do uso inadequado de antibióticos.

## 43.2. RINOSSINUSITE

### 43.2.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

**Rinossinusite** é um processo inflamatório que acontece na mucosa nasal e dos seios paranasais. Pode ser classificada como aguda (<12 semanas) ou crônica (>12 semanas). A



gravidade da doença é dividida, segundo uma Escala Visual Analógica, em leve (0-3), moderada (3-7) ou grave (7-10), sendo 0 nenhum incômodo e 10 o maior nível de incômodo. Geralmente, há a associação de rinite e sinusite, por isso alguns estudiosos chamam esse complexo de rinossinusite. A sinusite bacteriana aguda, na maioria dos casos, é secundária à infecção viral ou a processo alérgico de vias aéreas superiores.

Os seios paranasais são cavidades aeradas, localizadas nos ossos do crânio, as quais contemplam os seios maxilar, frontal, etmoidal e esfenoidal. A mucosa desses seios produzem fluidos, ricos em imunoglobulinas e enzimas com efeito antibacteriano, que são drenados para a cavidade nasal pela ação ciliar através de seus óstios, os quais, em sua maioria, localizam-se no meato médio. Esses seios são normalmente estéreis, diferentemente da mucosa nasal que é bastante colonizada por bactérias. Não se conhece exatamente qual é a exata função dos seios paranasais, mas acredita-se que eles auxiliam na ressonância da voz, no aquecimento, na umidificação do ar inspirado e na redução do impacto do crânio em traumas.

### 43.2.2. ETIOPATOGENIA

A **rinossinusite** é, em geral, causada pela obstrução do óstio do seio paranasal. Essa obstrução pode resultar de edema na mucosa ou de obstrução mecânica direta. Infecção viral do trato respiratório superior, inflamação alérgica, discinesia ciliar, tabagismo, trauma facial, fibrose cística, intubação nasal, desvio de septo, corpo estranho, pólipos nasais e tumor são alguns exemplos de fatores que predisõem à obstrução do óstio do seio paranasal.

Os principais agentes da rinossinusite bacteriana aguda são o *Streptococcus pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* e o *Moraxella catarrhalis*. O *Staphylococcus aureus* tem papel mais relevante nas complicações da rinossinusite. Vírus não costumam ser isolados nos materiais coletados, mas isso se pode dever ao período de doença no qual o aspirado foi coletado. Fungos também exercem certo papel. A sinusite fúngica pode ocorrer de forma invasiva, de micetoma e alérgica. Na maioria dos casos, os pacientes possuem alguma comorbidade como diabetes melitus. A sinusite nosocomial é uma complicação relativamente frequente, cujos principais fatores de risco são intubação nasotraqueal, colonização por gram-negativos, *S. aureus* e uso de ventilação mecânica.

### 43.2.3. QUADRO CLÍNICO

A rinossinusite tem início abrupto e um curso típico de 5 a 10 dias de duração dos sintomas. As principais queixas são sintomas nasais como obstrução ou congestão nasal, rinorreia, que, em geral, é purulenta e unilateral, e perda olfativa. Outros sintomas como tosse, febre, astenia, sensação de dor, peso ou desconforto na face, odinofagia, disfagia, pressão e plenitude auricular também podem ser referidos.

### 43.2.4. DIAGNÓSTICO

A rinossinusite aguda pode ser diagnosticada **clanicamente**, sem necessitar de exame de imagem. Contudo, é preciso que se faça uma anamnese detalhada para diferenciar uma infecção viral, de uma bacteriana e de uma reação alérgica. Na presença de dois ou mais dos seguintes sintomas, pode-se considerar, empiricamente, o diagnóstico de rinossinusite aguda: 1. obstrução ou congestão nasal; 2. dor, pressão facial ou cefaleia; 3. secreção nasal

anterior ou posterior; 4. distúrbio do olfato. Se o paciente referir secreção nasal purulenta e unilateral, febre alta, piora dos sintomas depois da fase inicial e dor local unilateral, eleva-se a possibilidade de que seja uma infecção bacteriana.

No **exame físico** do paciente, deve-se realizar a medida dos sinais vitais, pesquisar linfonodos cervicais palpáveis e de edema facial. Ao realizar oroscopia, é importante procurar por secreção purulenta na orofaringe. Na rinoscopia, deve-se avaliar o aspecto da mucosa e a presença de secreção nasal purulenta no meato médio, meato superior ou no recesso esfenoidal.

As **complicações** da rinossinusite são mais frequentes em criança, e a maior parte tem origem de acometimento do seio esfenoidal. Algumas dessas complicações são: celulite orbitopalpebral, ou orbitária, abscesso subperiosteal ou orbital, trombose do seio cavernoso. Caso haja suspeita de complicações, é imprescindível o encaminhamento ao otorrinolaringologista.

## IMAGEM

Embora a radiografia simples dos seios da face seja muito solicitada, possui baixa sensibilidade e especificidade, não sendo, portanto, útil no para o diagnóstico. A tomografia computadorizada é indicada em casos que haja suspeita de complicações, pré-operatório de rinossinusites com indicação cirúrgica ou falha terapêutica. A ressonância magnética é mais recomendada para os casos em que haja suspeita de sinusite fúngica, de complicação intracraniana ou de neoplasia de seios paranasais, pois possui uma resolução melhor para partes moles.

### 43.2.5. TRATAMENTO

O tratamento inicial da rinossinusite sem complicações deve ser sintomático, com o uso de analgésicos, lavagem nasal e corticoide tópico intranasal. Indica-se o uso de antibióticos, se houver suspeita de infecção bacteriana, ou seja, quando houver presença de febre alta, dor intensa na face, em casos de imunossupressão, de ausência de melhora com a terapia sintomática ou vigência de comorbidades, como diabetes, insuficiência hepática ou renal.

Para a **antibioticoterapia**, os esquemas recomendados são:

- **amoxicilina**, 500 mg, 3x/dia ou 875 mg, 2x/dia por 7-14 dias – primeira escolha se não houver suspeita de resistência bacteriana ou uso prévio de antibiótico no último mês. A posologia pediátrica é de 40 a 80 mg/kg/dia de 12/12 horas.
- **amoxicilina-clavulanato**, 500 mg/125 mg, 3x/dia ou 875 mg/125 mg, 2x/dia por 7-14 dias – indicado se as bactérias forem produtoras de betalactamase. A posologia pediátrica é de 40 a 80 mg/kg/dia de 12/12 horas.

Em caso de pacientes com história de **alergia a betalactâmicos**, usar **claritromicina** 500 mg, 2x/dia por 7-14 dias, contudo deve-se considerar alta resistência e contraindicação se estiver em uso simultâneo de estatinas. Outra opção seria **doxiciclina** 100 mg, 2x/dia por 7-14 dias; porém deve atentar-se para possível reação de fotossensibilidade. **Fluoroquinolonas** devem não ser consideradas enquanto ainda houver outros antibióticos possíveis, mas deve-se levar em consideração a gravidade do paciente.

Se não houver melhora dos sintomas 48 a 72 horas após o início do tratamento, pode-se considerar falha terapêutica por má adesão ao tratamento, complicações, resistência a

antimicrobiano ou diagnóstico errado. Nesses casos, deve-se proceder o encaminhamento ao otorrinolaringologista.

O tratamento cirúrgico tem sido indicado para os casos em que há complicação intracraniana ou orbital ou para pacientes com infecção aguda ou crônica refratária à antibioticoterapia.

### 43.3. OTITE MÉDIA AGUDA

#### 43.3.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

A otite média aguda (OMA) entra neste capítulo devido a fortes evidências epidemiológicas de que essa seja uma complicação frequente das IVAS. Por causa de sua incidência elevada nos mesmos períodos das IVAS (outono e inverno) e pela continuidade anatômica do trato respiratório superior com a orelha média, corrobora-se a hipótese de que esse seja um fator importante na etiopatogênese da OMA. A maior taxa de incidência é nos primeiros três anos de vida, principalmente, entre seis meses e um ano de idade, e há um declínio progressivo após o período em que a criança ingressa na escola, por volta de cinco anos de idade. A OMA é considerada até três semanas de evolução. Após três meses de história, chama-se **otite média crônica**.

#### 43.3.2. ETIOPATOGENIA

Infecções ou alergias do trato respiratório superior geralmente antecedem a OMA, pois causam congestão da mucosa da região, bloqueando a drenagem de fluidos pela tuba auditiva. Isso permite que esses fluidos se acumulem na orelha média, persistam por muito tempo e tornem-se infectados por vírus ou bactérias do trato respiratório superior.

Os vírus são causas frequentes de OMAs. Os principais são o vírus sincicial respiratório, enterovírus, coronavírus, rinovírus, adenovírus e influenza A e B. Estes podem predispor a uma infecção bacteriana secundária associada, que, em geral, são mais severas que as infecções somente bacterianas. As bactérias mais associadas às OMAs são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Outras menos frequentes são *Moraxella catarrhalis*, estreptococos do grupo A e *Staphylococcus aureus*.

#### 43.3.3. QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Os sintomas mais comuns são otalgia, perda auditiva, otorreia, irritabilidade, choro, febre, edema periauricular e anorexia.

O diagnóstico é **clínico**. Na otoscopia, é comum encontrar abaulamento progressivo, perda da transparência, alteração da cor do tímpano e presença de nível líquido ou bolhas. Hiperemia da membrana timpânica é um sinal precoce, mas, sozinho, não fecha diagnóstico de otite média. Pode ocorrer ainda a perfuração e a saída de secreção pelo tímpano.

#### 43.3.4. TRATAMENTO

##### ANTIBIOTICOTERAPIA

Esquema recomendado: **amoxicilina** 500 mg, VO, 8/8h ou 875 mg 12/12h por 10 dias. Se falha terapêutica, ou OMA recorrente: **amoxicilina/clavulanato** 500 mg, VO, 8/8h ou 875 mg 12/12h por 10 a 14 dias.

Para criança, recomenda-se 80 a 90mg/kg/dia de amoxicilina divididos em duas doses. Utilizar associada ao ácido clavulânico se houver uso prévio de amoxicilina no último mês, se tiver conjuntivite concomitante ou se tiver história de OMA refratária a esse tratamento.

Em pacientes com alergia moderada a penicilinas, deve-se considerar como primeira escolha as **cefalosporinas** (Cefuroxime 250- 500 mg, VO, 12/12h por 10-14 dias). Para pacientes com história de anafilaxia ou urticárias a penicilinas, macrolídeos são recomendados (**azitromicina** 500mg/dia por 5 dias ou **claritromicina** 250-500 mg 12/12h por 10 dias).

### TRATAMENTO SINTOMÁTICO

Se houver dor leve a moderada, o tratamento analgésico com acetaminofen ou ibuprofeno deve ser considerado. Para dores severas, usar, com cautela, os analgésicos opioides (Codeína ou análogos) pelo risco de depressão respiratória e alteração do nível de consciência.

### TRATAMENTO CIRÚRGICO

Em casos de OMA recorrente ou otite média com efusão persistente, podem ser realizados a miringotomia, a adenoidectomia e implantação de tubos na membrana timpânica. A miringotomia é uma incisão no tímpano para drenar os fluidos da orelha média. O aumento das adenoides pode obstruir o óstio da tuba auditiva, por isso se considera a adenoidectomia.

## 43.4. LARINGITES

### 43.4.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

Caracteriza-se como um processo inflamatório da laringe, que, logicamente, pode ser utilizado em diversos processos patológicos. Devido à sua localização anatômica na porção intermediária do trato respiratório, a laringe guarda importante relação com doenças, tanto das vias aéreas superiores quanto das inferiores. Laringites podem também estar associadas a doenças crônicas, entre as mais frequentes, estão as laringites erisipelatosa, cuja origem é estreptocócica, e as que acompanham os quadros eruptivos dos exantemas virais, como sarampo, escarlatina e varicela.

### 43.4.2. FATORES DE RISCO

Os fatores de risco que mais favorecem o desenvolvimento das laringites são: **a) tabaco**, favorecendo a estagnação de substâncias tóxicas por meio de uma ação irritativa à mucosa laríngea e inibindo o movimento ciliar do epitélio respiratório; **b) álcool**, além de possuir ação irritativa direta ao epitélio, favorece a ocorrência de refluxo gastroesofágico; **c) inalação de vapores irritantes**, como benzeno, amianto, poeira de cimento, entre outros; **d) mudança de temperatura** que altera a umidade e reduz o movimento ciliar; **e) infecções rinofaríngeas** que, por contiguidade, chega à laringe; **f) uso intenso da voz**, seja pela frequência em uso profissional, seja pela intensidade ao falar em ambientes ruidosos, pois provoca traumatismo às pregas vocais; **g) uso de aparelhos de ar condicionado**, pois diminuem a umidade e temperatura; **h) refluxo gastroesofágico** devido à acidez que provoca irritação nas porções posteriores da laringe.

### 43.4.3. CLASSIFICAÇÃO

As laringites são classificadas em **agudas e crônicas**, que leva em consideração o tempo de evolução. Sabe-se que não é muito bem definido o tempo que delimita tal classificação, mas considera-se que, a partir de duas semanas, o processo esteja se cronificando.

As laringites agudas são caracterizadas por respostas mais intensas, com maior alteração vascular e exsudação. As laringites crônicas são caracterizadas por alterações proliferativas, com conseqüente processo cicatricial, com ou sem metaplasia ou displasia da superfície epitelial.

#### **43.4.3.1. LARINGITES AGUDAS**

Laringite é definida como qualquer processo inflamatório que envolva a laringe, podendo ter várias causas, infecciosas ou não. Considerada uma síndrome bastante comum, causada, basicamente, pelos mesmos vírus responsáveis por outras infecções respiratórias altas inespecíficas.

##### **43.4.3.1.1. LARINGITE CATARRAL AGUDA**

###### **43.4.3.1.1.1. ETIOPATOGENIA**

Caracteriza-se por uma afecção de **etiologia viral**, enquadra-se nos processos infecciosos das vias aéreas superiores. O agente etiológico mais comum é o vírus Parainfluenza 1, mas também outros vírus frequentemente são relacionados à infecção, como o Parainfluenza 3, Influenza A, Rhinovírus e Vírus Sincial Respiratório. Mais raramente a bactéria *Mycoplasma pneumoniae* pode estar implicada.

###### **43.4.3.1.1.2. DIAGNÓSTICO**

A população de maior prevalência está entre seis meses e três anos de idade, no sexo masculino, com duração em média de sete dias.

O diagnóstico se baseia na história clínica e no exame físico. O quadro clínico se caracteriza por tosse rouca, febre baixa, disfonia e irritação na garganta; menos frequentemente se encontram dispnéia e estridor laríngeo.

###### **43.4.3.1.1.3. TRATAMENTO**

Inicialmente, medidas de apoio são suficientes, como hidratação, umidificação das vias aéreas por meio de nebulização e repouso vocal. Também é importante afastar-se dos fatores de risco, principalmente do tabagismo, tanto ativo quanto passivo, e de ambiente com poluentes.

Em pacientes muito sintomáticos, a nebulização de adrenalina a 0,1%, na dose de 2 a 4 mL, é muito útil. Em quadros que não se resolvem, ou seja, mais arrastados ou com febre elevada, deve-se suspeitar de contaminação bacteriana e iniciar antibioticoterapia.

##### **43.4.3.1.2. EPIGLOTITE**

###### **42.4.3.1.2.1. ETIOPATOGENIA**

É uma **forma** de laringite catarral aguda; pode também ser denominada laringite supraglótica. A infecção bacteriana mais especificamente causada pelo *Haemophilus influenzae* B é frequente em crianças de dois a seis anos. No entanto, devido a maior cobertura vacinal, a prevalência está diminuindo.

###### **43.4.3.1.2.2. QUADRO CLÍNICO**

Doença potencialmente **fatal**, manifesta-se por febre alta, odinofagia, sialorreia que, rapidamente, pode evoluir para dispnéia e estridor inspiratório. A criança apresenta-se toxiemiada e em decúbito característico (sentada e com tórax inclinado para frente).

#### **43.4.3.1.2.3. DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico é baseado pela clínica, e o paciente, em ambiente hospitalar, pode ser submetido a uma laringoscopia acompanhada pelo anestesiológico, para a confirmação diagnóstica.

Importante relatar que, quando houver a suspeita de epiglote, deve-se evitar a realização da orofaringoscopia com de abaixador de língua, devido ao risco de laringoespasma. A radiografia cervical pode revelar a imagem de uma epiglote aumentada em volume, obliterando a valécula.

#### **43.4.3.1.2.4. TRATAMENTO**

Em suspeita, o paciente deve receber tratamento em **nível hospitalar**. Intubação orotraqueal durante 48 a 72 horas pode ser necessária, devido ao risco de evolução para um laringoespasma. Corticoterapia sistêmica em doses anti-inflamatórias (Hidrocortisona, 250 a 500mg IV ), hidratação venosa, nebulização com oxigênio e com soro fisiológico e antimicrobiano, cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona, 1 g VO de 12/12h ou 2 g VO de 24/24h por 10 dias ) constituem-se na abordagem inicial clássica.

#### **43.4.3.1.3. LARINGITE ESTRIDULOSA**

##### **43.4.3.1.3.1. ETIOPATOGENIA**

Fatores associados como hiperplasia adenoidiana, alergia e infecções das vias aéreas superiores podem acompanhar o quadro; entretanto, sabe-se que a maior parte das crianças atingidas apresenta algum grau de refluxo **gastroesofágico**.

##### **43.2.4.1.3.2. QUADRO CLÍNICO**

Também conhecida como laringite sufocante da infância ou **subglótica**, caracteriza-se por episódio súbito de dispneia noturna, progressiva, associada de tosse rouca, cornagem, estridor e tiragem intercostal. O paroxismo da tosse é seguido de vômitos que podem acontecer no final da crise. Geralmente, acomete crianças entre um e quatro anos de idade, em episódios isolados, ou repetindo-se durante duas a três noites.

##### **43.4.3.1.3.3. DIAGNÓSTICO**

A história clínica associada ao exame físico pode ser o suficiente para realizar o diagnóstico. No entanto, pode-se fazer uso da nasofibrolaringoscopia, evidenciando hiperemia difusa da laringe, com edema da região subglótica.

##### **43.2.4.3.1.3.4. TRATAMENTO**

A umidificação da via aérea por meio da nebulização com soro fisiológico na maioria das vezes é suficiente para aliviar os sintomas. O importante é realizar o tratamento do refluxo gastroesofágico para prevenir as recidivas.

#### **43.4.3.2. LARINGITES CRÔNICAS**

##### **43.4.3.2.1. ETIOPATOGENIA**

Apresentam **etiologia variada** e, geralmente, apesar de não apresentarem sintomatologia exuberante e característica, sua potencial importância está relacionada à **transformação maligna**. Entre as laringites crônicas infecciosas mais frequentes, incluem-se a laringite catarral crônica simples, que é uma continuidade e um prolongamento do processo infeccioso; as crônicas específicas (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Treponema pallidum*), as fúngicas (*Candida*, *Aspergillus*, *Paracoccidies brasiliensis*) e por parasitas (*Leishmania brasiliensis*, *Schistosoma*, *Trichinrlla spiralis*).

#### 43.4.3.2.2. QUADRO CLÍNICO

A sintomatologia das afecções laríngeas crônicas é **tosse, disфонia e pigarro**.

#### 43.4.3.2.3. DIAGNÓSTICO

Devido à **semelhança** entre os sintomas dessas afecções, torna-se importante um exame cuidadoso da laringe. Pode-se usar o espelho laríngeo, que proporciona uma laringoscopia indireta e a laringoscopia direta por fibra óptica. Assim, a história clínica e os achados à laringoscopia vão direcionar a investigação laboratorial, os exames sorológicos e a eventual utilização da **biópsia**.

### 43.5. FARINGOAMIGDALITE (FARINGOTONSILITE)

#### 43.5.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

A faringoamigdalite infecciosa é pouco frequente em crianças menores de um ano de idade, aumentando sua incidência após os dois anos. A frequência tende a aumentar em idades pré-escolar e escolar e quando há associação de processos alérgicos. São mais comuns em épocas ou meses frios, e a forma viral é mais frequente em crianças menores. A dor de garganta gera milhões de consultas a profissionais de assistência primária todos os anos, sendo a maioria causada por **vírus**. A principal fonte de preocupação é a infecção pelo *S. pyogenes*, que é relacionada à incidência de **glomerulonefrite aguda** e de **febre reumática**.

O anel linfático de **Waldeyer** é constituído pelas amígdalas (tonsilas) palatinas, amígdala faríngea, tecido linfático peritubário, amígdalas linguais e pela granulação parafaríngea. Não é muito conhecida a função primária, porém sabe-se que as amígdalas palatinas parecem ser a de um órgão linfoide relacionado à mucosa, produzindo as cinco classes de imunoglobulinas, IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Localizados no trajeto, tanto da via digestiva, quanto da via aérea, têm a função de resposta antigênica.

#### 43.5.2. ETIOPATOGENIA

Uma **grande variedade** de micro-organismos tem potencial de causar faringoamigdalite. No seu conjunto, a maioria das faringoamigdalites agudas é de origem **viral** (75%), cuja maioria é pelo adenovírus. Outros vírus potencialmente causadores são o vírus *influenza A e B*, *parainfluenza 1, 2 e 3*, o vírus Epstein-Barr, o *Enterovírus* e o *Herpes Simplex vírus*. O *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ - hemolítico do grupo A de Lancefield) é o microorganismo mais frequente nas faringoamigdalites bacterianas, mas também podem ser causadas por *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma*, *Clamidia*, *Corynebacterium diphtheriae* e *Bordetella pertussis*.

Recentemente, tem-se relacionado o aspecto polimicrobiano das amigdalites recorrentes. Três bactérias são mais relacionadas às infecções de repetição, *H. influenzae*, *S. aureus* e *Streptococcus  $\beta$ -hemolítico* do grupo A. São vários os mecanismos das amigdalites recorrentes. Entre eles, destacam-se: a) presença de micro-organismos produtores de  $\beta$ -lactamase, impedindo a ação dos  $\beta$ -lactâmicos sobre as bactérias sensíveis; b) resultado de **combinação** de aeróbios e de anaeróbios com virulência aumentada; c) **imunodepressão** local das amígdalas, secundária à estimulação antigênica bacteriana constante; d) **edema** de córion amigdaliano em indivíduos atópicos, aumentando a susceptibilidade a infecções; e) criptite **crônica**, dificultando a penetração adequada de antibióticos; f) **queratinização** da mucosa, alterando a função das criptas amigdalianas, facilitando a colonização bacteriana.

### 43.5.3. CLASSIFICAÇÃO

De forma geral, as faringoamigdalites podem ser divididas em:

**agudas**, quase sempre relacionadas a processos infecciosos agudos;

**recorrentes**, definidas quando há ocorrência de cinco a sete dias infecções/ano ou quatro infecções/ano durante dois anos consecutivos;

**crônicas**, geralmente relacionadas às formas obstrutivas por hipertrofia do tecido amigdaliano ou criptas com formação crônica de cáseo.

### 43.5.4. QUADRO CLÍNICO

As faringoamigdalites, tanto **virais** como **bacterianas**, apresentam sinais e sintomas gerais, como odinofagia, febre alta, calafrios, comprometimento do estado geral, astenia, mialgia, cefaleia, artralgia, otalgia reflexa e adenomegalia cervical reacional. As formas clínicas podem apresentar-se de variadas maneiras.

**Eritematosas**: nesses casos, observa-se um exantema difuso e congesto da mucosa faríngea, podendo estar presente exsudato esbranquiçado. A duração é de três a sete dias e evolui sem complicações na maioria dos casos. Vale ressaltar que, clinicamente, não é possível distinguir o exsudato viral do bacteriano, embora algumas características possam guiar nosso diagnóstico. No sarampo, causado pelo *paramyxovirus*, observa-se um pontilhado fino branco-amarelado de 1 a 2 mm de diâmetro na mucosa jugal (manchas de **Koplic**), que antecede o aparecimento do exantema. A escarlatina é uma infecção causada pelo *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico do grupo A, produtora de toxina eritrogênica que pode causar vasculites sistêmicas; a língua com aspecto em fambroesa é um dos achados do diagnóstico, que, geralmente, aparece 24 horas antes do exantema escarlatiniforme.

**Eritemato-pultáceas**: apresentam exsudato esbranquiçado ou purulento, localizado nas criptas e na superfície das tonsilas palatinas. *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis* são os agentes mais comuns. Amigdalite estreptocócica é a infecção mais comum em crianças de 3 a 12 anos de idade. A **mononucleose** é uma infecção causada pelo vírus Epstein-Barr; pode manifestar-se sob forma eritematosa ou eritemato-pultácea, às vezes, com estomatite e exantema no palato, associado à linfadenomegalia cervical dolorosa e hepatoesplenomegalia. Na mononucleose, as tonsilas palatinas podem estar muito hipertrofiadas, causando a obstrução da via aérea, muitas vezes requerendo uma traqueostomia para manter a perviabilidade. Seu diagnóstico é baseado no quadro clínico, sem resposta à antibioticoterapia ou reação com erupções cutâneas ao fazer uso de amoxicilina ou ampicilina, e na sorologia para o vírus Epstein Barr (IgM e IgG).

**Pseudomembranosas**: caracterizam-se pela formação de placas nas amígdalas, que podem invadir o palato mole e a úvula. O diagnóstico diferencial dá-se entre **difteria** e infecção estreptocócica. A difteria, infecção causada pelo bacilo *Corynebacterium diphtheriae*, rara nos dias de hoje devido à cobertura vacinal, tem início insidioso com mal-estar geral, inapetência, astenia e febre, com formação de pseudomembranas brancas brilhantes que recobrem, inteiramente, as tonsilas palatinas, atingindo, também, os pilares, palato mole e úvula, aderidas à mucosa e sangrantes, quando se tenta removê-las. Ocorrem linfadenite cervical (pescoço taurino), produção de endotoxinas pelo bacilo, que podem causar miocardite, insuficiência renal aguda, paralisia dos membros inferiores, palato mole e músculos respiratórios.



**Ulcerosas:** subdividem-se de acordo com a profundidade da úlcera em: **superficial** (erupção vesiculosa) ou **profunda** (associada à necrose do tecido). Entre as superficiais, incluem-se a angina herpética (*herpes hominis* tipo 1) e a herpangina (*coxsackie* A); elas são semelhantes, podendo surgir, igualmente, na forma eritematosa (início abrupto e aspecto congesto de toda a mucosa faríngea), acometendo crianças de 1 a 5 anos. A primo-infecção herpética é a virose mais comum que atinge a boca, havendo formação de vesículas dolorosas, que se rompem dando lugar a ulcerações superficiais semelhantes a aftas, na gengiva e na mucosa labial e oral, língua e orofaringe, com duração média de 7 a 10 dias, e o tratamento é sintomático. Na herpangina, as vesículas se rompem, deixando ulcerações no palato mole, na úvula e nos pilares amigdalianos; quando é causada pelo vírus *coxsackie* 16 (doença mão-pé-boca), é comum o aparecimento de lesões pápulo-vesiculosas em mãos e pés, associadas com lesões orais e faringoamigdalianas. Entre as profundas, destacam-se as anginas de Plaut-Vincent, e os quadros associados a hematopatias, além de tuberculose e sífilis. Angina de Plaut-Vincent é causada por associação fusoespiralar de bacilos saprófitas da cavidade oral. O paciente geralmente apresenta febre baixa, intensa odinofagia, acentuada halitose e amigdalite úlcero-necrótica com adenopatia ipsilateral à lesão. Em casos de recorrência, a avaliação laboratorial pode ser útil no intuito de descartar deficiências imunológicas, carenciais e leucoses. Está incluso o hemograma completo, a dosagem de ferro e zinco séricos, IgG, IgM, IgA séricos e as subclasses de IgG e IgA salivar. Quanto às formas crônicas, principalmente em relação à amigdalite críptica, as criptas ou os sulcos amigdalianos favorecem a deposição de caseo, constituído de restos alimentares, cristais de colesterolina, descamação epitelial e leucócitos degenerados. A sintomatologia se caracteriza por irritação na garganta ou halitose com eliminação de material branco de odor fétido procedente das criptas.

#### 43.5.5. DIAGNÓSTICO

A cultura é considerada o exame de excelência para o estudo da flora bacteriana da orofaringe. Ela pode ser indicada nos casos de amigdalites que não evoluem satisfatoriamente com o tratamento clínico, nas faringoamigdalites ulceradas ou em pacientes imunocomprometidos, nas secreções de abscessos faringoamigdalianos e quando há interesse na pesquisa de portadores de *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* para vigilância epidemiológica contra meningite. O uso de *swabs* da garganta costuma ser considerado o método mais apropriado, embora não seja capaz de fazer a distinção entre infecção e colonização, além de requerer cerca de 24 a 48 horas para dar resultados que ainda podem variar conforme a técnica e as condições de cultura.

Existem hoje no mercado diversos testes de detecção rápida do *Streptococcus* B-hemolítico do grupo A, baseados em reações imunoenzimáticas, apresentando alta sensibilidade e especificidade (78% e 90% respectivamente). Embora intencionalmente recomendado como teste de triagem de faringoamigdalites, a grande limitação desse teste em nosso meio é o custo elevado.

#### 43.5.6. TRATAMENTO

Nas faringoamigdalites agudas **virais**, o tratamento é sintomatológico, consistindo no uso de analgésicos, antipiréticos, hidratação, anestésicos tópicos e gargarejos com antisépticos. Na suspeita de infecção bacteriana, o tratamento antimicrobiano é quase sempre empírico, direcionado para o principal patógeno, que é o *Streptococcus* B-hemolítico do grupo A (quadro 1).

A penicilina benzatina intramuscular em dose única é considerada **uma boa opção** terapêutica. A amoxicilina, isoladamente ou associada ao ácido clavulânico durante dez dias, é tão eficaz quanto as cefalosporinas de 2ª geração, utilizadas por cinco dias. Entretanto, estas últimas apresentam índice de erradicação do SBHGA ligeiramente superior. Em pacientes **alérgicos** à penicilina, outra opção seriam os macrolídeos. Nas faringoamigdalites agudas com abscesso periamigdaliano, além do tratamento antimicrobiano, deve-se realizar a punção. Caso haja saída de secreção purulenta, a drenagem cirúrgica se impõe.

Nas faringoamigdalites de **repetição**, como a falha terapêutica com a penicilina pode decorrer da presença de estreptococos resistentes, copatogenicidade de bactérias produtoras de B-lactamase e do uso constante de antibióticos, o tratamento tem como objetivo atingir, principalmente, as bactérias produtoras de B-lactamase. Então, deve-se dar preferência para as cefalosporinas de 2ª ou 3ª geração ou a associação amoxicilina-ácido clavulânico por dez dias. Nos casos de resistência ao tratamento clínico ou presença de outras infecções associadas, a cultura orofaringiana e o antibiograma são indicados.

**Quadro 1.** Antibioticoterapia nas faringoamigdalites bacterianas

Faixa Etária	Critérios diagnósticos	Tratamento recomendado
Adultos	Suspeita clínica de faringe estreptocócica (febre, edema tonsilar, exsudato, linfonodos cervicais, doloroso, ausência de tosse e coriza) com: História de febre reumática ou exposição domiciliar comprovada ou teste rápido de triagem para estreptococo positivo	Penicilina V, 500 mg, VO 3 vezes/dia, ou amoxicilina, 500 mg VO 2 vezes/dia, ou eritromicina, 250 mg/dia VO, ou penicilina G benzatina, dose única de 1,2milhão de unidades IM
Crianças	Suspeita clínica de faringe estreptocócica (febre, edema tonsilar, exsudato, linfonodos cervicais, doloroso, ausência de tosse e coriza) com: História de febre reumática ou exposição domiciliar comprovada ou teste rápido de triagem para estreptococo positivo ou cultura de orofaringe positiva (quando teste rápido é negativo)	amoxicilina, 45 mg/Kg/dia VO em 2 ou 3 doses penicilina V, 50 mg/kd/dia VO em 2 doses ou cefalexina, 50 mg/kg/dia VO em 3 doses ou penicilina G benzatina, 25.000 unidades/kg IM em dose única

Fonte: KASPER, D. L. E cols, 2015 (Adaptado).

O tratamento **clínico** das amigdalites crônicas crípticas caseosas deve ser dirigido para a higienização local com gargarejo de antissépticos, para a remoção do material caseoso e evitar a sua formação.

O tratamento **cirúrgico** consiste na remoção das amígdalas palatinas (amigdalectomia). A cirurgia está indicada, principalmente, nos casos de amigdalites recorrentes, associadas ou não a doenças cardíacas valvulares e convulsões febris; amigdalite crônica associada à halitose, à dor persistente e à adenite cervical dolorosa; abscesso periamigdaliano; obstrução aguda sem resposta ao tratamento clínico; hipertrofia obstrutiva crônica associada a ronco excessivo e respiração bucal, à apneia obstrutiva e aos distúrbios da fala, *cor pulmonale* e alterações no desenvolvimento crânio-facial.

## 43.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTIBIOTIC GUIDELINES 2015-2016. **Treatment Recommendations for Adult Inpatients** The Johns Hopkins Hospital Antimicrobial Stewardship Program. 2015.

BENNETT, J. E. et al. **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 8th ed. Saunders: Philadelphia, 2015.

EVIDENCE. In: **GMS Current Topics in Otorhinolaryngology** - Head and Neck Surgery, v. 15, 2016.

FLINT, P. W. et al. **Cummings Otolaryngology**. 6th ed. Saunders: Philadelphia, 2015.

HAUSER, A. R. **Antibiotic basics for clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agente**. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2013.

KASPER, D. L. et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 19. ed, v. 1, p. 225-234. Mc Graw Hill Education, 2015.

KUMAR, V. et al. **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LIMA, W. T. A. et al. **Consenso: Rinossinusites: evidências e experiências**. Braz. J. Otorhinolaryngol. 2013

MION, O. et al. Expert opinion 2017: **Antibioticoterapia para rinossinusite aguda bacteriana em adultos**. In: <http://www.aborlccf.org.br/imageBank/EXPERT-OPINION-ANTIBIOTICOTERAPIA-PARA-RINOSSINUSITE-AGUDA-BACTERIANA-EM-ADULTOS-2017.PDF>

TARANTINO, A. B. **Doenças pulmonares**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

# 44 ARBOVIROSES

Richardson Fernandes de Castro e Silva, Matheus da Costa Guedes, Laís Gomes Neves, Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

P.F.S, sexo feminino, 22 anos, estudante, casada, natural de Itaiçaba e procedente de Fortaleza, procurou a UPA da Praia do Futuro referindo que, há quatro dias, teve início de febre alta de 39°C associada a cefaleia, dor retro-orbitária, mal-estar geral, náuseas, um episódio de vômito e dor abdominal de intensidade 5 de localização difusa, porém mais forte em região de fossa ilíaca direita, sem irradiação; não identificou fatores de melhora ou piora. A paciente relata ainda ter procurado uma UBS, há dois dias, para atendimento, onde fora medicada com sintomáticos, com melhora do quadro; entretanto, relata piora dos sintomas nas últimas vinte e quatro horas, com vários episódios de vômito e aumento da intensidade da dor abdominal para o nível 7.

Paciente refere casos de dengue e chikungunya em seu bairro; refere, também, condições hidrossanitárias precárias e relata ainda viagem recente, há 7 dias, para Itaiçaba, onde foi picada por mosquitos. Nega ter hipertensão arterial sistêmica, diabetes, câncer, transfusões e fazer uso de medicações regulares. Nega doenças na infância como rubéola, sarampo e caxumba.

Estado geral regular, corada, desidratada +/4, anictérica. Temperatura axilar de 38,6°C, PA deitada: 110x70mmHg; frequência cardíaca: 96bpm, peso: 55 kg; pele: sem lesões; segmento cefálico e cervical: sem alterações. Tórax: ausculta cardíaca: ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. Frequência respiratória: 18 irpm, expansibilidade simétrica, som claro pulmonar e ausculta respiratória com murmúrio vesicular universal. Abdome: ruídos hidroaéreos presentes e diminuídos, abdome flácido, timpânico, doloroso à palpação profunda, principalmente em fossa ilíaca direita, sinal de Blumberg negativo, sinal de Rovsing negativo, sinal do obturador negativo e sinal do psoas negativo; ausência de visceromegalias. Neurológico: sem alterações. Paciente referiu tontura ao se levantar para a coleta de exame de urina.

Hemograma: Hb: 12,1g/dL; Ht: 52%; Leucócitos totais: 3.700/mm<sup>3</sup>, Plaquetas: 49.000/mm<sup>3</sup>. Exame de urina: densidade: 1.035; piócitos: - 5/campo (normal: - 5/campo); hemácias: 700.000/mm<sup>3</sup>; muco ++; células epiteliais: ++, proteínas: +; Hb: ++. Ultrassonografia Abdominal. demonstrando grande quantidade de líquido em cavidade abdominal, vesícula biliar distendida com paredes grossas e conteúdo anecoico.

## 44.1 INTRODUÇÃO

Arboviroses são doenças causadas por arbovírus, os quais são definidos como vírus que são transmitidos por artrópodes hematófagos, sendo assim denominados por, além de

serem veiculados por meio de artrópodes, constituem parte de seu ciclo replicativo nesses insetos. Os arbovírus que causam doenças em humanos são membros de cinco famílias virais: *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae*.

Apesar da grande quantidade de arboviroses distribuídas entre essas famílias, algumas têm apresentado surtos e epidemias relevantes no contexto de doenças infecciosas de nosso país. Nesse cenário epidemiológico, os arbovírus mais comuns são Dengue (DENV), Zika (ZIKV) e Chikungunya (CHIKV), embora outros possam-se espalhar no país; por isso, será abordada cada uma delas neste capítulo.

## 44.2. DENGUE

### 44.2.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

A Dengue é a arbovirose mais prevalente em todo o mundo. Estima-se que 3,9 bilhões de pessoas no mundo todo vivam em condições de risco para a infecção. Destes, 390 milhões são infectados pelo vírus anualmente, e cerca de 96 milhões desenvolverão a doença. Além disso, é responsável por 15% de todas as doenças febris em países endêmicos e 2% das causas de febre após uma viagem. No Brasil, há grande prevalência, tornando-se uma doença de notificação compulsória.

A enfermidade é transmitida, primariamente, pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*, o qual tem hábitos diurnos e é intensamente antropofílico. Logo, ele se alimenta, geralmente, no ser humano e, assim, torna-se infestante em, aproximadamente, 5 a 8 dias após picar uma pessoa com viremia, não existindo transmissão direta de pessoa a pessoa. Secundariamente, o vírus também pode ser transmitido pelo *Aedes albopictus*, principalmente no continente asiático.

A dengue é causada por um dos 4 sorotipos do vírus da dengue (DENV 1, DENV2, DENV3, DENV4) que pertence ao gênero dos *Flavivirus* e da família *Flaviridae*, sendo o DENV1 o sorotipo mais comum no Brasil. Esses sorotipos apresentam semelhanças estruturais que promovem reações sorológicas cruzadas, as quais geram imunidade temporária e parcial a outros sorotipos e imunidade permanente ao sorotipo que causou a infecção.

A doença tem espectro clínico muito variável que pode ocorrer apenas em indivíduos assintomáticos ou sintomáticos com uma doença febril ou até sintomáticos com uma febre hemorrágica, possivelmente letal.

### 44.2.2. ETIOPATOGENIA

Por se tratar de uma arbovirose, é possível inferir que a doença é transmitida por um mosquito, portanto é necessária a picada de um mosquito fêmea *Aedes aegypti* portador do vírus da dengue para infectar um hospedeiro.

O vírus da dengue é um RNA vírus que pode acometer vários tipos diferentes de células através da glicoproteína E do envelope viral, a qual promove a capacidade de infectividade do vírus. Desse modo, o vírus tem capacidade de se disseminar para qualquer tecido e, consequentemente, gerar sintomas em tecidos diferentes.

Ao ser inoculado no hospedeiro, o DENV migra para os linfonodos regionais onde é replicado e produz antígenos(NS1), os quais podem ser utilizados em testes diagnósticos, e

dentro de 3-5 dias, dissemina-se para a corrente sanguínea, gerando sintomas de viremia como febre, calafrio, mialgias e cefaleia, determinando, portanto, o encerramento do período de incubação. Após seis dias de infecção, ocorre a produção de IgM e, posteriormente, IgG, que impedem sua disseminação. Essa imunidade, entretanto, nem sempre é benéfica, visto que a resposta inflamatória secundária à imunidade pode levar à destruição tecidual. Nos pacientes com dengue grave, ocorre aumento da permeabilidade capilar devido à disfunção endotelial, com hemoconcentração e choque ocorrendo como consequência por mecanismos ainda não bem esclarecidos.

### **44.2.3. QUADRO CLÍNICO**

A Dengue possui um período de incubação de 3 a 7 dias e apresenta um amplo espectro clínico, variando de assintomáticos ou oligossintomático com febre leve até quadros graves com manifestações hemorrágicas. No entanto, a história natural consiste, usualmente, em três fases clínicas: febril, crítica e de recuperação.

#### **FASE FEBRIL**

A primeira manifestação é a febre, costumeiramente chamada de febre “quebra-ossos”, a qual tem duração de dois a sete dias, geralmente, alta (>38,5°C), de início abrupto, acompanhada de cefaleia, adinamia, mialgias, artralguas e de dor retro-orbitária. O exantema está presente em 50% dos casos, e é predominantemente do tipo máculo-papular, atingindo face, tronco e membros de forma aditiva, não poupando plantas de pés e palmas de mãos, podendo apresentar-se sob outras formas com ou sem prurido, frequentemente no desaparecimento da febre. Anorexia, náuseas e vômitos podem estar presentes. A diarreia está presente em 30% percentual significativo dos casos, habitualmente não é volumosa, cursando apenas com fezes pastosas em uma frequência de três a quatro evacuações por dia, o que facilita o diagnóstico diferencial com gastroenterites de outras causas. Pode haver hepatomegalia, elevação de aminotransferases com aumento maior de AST do que de ALT e leve leucopenia (manifestação precoce, mas pouco específica para dengue) e leve trombocitopenia. Essa fase dura, em média, 3 a 7 dias, e, após isso, grande parte dos pacientes recupera-se gradativamente com melhora do estado geral e retorno do apetite.

#### **FASE CRÍTICA**

Esta fase pode estar presente em alguns pacientes, podendo evoluir para as formas graves e, por esta razão, medidas diferenciadas de manejo clínico e observação devem ser adotadas imediatamente. Tem início com a defervescência da febre, entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença, acompanhada do surgimento dos sinais de alarme.

#### **DENGUE COM SINAIS DE ALARME**

Os sinais de alarme devem ser rotineiramente pesquisados, bem como os pacientes devem ser orientados a procurar a assistência médica na ocorrência deles. A maioria dos sinais de alarme é consequência do aumento da permeabilidade vascular, a qual marca o início do agravamento clínico do paciente e sua possível evolução para o choque por extravasamento de plasma. O quadro 1 apresenta os sinais de alarme.

### Quadro 1. Sinais de alarme na dengue

Dor abdominal intensa (referida a palpação) e contínua	vômitos persistentes
Acúmulo de líquidos (ascite, derrame, pleural, derrame pericárdico)	hipotensão postural e/ou lipotimia
Hepatomegalia maior do que 2 cm abaixo do rebordo costal	sangramento de mucosa
Letargia e/ou irritabilidade	aumento progressivo do hematócrito

Fonte: Medicina de Emergência, 2016 (Adaptado).

### DENGUE GRAVE

É qualquer caso de dengue que apresente, pelo menos, um dos resultados a seguir:

- Choque devido ao extravasamento grave de plasma evidenciado por taquicardia, extremidades frias e tempo de enchimento capilar igual ou maior a três segundos, pulso débil ou indetectável, pressão diferencial convergente  $\leq 20$  mmHg; hipotensão arterial em fase tardia, acúmulo de líquidos com insuficiência respiratória.
- Sangramento grave, segundo a avaliação do médico (exemplos: hematêmese, melena, metrorragia volumosa, sangramento do sistema nervoso central).
- Comprometimento grave de órgãos, como: dano hepático importante (AST/ALT > 1.000), sistema nervoso central (alteração da consciência), coração (miocardite) ou outros órgãos.

### Quadro 2. Fatores de risco para desenvolver dengue grave

Idade menor que 25 anos
IMC > 30 Kg/cm <sup>2</sup>
Sexo feminino
Dengue prévia
Cepa virulenta

Fonte: New England Journal of Medicine, 2012 (Adaptado).

### 44.2.4. DIAGNÓSTICO

Pacientes com suspeita clínica de dengue devem realizar exames para confirmação diagnóstica, de acordo com orientações abaixo:

- **sorologia para dengue:** deve ser solicitada para todos os casos suspeitos de dengue, e a amostra deve ser coletada a partir do 6º dia do início dos sintomas;
- **teste rápido para detecção de antígeno viral (NS1):** o objetivo principal deste teste é o diagnóstico precoce para manejo oportuno de casos graves ou com potencial de complicação, devendo ser indicado, prioritariamente, para pacientes com sinais de alarme ou choque. Está indicado apenas para pacientes atendidos nos primeiros 4 dias do início dos sintomas. Apesar de o teste NS1 apresentar boa sensibilidade e especificidade, a interpretação do resultado deve ser feita com cautela, e resultados negativos não afastam a possibilidade de dengue;
- **isolamento viral:** este exame é realizado em parte das amostras enviadas para realização de NS1. O ideal é que seja realizado até o 5º dia de doença, visto que, após isso, a carga viral reduz bastante.

## 44.2.5. TRATAMENTO

O manejo adequado dos pacientes depende do reconhecimento precoce dos sinais de alarme, do contínuo acompanhamento, do reestadiamento dos casos (dinâmico e contínuo) e da pronta reposição volêmica, visto que a dengue não tem um tratamento específico, portanto é necessário prover todo o suporte volêmico.

### CLASSIFICAÇÃO E CONDUTA

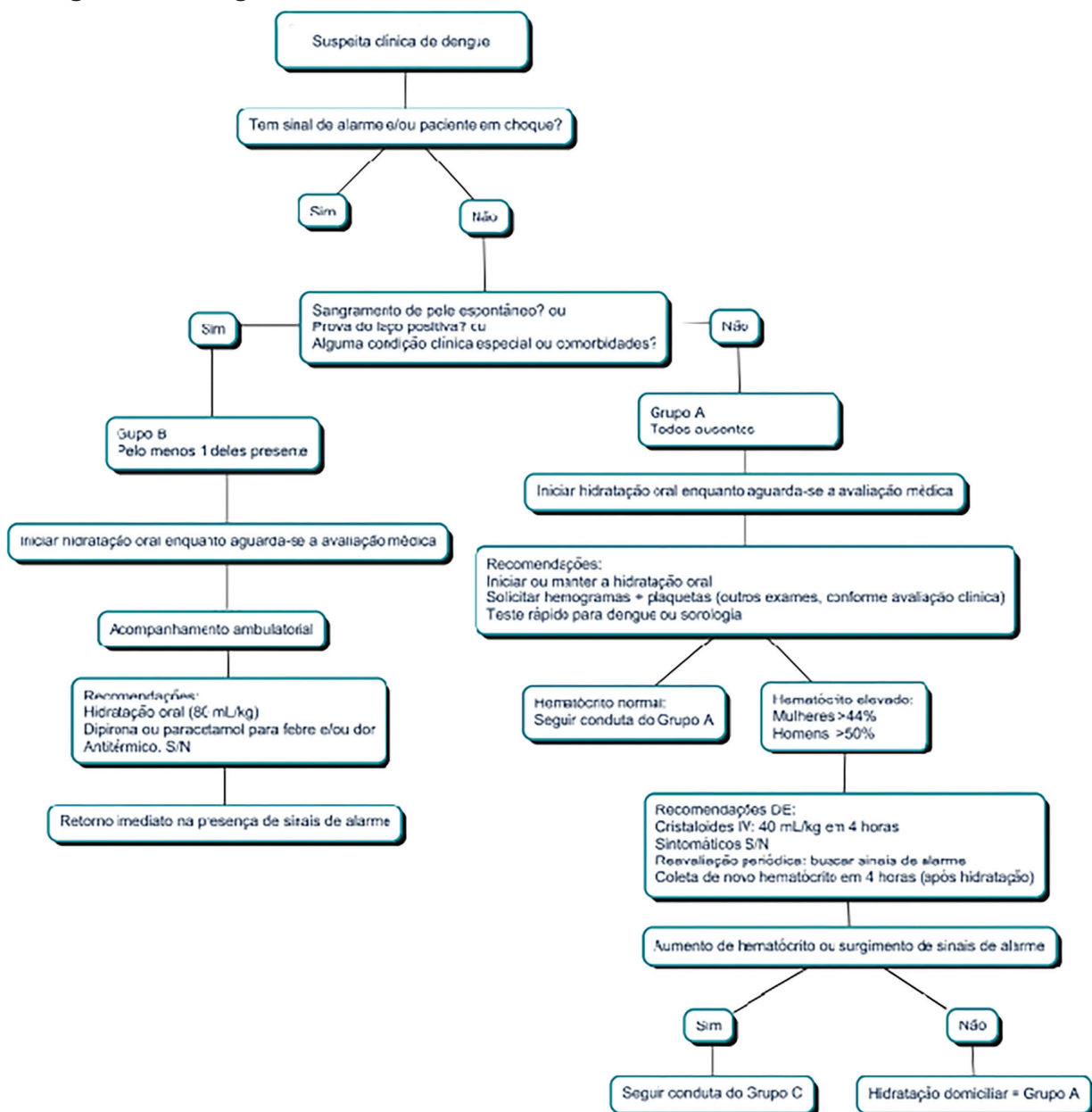
GRUPO A – Febre com sintomas inespecíficos, sem sinais de alarme e prova do laço negativa.

GRUPO B – Grupo A + prova do laço positiva ou situações clínicas especiais sem sinais de alarme.

GRUPO C – Grupo B + Sinais de Alarme

GRUPO D – Dengue grave (Grupo C + Sinais de choque)

Fluxograma 1. Dengue.



Fonte: Acervo de Olga Vale Oliveira Machado.



## 44.3. ZIKA VÍRUS

### 44.3.1. INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O Zika vírus pertence à família dos flavivírus (*Flaviviridae*), tendo sido isolado pela primeira vez durante um estudo sobre febre amarela em 1947, através de um macaco rhesus na floresta de Zika em Uganda, motivo que levou a nomeação do agente infeccioso. A infecção ativa pelo vírus foi, inicialmente, descrita em 1954, na Nigéria, apesar de haver estudos que afirmam a existência de evidência sorológica indicando a infecção humana pelo vírus antes de 1947.

O vírus possui como vetor principal o mosquito *Aedes aegypti*, ocorrendo, neste, parte do seu ciclo reprodutivo. Fato que potencializou a disseminação dessa arbovirose entre diversas áreas do mundo, sobretudo a partir de 2007, quando a primeira epidemia humana do vírus Zika ocorreu na Ilha de Yap, na Micronésia, tendo 49 casos sintomáticos confirmados, e 73% da população sendo confirmada soropositiva. Em seguida, foram divulgados consecutivos surtos na Polinésia Francesa (2013-2014), Nova Caledônia (2014), Ilhas Cook (2014) e Ilha de Páscoa (2014). No Brasil, o vírus foi identificado em 2015, gerando uma grande epidemia e, espalhando-se para outros países da América do Sul, Central e Caribe, acometendo mais de dois milhões de pessoas.

### 44.3. 2. TRANSMISSÃO

A principal forma de transmissão do vírus da zica é através da picada do mosquito vetor. O *Aedes aegypti* é o principal vetor em nosso meio. Outras espécies podem transmitir também o vírus, como *Aedes africanus*, *Aedes albopictus*, *Aedes apicoargenteus*.

Além disso, outras formas de transmissão são relatadas como possíveis, sendo elas a transmissão materno-fetal, o sexo (incluindo sexo vaginal, anal e oral), a transfusão de sangue, o transplante de órgão e a exposição laboratorial.

### 44.3.3. ETIOPATOGENIA

Células humanas, como os ceratinócitos e os fibroblastos da pele, foram demonstradas suscetíveis à infecção pelos isolados mais recentes do vírus, sendo um dos primeiros alvos do vírus no ser humano após a transmissão pela picada do *A. aegypti*, desencadeando a liberação de interferon tipo I (alfa). Junto a esses alvos, o vírus infecta células dendríticas imaturas próximas, onde iniciam sua replicação, chegando, posteriormente, aos linfonodos e sangue(-viremia). Complicações congênitas da infecção sugerem que o vírus também pode ser capaz de transpor a barreira placentária, e estudos *in vitro* demonstraram que o Zika vírus é capaz de infectar macrófagos da placenta humana e citotrofoblastos.

Um recente estudo sugere que a entrada e a replicação do vírus Zika, em conjunto, ativam caminhos de sinalização nessas células infectadas, como caminhos de receptores *Toll-like*, os quais ativam fatores de transcrição. Esses fatores de transcrição causam desregulação da célula hospedeira, levando a respostas antivirais, a respostas pró-inflamatórias, a apoptose e a desregulação da proliferação de células gliais. Esse modelo proposto ajuda a elucidar o mecanismo patogênico de complicações advindas da doença, como a microcefalia induzida pelo vírus, em que, em camundongos fêmeas grávidas e infectadas, as vias pró-in-

flamatória e apoptótica são ativadas, e o tamanho do prosencéfalo, em desenvolvimento, é significativamente reduzido.

#### 44.3. 4. QUADRO CLÍNICO

A infecção pelo Zika vírus possui, usualmente, um tempo de incubação de 2 a 14 dias, sendo que, após isso, apenas cerca de 20-25% das infecções serão sintomáticas. Além disso, os sintomas da Zika são semelhantes ao quadro clínico de outras flavivirose, como Dengue e Chikungunya. Entretanto alguns sintomas são, geralmente, mais intensos quando manifestados na Zika do que nessas outras (Tabela 1).

**Tabela 1.** Diferenças clínicas entre as arboviroses mais prevalentes.

Achados Clínicos	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre	intensa(>38°C)	leve ou ausente	muito intensa(>38°C)
Rash	Leve	intenso	moderado
Artralgia	Leve	moderada	intensa
Mialgia	Moderada	leve	Leve
Conjuntivite	Ausente	moderada	Ausente
Cefaléia	moderada	leve	Leve
Trombocitopenia(isolada)	moderada	leve	ausente
Pancitopenia	moderada	ausente	Leve

Fonte: *The American Journal of Medicine*, 2016 (Adaptado).

Os sintomas podem incluir febre baixa (37,8-38,5°C), erupção cutânea com intenso prurido (máculas eritematosas e pápulas, podendo acometer rosto, tronco e extremidades), cefaleia, conjuntivite não pruriginosa, mialgia e artralgia (comum em pequenas articulações das mãos e dos pés). Outros sintomas menos comuns incluem: diarreia, anorexia, dor abdominal, constipação e tonturas.

A doença clínica é considerada quando há existência de dois ou mais desses sintomas: febre baixa, erupção cutânea e artralgia. É importante ressaltar que os sintomas mais exuberantes da doença são a erupção cutânea pruriginosa e a conjuntivite não purulenta.

#### COMPLICAÇÕES

Essencialmente, a Zika é uma doença infecciosa com agressividade potencial ao sistema nervoso do hospedeiro. Fato corroborado pelos acometimentos neurológicos relatados após a infecção pelo vírus, sugerindo um neurotropismo do vírus em relação aos outros flavivírus, inclusive com demonstração em experimentos com modelos animais.

Entre as principais complicações, estão, em relação à infecção pós-natal, a síndrome de Guillain-Barré e, em relação à infecção intrauterina, a microcefalia.

A microcefalia tem sido considerada como uma complicação neurológica irreversível e a mais grave causada pelo vírus. Ela tem sido reportada como resultado de um colapso do crânio fetal, apesar de um desenvolvimento cerebral relativamente normal no início da gravidez. Estima-se que o risco de desenvolver microcefalia após exposição ao vírus, intraútero, varia de 1 a 4%, sendo maior durante o período inicial de gestação, entre 3 a 8 semanas. Outras complicações ao feto são: anormalidades oculares (atrofia macular coriorretiniana, catarata, microftalmia), calcificações cerebrais, artrogripose e morte fetal.

Além disso, o vírus Zika tem sido associado a outras complicações neurológicas como isquemia cerebral, mielite, meningoencefalite e encefalomielite, principalmente, na infecção pós-natal. Entretanto, essas são formas raras da doença.

#### **44.3.5. DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico é, eminentemente, clínico. Sua suspeita deve ocorrer em indivíduos com manifestações clínicas típicas e exposição epidemiológica relevante, como residir ou viajar para um local com incidência relatada do vírus Zika ou ter relações sexuais desprotegidas com alguém que tenha sido exposto ao vírus.

No diagnóstico de rotina da infecção pelo vírus Zika, alguns exames complementares podem ser utilizados, sendo os principais a detecção do ácido nucleico viral por RT-PCR e a detecção de anticorpos IgM por meio de imunoensaio, MAC-ELISA. A técnica de detecção do RNA viral por RT-PCR tem sua maior eficácia durante os primeiros sete dias, podendo persistir por mais tempo na urina. Pesquisas mostram que a utilização de saliva pode ser mais útil do que a de sangue. A sorologia com anticorpos neutralizantes com títulos de IgM pode ser detectado à medida que a viremia diminui, sendo mais facilmente detectada a partir do 4º dia de doença, persistindo por cerca de 2 a 12 semanas.

Devido à chance de ocorrer reatividade cruzada dos anticorpos com flavivírus, como a infecção pelo vírus Zika, gerando um resultado positivo de sorologia para a dengue, um novo exame foi desenvolvido, o teste por neutralização de redução de placas - PRNT. Todavia, é um exame caro e de difícil realização, sendo pouca a sua disponibilidade.

As outras arboviroses são consideradas os principais diagnósticos diferenciais para a Zika, sobretudo a Dengue e a Chikungunya. Outros possíveis diagnósticos são Herpes vírus, Leptospirose, Rubéola, Malária, Febre do Nilo, Febre Lassa, Ebola, Caxumba e Hepatites virais

#### **44.3.6. TRATAMENTO**

Não existe tratamento específico para a Zika. Portanto, seu tratamento é essencialmente de suporte. Logo, é indicado repouso e tratamento sintomático, incluindo ingestão de líquidos para evitar a desidratação; em casos mais graves, a hidratação venosa pode ser utilizada.

A febre e a dor tendem a ceder com administração de dipirona ou paracetamol. Deve ser evitado o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, entre eles a aspirina, sobretudo, em crianças, devido à sua associação com a síndrome de Reye. Anti-histamínicos geralmente respondem bem no tratamento das erupções cutâneas.

### **44.4. FEBRE CHIKUNGUNYA**

#### **44.4.1. INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA**

Chikungunya é um arbovírus RNA pertencente ao gênero Alphavirus, família *Togaviridae*, causando poliartralgia febril aguda e artrite através da transmissão pelo mosquito vetor, principalmente o *Aedes aegypti*, o mesmo da dengue. O nome *chikungunya* é proveniente do dialeto africano makonde e significa “aqueles que se dobram”, uma referência ao andar curvado devido à artralgia incapacitante causada pela doença.

O vírus foi isolado pela primeira vez após uma epidemia em 1952-1953, na Tanzânia, sendo originário da África Ocidental. O vírus circula em regiões florestais da África subsaariana em ciclos de transmissão envolvendo macacos selvagens e mosquitos vetores. Após a primeira epidemia, o vírus propagou-se por outras regiões da Ásia, Sudeste asiático e Índia, ocorrendo, pela primeira vez, fora da África, na Tailândia, em 1958. Devido a esse alcance urbano, por meio do ciclo mosquito-homem, o vírus espalhou-se, também, para vários países europeus e, mais recentemente, para a América. No Brasil, o primeiro caso autóctone foi descrito em 2014, na Região Norte, estado do Amapá. Após isso, a Chikungunya expandiu sua distribuição no Brasil, e 13.236 casos foram confirmados em 2015, tendo a maioria ocorrido em estados da região Nordeste. No Ceará, durante o primeiro semestre de 2017, foram notificados 64.031 possíveis casos de infecção pela doença, dos quais 25.533 foram confirmados. A atual taxa de incidência da doença é de 714,3 casos por cada 100 mil habitantes. A doença acomete mais as faixas etárias entre 20 e 59 anos, com predomínio da infecção no sexo feminino.

#### **44.4.2. TRANSMISSÃO**

A principal via de transmissão do vírus é através da picada do mosquito, sobretudo o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*. Além dessa via, é possível, também, a transmissão materno-fetal, através de produtos sanguíneos e de transplantes de órgãos. Não há transmissão através do leite materno.

#### **44.4.3. ETIOPATOGENIA**

A patogênese da doença em humanos ainda é pouco conhecida. Pesquisas têm demonstrado que o macrófago é o principal participante na infecção e persistência do vírus. Logo, assim como na dengue, após a picada do mosquito, o vírus da Chikungunya adentra por endocitose as células epiteliais e endoteliais do hospedeiro, gerando alterações bioquímicas e moleculares nessas células, culminando na indução da apoptose celular. Logo após a circulação, é atingida, levando a uma viremia de curta duração, mas de alta carga viral, fato que estimula uma forte resposta inflamatória, com produção de citocinas e quimiocinas. O interferon Tipo 1 (alfa) tem uma ação importante na produção das manifestações clínicas e no controle da viremia.

Após a fase aguda, vírus remanescentes podem ser encontrados em macrófagos, os quais podem-se comportar como veículos para disseminação do vírus. Estudos demonstraram encontrar macrófagos com vírus em tecidos sinoviais de pacientes cronicamente infectados.

#### **44.4.4. QUADRO CLÍNICO**

Os indivíduos infectados pelo vírus da Chikungunya desenvolvem sintomas na maioria dos casos, atingindo uma proporção entre 60-97%. Após infectar o corpo do hospedeiro, o vírus tem, geralmente, um período de incubação de 3 a 7 dias, podendo estender-se até duas semanas.

A Febre Chikungunya é dividida, clinicamente, em três fases, sendo elas: aguda ou febril, subaguda e crônica.

A fase aguda começa, abruptamente, com febre e mal-estar, acompanhada de intensa poliartralgia. Dores nas costas, cefaleia, fadiga podem estar, também, associados. Essa fase costuma durar, em média, sete dias.

A febre pode ser alta (> 39°C), tendo duração usual de 3 a 5 dias. Durante esse período, ela pode ser caracterizada como contínua, intermitente ou bifásica. Entretanto, diferente da dengue, a diminuição da temperatura não está associada à piora dos sintomas.

Durante a fase aguda, cerca de 90% dos pacientes apresentam poliartralgia. Ela inicia dois a cinco dias após o início da febre, envolvendo múltiplas articulações (muitas vezes, 10 ou mais grupos), tanto as grandes como as pequenas, acometendo, com maior frequência, as regiões mais distais. Geralmente, os locais mais acometidos são mãos, punhos, tornozelos, dedos, cotovelos e joelhos. O esqueleto axial pode ser acometido também, mas sua apresentação é menos frequente. A artralgia, geralmente, é bilateral e simétrica. Devido à dor intensa, à hipersensibilidade, à rigidez articular e ao edema, essas artralgias podem gerar incapacidades para o doente, como dificuldades ao caminhar e realizar tarefas manuais. A dor tende a ser mais intensa no início do dia, tendo como fator de melhora atividade física leve.

Manifestações cutâneas podem aparecer, também, nesta fase, sendo a mais comum, o exantema macular ou maculopapular, surgindo do segundo ao quinto dia após o começo da febre. Geralmente, acomete cerca de 50% dos doentes. Entretanto, não é tão intenso e frequente como nos casos de Zika, em que o prurido é mais comum do que neste caso (Tabela 1). O exantema acomete principalmente o tronco e as extremidades.

Apesar de raras, outras manifestações podem aparecer durante esta fase, como: dermatite esfoliativa, lesões vesicobolhosas, hiperpigmentação, fotossensibilidade, lesões simulando eritema nodoso e úlceras orais. Manifestações hemorrágicas são incomuns; caso ocorram, coinfeção com dengue deve ser suspeitada.

A fase subaguda ocorre no intervalo entre a fase aguda e o tempo necessário para se definir a fase crônica. Geralmente, ela se manifesta de dois a três meses após a infecção. Durante esta fase, a febre normalmente desaparece, e a poliartrite distal reaparece associada à rigidez matinal. Há, também, exacerbação da dor articular nas regiões previamente acometidas junto com tenossinovite importante em punhos e tornozelos. Nesse período, pode haver desenvolvimento de fenômenos vasculares, como o de Reynaud, mas são transitórios.

A fase crônica da doença é caracterizada por persistência dos sintomas, principalmente dor articular e musculoesquelética, superando três meses de duração desde o início dos sintomas. Cerca de 50-80% dos pacientes alcançam essa fase.

**Tabela 2.** Fatores de risco para o desenvolvimento da fase crônica

Desordem articular preexistente
Idade acima de 45 anos
Maior intensidade das lesões articulares na fase aguda

Fonte: Ministério da Saúde, 2017 (Adaptado).

O sintoma mais comum nesta fase é o acometimento articular. A artropatia persistente ou recidiva nas mesmas articulações atingidas durante a fase inicial. A dor pode ser acompanhada ou não de edema, limitação do movimento, deformidade e ausência de eritema. Alguns casos raros podem evoluir com artropatia destrutiva, mimetizando, às vezes, a artrite psoriática ou reumatoide. O padrão de acometimento pode mudar do poliarticular e simétrico para o assimétrico e monoarticular. Esses sintomas podem durar por mais de dois anos.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da fase crônica são: desordem articular preexistente, idade acima de 45 anos e maior intensidade das lesões articulares na fase aguda.

### **COMPLICAÇÕES**

A infecção pelo vírus da Chikungunya pode gerar complicações severas para o paciente acometido. Entre as complicações graves, há possibilidade de insuficiência respiratória, descompensação cardiovascular, miocardite, hepatite aguda, insuficiência renal, hemorragia e comprometimento neurológico. Devido a isso, o risco de morte aumenta durante a infecção. Durante o primeiro semestre de 2017 no Ceará, foram relatados cerca de 20 mortes por Chikungunya.

A meningoencefalite é a complicação neurológica mais comum. Além dela, paralisia flácida aguda, síndrome de Guillain-Barré e mielite são outras manifestações neurológicas possíveis. Há relatos, também, de acometimentos oculares (iridociclite, retinite, uveíte) e perda auditiva neurosensorial.

A infecção pelo vírus da Chikungunya, durante o período gestacional, não está relacionada a efeitos teratogênicos, tendo sido relatados poucos casos de abortamento espontâneo. O maior risco ocorre no período intraparto, em que pode haver transmissão ao recém-nascido via transplacentária.

#### **44.4.5. DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico de Febre Chikungunya deve ser suspeitado em indivíduos com febre de início súbito maior que 38,5°C e artralgia ou com artrite intensa de início agudo, não podendo ser explicado por outras condições, com exposição epidemiológica relevante, ou seja, ser residente ou ter visitado áreas endêmicas ou epidêmicas até duas semanas antes do início dos sintomas ou que tenha vínculo epidemiológico com caso já confirmado.

A confirmação do diagnóstico é feita com a detecção de RNA viral por meio de reação em cadeia de polimerase de transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) ou sorologia do vírus da Chikungunya. A sensibilidade e especificidade de detecção do RNA viral por RT-PCR é excelente durante os primeiros cinco dias após o início dos sintomas. Já os anticorpos IgM anti-chikungunya detectados por ELISA estão presentes por cinco dias, podendo variar de 1 a 12 dias, após o início dos sintomas e persistirem por até três meses. Já os anticorpos IgG começam a aparecer duas semanas após o início dos sintomas e persistem durante anos.

Nos casos que se apresentam 1 a 7 dias após o início dos sintomas, a RT-PCR para a detecção do RNA viral deve ser realizada. Em caso de resultado negativo, durante esse período, e permanecendo a suspeita diagnóstica, deve ser realizado o teste sorológico do vírus por meio do ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) ou anticorpo fluorescente indireto (IFA) para se obter a sorologia.

Em casos que se apresentam com mais de 8 dias após o início dos sintomas, o teste sorológico por ELISA ou IFA deve ser realizado.

Assim como na Zika, o teste de neutralização por redução de placas (PRNT) está disponível para a Febre Chikungunya; entretanto, as objeções já relatadas a esse exame se mantêm.

As outras arboviroses constituem os principais diagnósticos diferenciais para a Chikungunya, sobretudo a Dengue e a Zika. Outros possíveis diagnósticos são Leptospirose, Rubéola, Malária, Febre do Nilo, Ebola, Caxumba, Hepatites virais.

#### 44.4.6. TRATAMENTO

Não existe uma terapia específica ainda para a Chikungunya. A conduta diante de um caso confirmado é dividida de acordo com as fases da doença.

O tratamento durante a fase aguda consiste em terapia de suporte, incluindo repouso, hidratação e uso de paracetamol para aliviar a dor aguda e a febre. A dipirona pode ser utilizada também, apesar de não ser a droga de escolha. O paracetamol deve ser usado com cautela em hepatopatas.

Diante da dor refratária à dipirona e ao paracetamol, analgésicos opioides como cloridrato de tramadol e codeína são as opções indicadas. Em caso de dor não permissível à monoterapia, a codeína pode ser associada à dipirona e ao paracetamol. O tramadol está indicado para as dores moderadas a intensas, refratárias ao uso da dipirona, paracetamol ou associação com codeína.

Em linhas gerais, a aspirina e outros AINEs podem ser utilizados; mas, no paciente com suspeita de dengue, eles não devem ser utilizados até que o paciente esteja afebril por mais de 48 horas e não tenha sinais de alerta para dengue grave. Devido ao risco de complicações hemorrágicas associadas ao período febril da dengue e devido ao risco potencial de síndrome de Reye em crianças, é preferível não utilizá-los nessa fase.

Na fase subaguda e crônica, a dipirona pode ser mantida para o tratamento da artralgia e, se necessário, pode-se utilizar a associação com o cloridrato de tramadol. Devido ao fato de a permanência da dor estar relacionada com o efeito inflamatório da permanência do vírus nos tecidos articulares, a utilização de AINE oral deve ser utilizada nessa fase em pacientes refratários. Entretanto, sua utilização não deve ultrapassar sete dias, sendo contraindicada em pacientes com história de úlcera gástrica ou duodenal.

O uso de corticoides está indicado apenas para os casos com artralgia subaguda e crônica não responsiva a AINE e analgésicos, e doentes com dor moderada a intensa, poliarticular, debilitante.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, A. et al. Advances in research on Zika virus. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, [s.l.], v. 10, n. 4, p.321-331, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.03.020>.

BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, p. 504-507, 2013.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; ZUBEN, A. P. B. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, n. 30, 2017.

HER, Z. et al. Active Infection of Human Blood Monocytes by Chikungunya Virus Triggers an Innate Immune Response. **The Journal of Immunology**, [s.l.], v. 184, n. 10, p.5903-5913, 19 abr. 2010. The American Association of Immunologists. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0904181>.

KNOWLTON, K. U. et al. Myocarditis and Pericarditis. In: BENNETT, John.E; DOLIN, Raphael; BLASER, Martin J. **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. cap. 86, p. 1068-1068. v. 1.

LABEAUD, A. D. Zika virus infection: An overview. Disponível em: [www.uptodate.com; UpToDate®](http://www.uptodate.com; UpToDate®), 2017.

LABADIE, K. et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. **Journal of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 120, n. 3, p.894-906, 1 mar. 2010. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci40104>.

LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua , v. 5, n. 3, p. 55-64, set. 2014.

NETO, R. A. B. Infecção pelo Vírus Chikungunya. In: MARTINS, H. S.; NETO, R. A. B.; VELASCO, I. T. **Medicina de Emergência: Abordagem Prática**. 12ª ed. São Paulo, Manole, 2017. p. 1167-1172.

NETO, R. A. B. Infecção pelo Zika Vírus. In: MARTINS, H. S.; NETO, R. A. B.; VELASCO, I. T. **Medicina de Emergência: Abordagem Prática**. 12ª ed. São Paulo, Manole, 2017. p. 1173-1177.

PETERSEN, L. R. et al. Zika Virus. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 374, n. 16, p.1552-1563, 21 abr. 2016. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1602113>.

SHUAIB, W. et al. Re-Emergence of Zika Virus: A Review on Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment, and Prevention. **The American Journal of Medicine**, [s.l.], v. 129, n. 8, p.879.e7-879.e12, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.02.027>.

STAPLES, J. E.; FISCHER, M. Chikungunya Virus in the Americas — What a Vectorborne Pathogen Can Do. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 371, n. 10, p.887-889, 4 set. 2014. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmp1407698>.

WANG, A. et al. Zika virus genome biology and molecular pathogenesis. **Emerging Microbes & Infections**, [s.l.], v. 6, n. 3, p. e13, 22 mar. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/emi.2016.141>.

WEAVER, S. C.; LECUIT, M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 372, n. 13, p.1231-1239, 26 mar. 2015. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1406035>

WHO - World Health Organization. **Dengue and Severe Dengue: Fact Sheet No. 117**. Updated September 2013. Available at Accessed February 28, 2014.

WILSON, M. E.; LENSCHOW, D.J. Chikungunya Fever**Chikungunya fever Chikungunya fever**. Disponível em: [www.uptodate.com; UpToDate®](http://www.uptodate.com; UpToDate®), 2017.



# 45 HERPES-ZÓSTER

Ana Carolina Brito de Alcantara, Igor Sousa Mendes,  
Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

Paciente do sexo feminino, 55 anos, parda, dona de casa, natural e procedente de Fortaleza, foi encaminhada ao departamento de emergência de um hospital de referência em Infectologia, com múltiplas lesões vesico-bolhosas de base eritematosa em terço superior da hemiface direita. Associado ao aparecimento das lesões há 2 dias, paciente refere sensação de parestesia e ardor local prévios, com evolução para dor intensa e hipertesia no momento, evoluindo com ptose palpebral. Refere ser portadora de diabetes tipo 2 há 10 anos e ter tido varicela aos oito anos de idade. Nega outras condições imunossupressoras. Ao exame físico, observaram-se lesões vesico-bolhosas confluentes e pústulas em terço superior da hemiface direita correspondente à área de inervação pelo ramo V1 oftálmico do nervo trigêmeo.

**HD: Herpes-zóster**

## 45.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

O Herpes-Zóster, popularmente conhecido como cobreiro, é uma infecção aguda localizada no trajeto dos dermatômeros causada pelo varicela-zóster vírus (HHV-8), da família *Alphaherpervirinae*. Tal família viral se caracteriza pelo processo de primo-infecção aguda seguindo para período de latência em gânglios sensitivos de localização na cadeia paravertebral, ocorrendo recidivas em períodos de imunossupressão do hospedeiro.

É uma doença benigna e autolimitada com duração aproximada de duas semanas em pacientes imunocompetentes, mas que, dependendo das condições do hospedeiro e do tempo de início do tratamento, pode evoluir com morbidade significativa representada pela neuralgia pós-herpética, possuindo impacto significativo na qualidade de vida. Em pacientes imunossuprimidos, o quadro clínico pode ser de maior duração e mais extenso.

A incidência é maior em adultos a partir da quinta década de vida, porém pode acometer jovens e, até mesmo, crianças. Além disso, a incidência do Zóster é 15 vezes maior em pacientes portadores de HIV do que em indivíduos não portadores.

## 45.2. ETIOPATOGENIA

No paciente previamente infectado pela varicela, o vírus migra, centripetamente, por meio das fibras sensitivas, das lesões cutâneo-mucosas em direção aos gânglios sensitivos, onde permanecem em infecção latente por longos períodos. Quando o paciente é submetido a condições que geram imunossupressão, como HIV, estresse, doenças febris agudas,

trauma, tumores e uso prolongado de corticosteroides, pode ocorrer a reativação do vírus por mudança do balanço intraneuronal da proteína viral alfa-TIF e Oct-1 e 2 que estava latente em tais gânglios, que se difunde, centrifugamente, do gânglio para a pele e mucosas, gerando as lesões características.

### 45.3. QUADRO CLÍNICO

O herpes-zóster apresenta-se, basicamente, em três fases clínicas: pródromo, infecção ativa e neuralgia pós-herpética.

A fase prodrômica consiste em neuralgia, hiperestesia e parestesia local. Dependendo do trajeto nervoso acometido, tal dor pode simular diversas condições clínicas, como infarto agudo do miocárdio, apendicite, abdome agudo e colecistite. Pode ocorrer, ainda, uma condição denominada *Zoster sine herpette*, que se caracteriza pelo acometimento do nervo sem o aparecimento de lesões cutâneas. Durante essa fase, o estado geral do paciente está comprometido, podendo apresentar sintomas sistêmicos como astenia e cefaleia.

A fase de infecção ativa consiste em lesões papulosas que evoluem para vesico-bolhas de base eritematosa edemaciada, que seguem trajeto nervoso específico unilateralmente, podendo haver a formação de pústulas, crostas e escamas. Se configurar casos mais graves, pode haver a formação de áreas de necrose com posterior surgimento de cicatrizes. Pode ocorrer disseminação hematogênica em uma minoria dos casos, mais comum em imunossuprimidos, para locais como mucosas da boca, vagina, bexiga e linfonodos correspondentes.

A fase de neuralgia pós-herpética é caracterizada por dor constante, em pontadas ou queimação, intensa que persiste por mais de um mês após a resolução das lesões cutâneas. Além disso, pode persistir, durante longo período, nos pacientes, principalmente nos mais idosos, sendo uma importante causa de depressão e de dor crônica.

Os nervos mais acometidos são torácico em mais de metade dos casos, cervical, trigêmeo (mais frequente o ramo V1 oftálmico), e lombossacro. O comprometimento é mais frequente em apenas um gânglio sensitivo, portanto, as lesões serão dimidiadas e assimétricas, acompanhando o trajeto do nervo unilateralmente.

Vale ressaltar que o herpes-zóster pode ser um indicador de neoplasia, principalmente em casos de linfomas, sendo apresentado de forma mais exagerada e acometendo mais de um dermatomo.

Deve-se atentar para sinais no exame físico que podem indicar a ocorrência do Zóster, como o sinal de Hutchinson, que são as vesículas na ponta do nariz, e indicam envolvimento do nervo nasociliar do ramo oftálmico do nervo trigêmeo, podendo evoluir com dano ocular.

A síndrome de Ramsay-Hunt também pode ocorrer devido ao acometimento do nervo facial e auditivo do mesmo lado das lesões, podendo cursar com paralisia facial periférica e diminuição da acuidade auditiva.

As complicações incluem meningoencefalite, síndromes que acometem cada nervo craniano, mielite transversa, pneumonite, pancreatite, hepatite, sinovite e síndrome de dor pós-herpética.

#### 45.4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico com base na característica das lesões cutâneas clássicas, devendo-se atentar para as condições clínicas e imunológicas do paciente para as variadas apresentações.

Pode-se recorrer aos métodos laboratoriais, como o de Tzanck, para a confirmação da presença do vírus no líquido retirado das vesículas, e ao isolamento do vírus em tecidos mais suscetíveis à infecção. Pode, ainda, observar-se a soroconversão ou elevação de mais de quatro vezes nos títulos de anticorpos entre a fase prodrômica e a fase de infecção aguda.

#### 45.5. TRATAMENTO

O tratamento é feito por medidas de cuidados gerais e o uso de agentes antivirais sistêmicos.

Em relação às medidas gerais, indica-se o repouso no leito, o uso de compressas com antissépticos para evitar infecções secundárias e analgésicos narcóticos.

Os antivirais são essenciais para diminuir o tempo de infecção ativa do vírus, reduzir a morbidade e diminuir a evolução para neuralgia pós-herpética se usado nos primeiros dias de apresentação clínica, principalmente nos três primeiros dias. Os agentes utilizados incluem: aciclovir 800 mg de 4 em 4 horas por 7 a 10 dias; fanciclovir 500 mg de 8 em 8 horas por 7 dias; valaciclovir 1 g. Para pacientes muito imunossuprimidos, pode-se fazer o uso de aciclovir 10 mg/kg, via intravenosa, de 8 em 8 horas, por 7 a 10 dias. Se o paciente for resistente ao aciclovir, pode-se usar foscarnete 40 mg/kg, via intravenosa, de 8 em 8 horas até melhora clínica.

O uso da prednisona 60 mg/dia nos primeiros 7 dias e 30 mg/dia do 15º ao 21º dia é discutível, mas é relacionada à melhora da dor e diminuição dos sintomas.

Para o tratamento da neuralgia pós-herpética, pode-se fazer o uso de carbamazepina 100 a 400 mg/dia; gabapentina, pregabalina e antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina 12,5-75 mg/dia. A capsaicina também pode ser aplicada 3 a 5 vezes por dia por 4 semanas.

Em relação às novas perspectivas de tratamento, está sendo estudado o antiviral amenamevir, um potente inibidor da helicase-primase, sendo relatado que tal medicamento na dose de 400 mg tem eficácia importante e é bem tolerado no tratamento de imunocompetentes.

A profilaxia do herpes-zóster pode ser feita com a vacina de VZV atenuado em dose única, via subcutânea, sendo indicada em pacientes maiores de 60 anos.

#### 45.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZULAY, D. R.; AZULAY, R. D.; AZULAY-ABULAFIA, L. **Dermatologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

JOHNSON, R. A.; WOLFF, K. Doenças virais da pele e das mucosas. **Dermatologia de Fitzpatrick**: atlas e texto. 6ª edição. Porto Alegre: Artmed/McGraw Hill, 2011. Capítulo 27, página 675-681.

KAWASHIMA, M. et al. Amenamevir, a novel helicase–primase inhibitor, for treatment of herpes zoster: a randomized, double-blind, valaciclovir-controlled phase 3 study. **J. Dermatol.**, Tokyo, v. 44, n. 11, p. 1219-1227, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1346-8138.13948>. Acesso em: 16/07/2017

LAM, A. C. et al. A cross-sectional study of the knowledge, attitude, and practice of patients aged 50 years or above towards herpes zoster in an out-patient setting. **Hong Kong Med. J.**, Hong Kong, 23, 4, 365-373, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12809/hkmj165043> Acesso em: 16/07/2017.

ROZENEK, M. et al. Herpes zoster en adultos mayores en un hospital privado de la ciudad de Buenos Aires, junio 2013 - mayo 2014. **Medicina (B. Aires)**, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 77, n. 1, p. 24-30, 2017. Disponível em: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/28140307.pdf> Acesso em: 16/07/2017

# 46 TUBERCULOSE

Oto Maia Pereira, Vitória Liz Taumaturgo da Costa, Clarissa Maria Menezes Thiers, Antônio Miguel Furtado Leitão, Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

J.P.S, sexo masculino, 42 anos, solteiro, natural e procedente de Fortaleza-CE, mora em Messejana, trabalha como pedreiro. Há cerca de três semanas, vem apresentando quadro de tosse, de início não produtiva, porém vem piorando na última semana, e quadro de dispneia há uma semana. Relata febre vespertina, sudorese noturna, dor torácica na região mediastinal e mal-estar geral. Paciente tabagista, 20 anos-maço. Ao exame físico: EGR, com temperatura de 38,2°C, anictérico e acianótico e emagrecido. Ausculta pulmonar com diminuição do MVU e estertores crepitantes no ápice do pulmão direito. Frequência cardíaca de 119 bpm, frequência respiratória 24 irpm e pressão arterial de 120 por 80 mmHg. A radiografia mostrou cavitações nos segmentos apicais dos lobos superiores. Baciloscopia negativa. Paciente aguarda resultado da cultura de escarro. Teste rápido para HIV positivo.

## 46.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

A tuberculose é uma doença infecciosa que atinge vários sistemas, principalmente o pulmonar. Ela é predominante nos países em desenvolvimento e um problema de saúde prioritário no Brasil. Ela acomete, principalmente, indivíduos socioeconomicamente ativos e do sexo masculino. O tratamento da doença é bem estabelecido e, nos casos de tuberculose não resistente, são curáveis na maioria das vezes; no entanto, a fatalidade pode alcançar os 65% em cinco anos em indivíduos sem tratamento.

## 46.2. ETIOPATOGENIA

A tuberculose é causada pelas espécies do complexo *M. tuberculosis*, conhecido como bacilo de Koch (BK). Existem cerca de oito subgrupos patológicos do complexo, entre eles: *M.bovis* (transmitida, principalmente, pelo leite não pasteurizado e mais frequentemente encontrado nas formas extrapulmonares), *M.caprae*, *M.microti*, *M.africanum*, *M.pinnipedii*, *M.mungi*, *M.orgys*, *M.canetti* e o *M.tuberculosis*, principal agente na doença em humanos. O *M.tuberculosis* é uma bactéria aeróbia e álcool-ácido-resistente (BAAR).

A tuberculose é transmitida por gotículas através da tosse, fala ou espirro de pessoas infectadas, principalmente, pacientes com escarro BAAR positivo ou com presença de doença pulmonar cavitária.

A doença que acomete o indivíduo logo após a infecção depende, principalmente, de fatores endógenos; como a imunodepressão, ausência de vacinação pela BCG e pouca idade. Pode ser classificada como tuberculose primária, a qual é associada à gravidade e à dissemi-

nação. A tuberculose secundária acontece em indivíduos que conseguiram conter a primoinfecção e houve ou um recrudescimento de um foco existente, ou por reinfeção exógena.

### 46.3. FATORES DE RISCO

Os fatores relacionados à contração e a manifestação da doença estão ligados à deficiência na resposta da imunidade celular ou ao aumento da exposição ao bacilo. Eles podem ser, didaticamente, divididos em endógenos e exógenos. Os endógenos relacionam-se a pouca idade ou idade avançada; comorbidades, como: infecção pelo HIV, diabetes, silicose e insuficiência renal crônica; tabagismo; uso de medicamentos (inibidores de tnf-alfa, imunossuppressores); desnutrição. Os fatores exógenos referem-se ao contato com a bactéria por longo período e em ambientes fechados sem ventilação.

### 46.4. QUADRO CLÍNICO

A tuberculose pode ser dividida em forma pulmonar e extrapulmonar. A primeira forma é classificada em primária e pós-primária (TPP), também chamada de TB do tipo adulto.

A tuberculose primária (TP), mais comum em crianças, pode ser assintomática. Quando cursa com sintomas, a febre é o mais comum. Ela, geralmente, é gradual, cursa com baixa temperatura e tem duração de 2-3 semanas. Apesar de incomum, pode haver sintomas associados: os mais comuns são a dor pleurítica e retroesternal. Outros sintomas mais raros são tosse, faringite, fadiga e artralgias.

Na tuberculose pós-primária (TPP) em adultos, os primeiros sintomas são, usualmente, inespecíficos, apresentando febre, sudorese noturna, mal-estar, anorexia, astenia, perda de peso e tosse. A febre na TPP costuma ser de baixa temperatura no início da doença, aumentando de acordo com a progressão, intermitente e diurna, com um pequeno período afebril de manhã e com piora durante o dia (atinge o pico no final da tarde). A tosse, no início da doença, pode ser improdutiva e estar presente somente de manhã, devido ao acúmulo de secreções durante o sono. Com a evolução da doença, ela se torna mais produtiva e acompanhada de estrias de sangue. A hemoptise ocorre nos estágios finais da doença, sendo, raramente, maciça. Nos idosos, os sintomas menos frequentes em relação ao adulto são a sudorese, a febre e a hemoptise, e os que acometem mais são a tosse, mal-estar, fadiga e perda de peso. A ausculta pulmonar pode ser normal ou apresentar diminuição do murmúrio vesicular e sopro anfórico.

A tuberculose miliar, denominação devido ao aspecto radiológico, é uma forma grave da doença e deve-se à disseminação hematogênica da tuberculose. Ela acontece em 1% dos pacientes infectados HIV soronegativos e 10% em pacientes com infecção pelo HIV em fase avançada de imunossupressão. A apresentação clínica é inespecífica e depende do local de acometimento predominante. Em geral, os sintomas são constituídos por febre, astenia, emagrecimento e tosse. No exame físico, aparecem hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, alteração do SNC e alterações cutâneas do tipo eritematosas.

Na forma extrapulmonar, quase todos os sistemas orgânicos podem ser acometidos, mas em relação à frequência, os mais implicados são linfonodos, pleura, trato geniturinário, sistema osteoarticular, meninges, peritônio e pericárdio.

Na linfadenite tuberculosa, manifesta-se pela tumefação indolor dos linfonodos, principalmente, das cadeias ganglionares cervicais anterior, posterior e supraclavicular, conhecidas

também pelo nome de escrófula. O quadro clínico é insidioso, com febre e perda de peso. A involução espontânea é frequente. Atualmente, a forma linfonodal é a forma extrapulmonar mais frequente em imunodeprimidos; portanto, deve-se sempre suspeitar de imunodeficiência, principalmente pelo HIV, quando o paciente apresentar essa forma.

A tuberculose pleural é a forma extrapulmonar mais presente em imunocompetentes. Geralmente, os paciente são jovens, a doença pode iniciar de forma abrupta ou intensa. Os principais sintomas são dor pleurítica e febre moderada; a presença de tosse é inconstante; as outras manifestações são sudorese noturna, astenia, anorexia e perda de peso.

A tuberculose pericárdica é rara. O envolvimento, frequentemente, cursa com derrame pericárdico, e a pericardite pode ser a única manifestação da infecção. De forma geral, o que chama atenção no quadro clínico é a dispneia, pois possui início precoce, e a febre é um sintoma bastante frequente.

A tuberculose geniturinária acomete, na maior parte, os adultos, sendo bem menos frequente em crianças. Sua evolução é crônica e raramente acontece, concomitantemente, com a forma pulmonar. As manifestações clínicas variam de acordo com o local, podendo haver disúria, lombalgia e polaciúria.

A tuberculose osteoarticular relaciona-se, principalmente, ao envolvimento da coluna vertebral (“Mal de Pott”), principalmente a região torácica. O acometimento ósseo é observado mais em crianças e idosos. A radiografia de tórax demonstra tuberculose pulmonar em metade dos pacientes com essa forma de doença. As alterações causadas pela tuberculose na coluna vertebral configuram a espondilite tuberculosa, com dor ao redor do corpo vertebral e irradiação conforme a raiz nervosa acometida. Assim, o quadro clínico apresenta-se, tipicamente, pela tríade dor lombar, dor à palpação e à sudorese noturna. Nas crianças, principalmente, acontece o choro ou grito noturno, causado pelo aumento da dor na região afetada durante o sono.

A tuberculose peritoneal acontece por reativação de focos latentes e acomete, em maior proporção, os pacientes com cirrose hepática, HIV positivos e com insuficiência renal, principalmente os que estão em diálise peritoneal. As principais manifestações clínicas são a dor difusa e o aumento do volume abdominal. Ascite é bastante comum nesses indivíduos, sendo importante utilizar exames de imagem para confirmar.

A tuberculose meningoencefálica é responsável por até 10% dos casos de tuberculose em pacientes com infecção pelo HIV. As manifestações clínicas dividem-se em subaguda e crônica. Na forma subaguda, o paciente apresenta cefaleia holocraniana, irritabilidade, vômitos e dor abdominal associados a febre, sonolência, anorexia, fotofobia, alterações de comportamento vômitos e rigidez de nuca por mais de duas semanas. Eventualmente, pode haver sinais focais por lesão dos pares cranianos ou relacionados a eventos isquêmicos. Na forma crônica, o indivíduo apresenta tosse por várias semanas e, com a progressão da doença, comprometimento dos pares cranianos.

## **46.5. DIAGNÓSTICO**

Baseado nas recomendações do Ministério da Saúde, deve haver busca ativa em todos os setores do serviço de saúde por sintomático respiratório (tosse por tempo igual ou superior a três semanas), conferindo a suspeita e a procura pelo diagnóstico com intuito de tratá-lo para interromper a cadeia de transmissão da doença.

Existem várias formas de fazer a investigação e confirmação da doença. Os principais estão listados a seguir.

### **A) EXAMES BACTERIOLÓGICOS**

A baciloscopia direta é um método simples e seguro, que consiste na pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). O método de Ziehl-Nielsen é o principal utilizado em nosso meio. A coleta é feita por duas amostras de escarro: uma na primeira consulta e a segunda na manhã do dia seguinte, ao despertar, preferencialmente. O método também é utilizado no acompanhamento do tratamento. A solicitação do exame deve ser feita em pacientes:

- sintomáticos respiratórios;
- com suspeita clínica e/ou radiológica;
- em contato com doente bacilífero;
- com suspeita de TB extrapulmonar, tanto pela clínica, como por achado em exame em materiais biológicos diversos.

A cultura de micobactérias possui sensibilidade e especificidade maior que o método anterior. No entanto, sua desvantagem encontra-se no fato de o bacilo crescer lentamente, variando de 2-4 semanas no meio de cultura sólida à base de ovo. A cultura pode ser feita também para testar a sensibilidade da bactéria aos antimicobacterianos. As indicações para o exame são pacientes com suspeita de tuberculose:

- com baciloscopia repetidamente negativa
- paucibacilares
- com dificuldade de obtenção da amostra
- formas extrapulmonares
- com baciloscopia positiva no final do 2º mês de tratamento
- falha terapêutica
- suspeitos de tuberculose resistente
- imunodeprimidos

### **B) EXAMES DE IMAGEM**

A radiografia de tórax é crucial na investigação da doença e na identificação de doença pulmonar associada, apresenta até 15% de falso-negativo. Na tuberculose primária, a linfadenopatia é um dos principais achados, principalmente nas crianças. Ela é, usualmente, unilateral. Os sítios mais comuns são da região paratraqueal direita e a hilar. O comprometimento parenquimatoso corresponde, usualmente, a uma pequena opacidade unifocal. Na tuberculose pós-primária, o achado clássico é a presença de cavitações nos segmentos ápico-posteriores dos lobos superiores ou superiores dos lobos inferiores. A tuberculose miliar é caracterizada por opacidades retículo-micronodulares difusas, medindo de 1-3 mm. A radiografia também pode demonstrar a presença de tuberculomas, resultado da evolução do complexo primário para cura e caracterizado pelo aspecto de um nódulo pulmonar. Podem estar associados a pequenos nódulos satélites ou a gânglios calcificados no mediastino.

A tomografia computadorizada pode demonstrar a presença de linfonodomegalia hilar e mediastinal com centro hipodenso (necrose caseosa). Ela, junto à ressonância, é útil nos casos de suspeita de meningite por TB. Os principais achados são hidrocefalia, espessamento meníngeo basal e infartos do parênquima cerebral.



### C) PROVA TUBERCULÍNICA

Ela indica infecção, inclusive de outras micobactérias, sendo utilizada como método auxiliar em pacientes com HIV e na criança. Entretanto, isoladamente, não é suficiente para diagnosticar. Reações falsas positivas podem acontecer por vacinação da BCG e por infecção de outras micobactérias. Reações falsas negativas podem ocorrer em imunossuprimidos e em portadores de tuberculose grave ou disseminada. A técnica desse procedimento consiste na inoculação intradérmica de um derivado proteico purificado (PPD) de tuberculina. A leitura da prova tuberculínica é feita 48 a 72 horas após aplicação.

### D) TESTES MOLECULARES

Entre os existentes, vale ressaltar o teste Xpert® MTB/Rif realizado no sistema GeneXpert, disponível no SUS; é um teste com sensibilidade de 98,2% e 72,5% em BAAR positivo e negativo, respectivamente, e 99,2% de especificidade. Além disso, o teste demora 90 minutos para ser realizado e detecta mutações que conferem resistência à Rifampicina.

### E) DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR NA CRIANÇA

O diagnóstico de tuberculose nas crianças pode ser complicado pelo fato de o exame do escarro ser possível somente a partir dos 5 ou 6 anos, além do fato de o acometimento nessa fase ser, na grande maioria, paucibacilar, dificultando a positividade na baciloscopia. O lavado gástrico é recomendado para crianças internadas, mas não em serviços ambulatoriais. O teste tuberculínico pode ser sugestivo de infecção quando:

- superior a 10 mm em crianças não vacinadas pela BCG ou vacinadas há mais de dois anos;
- superior a 15 mm em crianças vacinadas pela BCG há menos de dois anos.

Para auxiliar o diagnóstico, o Ministério da Saúde indica um sistema de pontuação que valoriza o teste tuberculínico, os achados clínicos e de imagem, além da história do paciente.

### F) QUANTIFERON (QGT)TB GOLD NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

O QGT é um teste *in vitro* que avalia a resposta imune celular por meio da dosagem de interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) liberado pelas células T a partir da estimulação por antígenos específicos para *M. tuberculosis*, que são o ESAT-6 (*Early Secreted Antigenic Target 6*) e o CFP 10 (*Culture Filtrate Proteine 10*). O QTF não diferencia TBIL (tuberculose infecção latente) de TB ativa. Como o QGT não é afetado pela BCG, é um teste extremamente útil para a avaliação de TBLI em indivíduos vacinados pela BCG, particularmente nos países em que a BCG é administrada ao final da infância ou múltiplas vezes. O QGT é um teste que utiliza uma mistura de peptídeos que simulam as proteínas ESAT-6, CFP-10 e TB7.7 do *M. tuberculosis*. As células mononucleares de pacientes com infecção pelo *M. tuberculosis* (amostra de sangue total heparinizado), ao entrar em contato com os peptídeos acima (tubo TB Antigen), são estimuladas, com consequente produção de interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). A detecção por ensaio imunoenzimático (ELISA) do IFN- $\gamma$  é utilizada para identificar respostas imunes celulares *in vitro* associadas à infecção por *M. tuberculosis*: um indivíduo é considerado portador de infecção por *M. tuberculosis* quando a concentração de IFN- $\gamma$ , mensurada em UI/mL, é superior ao cutoff do teste.

## 46.6. TRATAMENTO

O tratamento da tuberculose visa interromper a cadeia de transmissão dos bacilíferos, evitar a mortalidade dos pacientes e o aparecimento de alguma cepa resistente aos fármacos utilizados. É caracterizado por ter longa duração e polifarmácia. Os principais medica-

mentos utilizados são Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) e Etambutol (E). Desde 2009, o Ministério da Saúde disponibiliza esses medicamentos em comprimidos de dose fixa (CDF). **Em todos os esquemas, a medicação é de uso diário e deverá ser administrada em uma única tomada, preferencialmente em jejum.** Alguns conceitos são importantes para o entendimento dos esquemas de tratamento, entre eles:

- virgens de tratamento: pacientes que nunca se trataram para tuberculose, ou que o fizeram por menos de 30 dias;
- retratamento: paciente tratado por mais de 30 dias, que necessite novamente de terapia, ou que tenha abandonado. Nesse caso, é importante solicitar nova investigação diagnóstica com teste de sensibilidade que confirme o caso;
- falência do tratamento: positividade do escarro ao fim do tratamento. Carga bacilar mantida até o 4º mês de tratamento. Baciloscopia negativa seguida de positividade por dois meses consecutivos durante tratamento.

**Tabela 1.** Escore para diagnóstico em crianças e adolescente com baciloscopia negativa ou sem o exame.

ESCORE PARA DIAGNÓSTICO	PONTUAÇÃO
<b>Critérios clínicos</b>	
Febre ou sintomas como: tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese maior que duas semanas	15 pontos
Assintomático ou com sintomas por menos que duas semanas	0 ponto
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos	- 10 pontos
<b>Critérios radiológicos</b>	
- Adenomegalia hilar ou padrão miliar. - Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > duas semanas. - Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) > duas semanas evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns	15 pontos
Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < duas semanas	5 pontos
Radiografia normal	-5 pontos
<b>Contato com adulto tuberculoso</b>	
Próximo, nos últimos dois anos	10 pontos
Ocasional ou negativo	0 pontos
<b>Teste tuberculínico</b>	
≥ 5 mm em não vacinados com BCG; vacinados ≥ dois anos; imunossuprimidos ≥10 mm em vacinados < dois anos	15 pontos
0 - 4 mm	0 ponto
<b>Estado nutricional</b>	
Desnutrição grave	5 pontos

Fonte: Crofton J e cols, 1992 (Adaptado).

Interpretação:

- ≥40 pontos: diagnóstico muito provável
- 30-25 pontos: diagnóstico possível
- ≤ 30 pontos: diagnóstico pouco provável

A doença pode ser tratada tanto ambulatorialmente, quanto por internação, sendo indicado um esquema específico.

**Tabela 2.** Dosagem dos comprimidos.

Medicamento	Comprimido por Dose Fixa (CDF)
Rifampicina	150 mg
Isoniazida	75 mg
Pirazinamida	400 mg
Etambutol	275 mg

Fonte: Guia de Vigilância da Saúde, 2016

**Tabela 3.** Principais esquemas terapêuticos

Esquema básico (EB)
Esquema para meningoencefalite (EM)
Esquema de multirresistência (EMR)
Esquemas especiais (EE)

Fonte: Guia de Vigilância da Saúde, 2016

## A) ESQUEMA BÁSICO

### 1. PARA ADULTOS E ADOLESCENTES MAIORES QUE 10 ANOS (2RHZE/4RH)

Indicação é para todos virgens de tratamento, tanto a forma pulmonar, quanto extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica), e para retratamento.

**Tabela 04.** Posologia do esquema terapêutico para adultos.

Fase do Tratamento	Fármaco	20-35kg (2 Comprimidos)	36-50kg (3 Comprimidos)	Acima de 50kg (4 Comprimidos)
FASE DE ATAQUE (2 meses)	R	300 mg	450 mg	600 mg
	H	150 mg	225 mg	300 mg
	Z	800 mg	1200 mg	1600 mg
	E	500 mg	825 mg	1100 mg
FASE DE MANUTENÇÃO (4 meses)	R	300 mg	450 mg	600 mg
	H	150 mg	225 mg	300 mg

Fonte: Guia de Vigilância da Saúde, 2016

### 2. PARA CRIANÇAS MENORES QUE 10 ANOS (2RHZ/4RH)

A indicação segue orientação semelhante para os adultos, para todos os virgens de tratamento, tanto a forma pulmonar quanto a extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica), e para retratamento.

**Tabela 5.** Esquema básico para crianças.

Fase do tratamento	Fármaco	Até 20kg	>21-35kg	> 36-45kg	> 45kg
FASE DE ATAQUE (2 meses)	R	10 mg/kg/dia	300 mg	450 mg	600 mg
	H	10 mg/kg/dia	200 mg	300 mg	400 mg
	Z	35 mg/kg/dia	1000 mg	1500 mg	2000 mg
FASE DE MANUTENÇÃO (4 meses)	R	10 mg/kg/dia	300 mg	450 mg	600 mg
	H	10 mg/kg/dia	200 mg	300 mg	400 mg

Fonte: Guia de Vigilância da Saúde, 2016.

Observação 1: o tempo do primeiro diagnóstico na recidiva não modifica o esquema terapêutico. Observação 2: coinfectados pelo HIV, independente da evolução da infecção, utilizam o esquema básico.

## **B) ESQUEMA PARA MENINGOENCEFALITE**

### **1. PARA ADULTOS E ADOLESCENTES MAIORES QUE 10 ANOS (2RHZE/7RH)**

Indicação é para todos os virgens de tratamento e para retratamento.

**Tabela 6.** Esquema para meningoencefalite.

Fase do Tratamento	Fármaco	20-35kg (2 Comprimidos)	36-50kg (3 Comprimidos)	Acima de 50kg (4 Comprimidos)
FASE DE ATAQUE (2 meses)	R	300 mg	450 mg	600 mg
	H	150 mg	225 mg	300 mg
	Z	800 mg	1200 mg	1600 mg
	E	500 mg	825 mg	1100 mg
FASE DE MANUTENÇÃO (7 meses)	R	300 mg	450 mg	600 mg
	H	150 mg	225 mg	300 mg

Fonte: Guia de Vigilância da Saúde, 2016.

### **2. PARA CRIANÇAS MENORES QUE 10 ANOS (2RHZ/7RH)**

Mesma indicação e posologia do esquema básico. A diferença se encontra no prolongamento da fase de manutenção (de 4 para 7 meses).

## **C) ESQUEMA DE MULTIRRESISTÊNCIA**

Os bacilos resistentes identificados pelos testes de sensibilidade podem ser divididos em: monorresistente, quando possui resistência a apenas um fármaco antiTB; polirresistente, resistência a dois ou mais fármacos antiTB, exceto a associação isoniazida e rifampicina. O bacilo resistente a essa associação é classificado como multirresistente. A última classificação é o bacilo de resistência extensiva (XDR), com resistência a rifampicina e isoniazida, além de uma fluoroquilonona e um injetável de segunda linha, como a capreomicina, canamicina e amicacina.

### **1ª. ETAPA PARA O TRATAMENTO DE TUBERCULOSE MDR (S5ELZT)**

Essa etapa utiliza os medicamentos estreptomicina, etambutol, levofloxacina, pirazinamida, terizidona.

### **2ª. ETAPA PARA O TRATAMENTO DE TUBERCULOSE MDR (S3ELZT)**

Essa etapa também utiliza os medicamentos estreptomicina, etambutol, levofloxacina, pirazinamida, terizidona.

### **3ª. ETAPA DE MANUTENÇÃO**

Medicamentos utilizados: etambutol, levofloxacina e terizidona.

## 46.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, E. L.; LEVINO, A. Análise da coinfeção TB/HIV como fator de desenvolvimento da tuberculose multidroga resistente: uma revisão sistemática. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 4, n. 4, p. 57-66, 2013.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES**. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

BOMBARDA, S. et al. Imagem em tuberculose pulmonar. **J pneumol**, v. 27, n. 6, p. 329-40, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

CHANG B. et al. Interferon-gamma release assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in arthritis patients treated with tumor necrosis factor antagonists in Korea. **Clin. Rheumatol**. 30:1535–15.

DA PAZ, L. N. F. et al. Efetividade do tratamento da tuberculose. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. 4, p. 503-510, 2012.

DALCOLMO, M. P. Tratamento da tuberculose sensível e resistente. **Pulmão RJ**, v. 21, n. 1, p. 55-59, 2012.

DE MIRANDA, S. S. Tratamento da tuberculose em situações especiais. **Pulmão RJ**, v. 21, n. 1, p. 68-71, 2012.

DIAMENT, D. et al. **Veronesi: tratado de infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

DUARTE, R.; VILLAR, M.; CARVALHO, A. Tratamento da tuberculose de infecção latente. As recomendações actuais. **Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)**, v. 16, n. 5, p. 809-814, 2010.

FAUCI, A. S. et al. **Harrison's principles of internal medicine**. 19th. ed. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2015.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. **Cecil medicina**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

LOPES, A. J. et al. Tuberculose extrapulmonar: aspectos clínicos e de imagem. **Pulmão RJ**, v. 15, n. 4, p. 253-261, 2006.

MADHUKAR, P. et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. **Clinical Microbiology Review**, January 2014 Volume 27 Number 1 p. 3–20.

POSSUELO, L. G. et al. Tuberculose: um estudo sobre referência em serviços de saúde. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 2, n. 3, p. 89-93, jul. 2012. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/2723>>. Acesso em: 10 jul. 2017. doi:<http://dx.doi.org/10.17058/reci.v2i3.2723>.

SANTOS, J. S.; BECK, S. T. **A coinfeção tuberculose e HIV: um importante desafio**-Artigo de revisão. *Rev. bras. anal. clin*, v. 41, n. 3, p. 209-215, 2009.

SANTOS, L. A. R.; GALESÍ, V. M. N. Mudança no esquema de tratamento da tuberculose. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online)**, v. 7, n. 73, p. 28-32, 2010.

SMALL, P. M.; PAI, M. Tuberculosis Diagnosis: Time for a Game Change. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, p.1070-1071, 1 set. 2010

ZEKA, A. N.; TASBAKAN, S.; CAVUSOGLU, C. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. **Journal of clinical microbiology**, v. 49, n. 12, p. 4138-4141, 2011.

# 47 MENINGITE

André Pereira de Brito Neves, Maria Rocha Costa,  
Richardson Fernandes de Castro e Silva, Olga Vale Oliveira Machado

## CASO CLÍNICO:

H.B.A, 32 anos pardo, natural do Rio de Janeiro. História de, há dois dias, ter iniciado quadro de febre não aferida e cefaleia pela manhã. À tarde, passou a apresentar vômitos, sendo realizado tratamento sintomático com metoclopramida. À noite, passou a apresentar lesões cutâneas que pioraram na manhã do dia seguinte, evoluindo, também, com rebaixamento do sensório. Transferido para hospital de referência, onde foi realizada uma TC de crânio, a qual mostrou-se sem alterações. Em seguida, colheu-se sangue para exames gerais e hemocultura, realizou-se punção líquórica, inciou-se dexametasona, e cerca de 20 minutos depois, foi iniciada a antibioticoterapia empírica com ceftriaxona e vancomicina, associado ao aciclovir.

Ao exame: temperatura retal: 39°C; hipocorado (+/4+); hidratado, acianótico, anictérico, hipotenso (75x45mmHg), taucárdico (140bpm), taquipneico ( 32 irpm); prostado; sonolento; com rigidez de nuca; sem déficit focal de força; presença de sinal de Kernig; presença de lesões petequiais com áreas de confluência; principalmente em MMII, acometendo, também, tórax e MMSS. Restante do exame sem alteração.

Resultado do líquido: 9.783cel/mm<sup>3</sup>; PMN 100%; proteinorraquia >1g%; glicose 0 mg/dL

**HD: Meningite bacteriana.**

## 47.1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS

Meningite bacteriana é uma doença que ainda hoje possui índices de morbidade e mortalidade elevados apesar do tratamento com antimicrobianos. Aproximadamente, ocorrem, por ano, 1.2 milhões de casos no Mundo, sendo responsável por cerca de 135.000 mortes por ano. Sem o tratamento, a mortalidade é maior que 70%, e 1/5 dos pacientes que sobrevivem apresentam sequelas neurológicas permanentes, como surdez, hidrocefalia e deficiência intelectual em crianças. Pacientes com meningite encontram-se toxêmicos e, geralmente, apresentam, pelo menos, dois dos sintomas da clássica tríade: rigidez de nuca, alteração no estado mental e febre (em geral, maior que 38° C). Além desses sinais, tem-se o Sinal de Kernig – resposta em flexão da articulação do joelho, quando a coxa é colocada em certo grau de flexão, relativamente ao tronco. Foram registrados 4.100 casos e 500 mortes nos Estados Unidos entre os anos de 2003 e 2007 (CDC). No Brasil, em 2015, 8953 casos foram registrados. As principais causas de meningite adquirida na comunidade no adulto em países desenvolvidos são *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, sendo o *S. pneumoniae* o agente etiológico mais comum, que ocorre, primariamente, em pacientes acima de 50 a 60 anos ou naqueles com imunodeficiência.

## 47.2. ETIOPATOGENIA

Os agentes etiológicos mais comuns são *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*. No Brasil, o principal agente é *N. meningitidis* seguido pelo *S. pneumoniae*. Os agentes variam com a idade e o estado clínico do hospedeiro. Observe, atenciosamente, tabela 01.

Meningite subaguda ou crônica podem ser causados por *M tuberculosis*, fungos, como *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, e espiroquetas como *Treponema pallidum*, bactéria que causa sífilis ou *Borrelia burgdorferi*, que causa doença de Lyme. O diagnóstico por esses agentes pode ser tardio pela dificuldade de realizar cultura, sorologia ou diagnóstico molecular.

Os vírus são a principal causa de "meningite asséptica", definida como inflamação das meninges com pleocitose linfocítica no líquido sem causa aparente após cultura e coloração do líquido cefalorraquidiano (LCR). Os vírus mais relacionados são os enterovírus, como *coxsackievirus* e *echovirus*.

Em pacientes sem a imunização para caxumba, *Paramyxovirus* é causa comum de meningite asséptica. Vários estudos ainda devem ser realizados, porém já existe relação entre os Flavivirus, dengue e zika, e meningite, principalmente em pacientes imunocomprometidos, fato especialmente importante para regiões de alta prevalência, como o norte-nordeste. Com o advento de vacinas pelo calendário vacinal na infância com imunização para *haemophilus influenzae* tipo B (conjugada), pneumocócica conjugada 10-valente e 13-valente e meningocócica C conjugada os casos de meningite diminuíram, e os picos de incidência foram alterados para crianças abaixo de 5 anos a adultos.

A infecção, geralmente, inicia-se com a colonização da nasofaringe. *S. pneumoniae* e *N. meningitidis* secretam IgA proteases que inativam os anticorpos da mucosa e facilita a adesão às células epiteliais do hospedeiro. Assim que atravessa a mucosa, a bactéria chega à corrente sanguínea onde deve superar os mecanismos de defesa e, então, invadir o SNC. A cápsula bacteriana é o que causa a maior virulência e, quando em contato com as células de defesa, a via alternativa do sistema complemento é ativada. Invasão do líquido causa aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. A liberação de enzimas proteolíticas e citocinas gera perda da integridade da membrana, causando edema celular. Desenvolvimento de edema cerebral contribui para a elevação da pressão intracraniana, podendo resultar em herniação cerebelar.

Edema cerebral vasogênico é causado, principalmente, pelo aumento da permeabilidade hematoencefálica. Edema cerebral citotóxico resulta no aumento dos elementos celulares do cérebro devido a fatores tóxicos da bactéria ou dos neutrófilos. Edema cerebral intersticial reflete a obstrução do fluxo do líquido, como na hidrocefalia. A morte dos neurônios ou apoptose é causada pela resposta imunológica e pela toxicidade dos componentes da bactéria e, clinicamente, pode estar relacionado com o déficit cognitivo. Complicações cerebrovasculares, como infartos ou hemorragias, são comuns e podem ser decorrentes da coagulação intravascular localizada. A importância da resposta imunológica em desencadear edema cerebral levou pesquisadores a estudar o papel de drogas anti-inflamatórias adjuvantes no tratamento da meningite. O uso de corticoides diminuiu o risco de perda auditiva e mortalidade. Embora a terapia com bactericidas seja crítico para o tratamento ade-



quando, com a destruição rápida das bactérias, são liberadas endotoxinas que potencializam e exacerbam a resposta inflamatória e causam anormalidades na microvasculatura cerebral.

**Tabela 1.** Bactérias por faixa etária.

< 1 ano	<i>S. agalactiae, E. coli, L. Monocytogenes</i>
1-23 meses	<i>S. agalactiae, E. coli, H. influenzae, S. pneumoniae, N. Meningitidis</i>
2 - 50 anos	<i>S. pneumoniae, N. Meningitidis</i>
> 50 anos	<i>S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, bacilos aeróbicos gram-negativo</i>
Imunocomprometidos	<i>S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, bacilos aeróbicos gram-negativo (incluindo Pseudomonas aeruginosa)</i>
traumatismo craniano	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, Streptococcus β-hemolítico do grupo A</i>
pós neurocirurgia	<i>S. aureus, Staphylococcus coagulase-negativo, bacilos aeróbicos gram-negativos</i>

Fonte: Principles and Practice of Infectious Diseases, 8.ed. (Adaptado).

### 47.3. FATORES DE RISCO

Fatores que predisõem meningite são asplenia, deficiência no sistema complemento, uso excessivo de glucocorticoide, diabetes mellitus, alcoolismo, hipogamaglobulinemia e infecção pelo vírus HIV.

Se o paciente tiver suspeita de meningite, devem-se questionar fatores predisponentes, como infecção recente (principalmente de nasofaringe), exposição a pessoas com meningite, uso de drogas injetáveis, trauma encefálico recente, otorreia e rinorreia e viagens recentes para áreas endêmicas de doenças meningocócicas, como África subsaariana.

Em artigo de revisão com 493 participantes, em 197 casos de meningite nosocomial, o maior fator de risco, 75% dos casos, foi neurocirurgia ou trauma encefálico no último mês. Em outra revisão de 95 casos, em meningite com pós-craniectomia, o fator de risco mais relevante foi vazamento do líquido e infecção da ferida.

### 47.4. QUADRO CLÍNICO

Apenas cerca de 44% dos adultos com meningite bacteriana vão apresentar a tríade rigidez de nuca, alteração no estado mental e febre. Cefaleia é bastante comum e geralmente descrita como intensa e generalizada. É fácil distinguir de outras cefaleias. Febre está presente em 95% dos pacientes, geralmente maior que 38° C. Rigidez de nuca pode persistir por até sete dias e alteração no estado mental vai desde confusão até coma. Um ou mais achados clássicos na história, como febre, ou ao exame físico, rigidez de nuca, podem estar ausentes nos pacientes, sendo mais comum que a tríade de sintomas ocorra em infecções pelo pneumococo do que com o meningococo. Pacientes idosos, muitas vezes com comorbidades, podem apresentar rebaixamento do nível de consciência ou entrar em um estado de *delirium*, sem febre e sinais variáveis de inflamação meníngea. Outros sintomas como fotofobia, náuseas e vômitos são comuns.

Complicações neurológicas como convulsão, déficit neurológico focal (paralisia de nervos cranianos) e papiledema podem ocorrer de forma precoce ou de forma tardia no quadro, embora um

terço não apresente alteração. Coma, papiledema e a tríade de cushing (bradicardia, depressão respiratória e hipertensão) podem já ser decorrentes de herniação com risco iminente de vida. A terapia com dexametasona pode reduzir as sequelas neurológicas, principalmente em pacientes com meningite pneumocócica. Pacientes com meningite ocasionada pela *Listeria* têm maiores chances de apresentar convulsões e déficit neurológicos precocemente, e alguns pacientes podem apresentar a síndrome de romboencefalite, que se manifesta por ataxia, paralisia de nervos cranianos e/ou nistagmo.

A irritação meníngea vai gerar incapacidade do doente encostar o queixo no tórax à flexão passiva e ativa do pescoço. Os principais testes de irritação das meninges são o teste de Kernig, Brudzinski e Lasegue. Kernig consiste em dor e limitação do movimento à extensão da perna com o quadril fletido; Brudzinski refere-se à flexão involuntária das pernas após a flexão ativa do pescoço com uma mão apoiada no tórax, e o teste de Lasegue é realizado com o paciente em decúbito dorsal, praticando a flexão da coxa sobre a bacia com o membro inferior estendido. Nos casos de meningite, o paciente vai referir dor na região posterior da coxa bilateralmente. No exame físico, em crianças menores de 2 anos, os sintomas de irritação meníngea podem não estar presentes.

Mais da metade dos pacientes pode apresentar manifestações dermatológicas, principalmente quando o agente etiológico é *N. meningitidis*, como petéquias e púrpura papável, geralmente em extremidades. Alguns pacientes também referem quadro de artrite.

## 47.5. DIAGNÓSTICO

Todo paciente que se apresente com febre, alteração do estado mental, cefaleia persistente, na presença ou não de sinais de irritação meníngea, deve-se sempre investigar uma possível meningite, tanto pela incidência relativamente comum dessa doença, como pela potencial morbimortalidade do caso. Nesses casos, a abordagem inicial deve incluir: obter hemocultura imediatamente, iniciar antibioticoterapia empírica adequada (descrita no próximo tópico) e terapia adjuvante com dexametasona. O estudo do líquido é fundamental para a confirmação da meningite e para o diagnóstico diferencial, devendo ser feito em todos os pacientes, exceto nos que possuem as contraindicações absolutas: aumento da pressão intracraniana (devido ao potencial risco de herniação cerebelar) e infecção superficial no local da punção. Assim, existem alguns casos nos quais é necessário realizar um estudo de neuroimagem antes da punção lombar (tabela 2), de preferência com TC de crânio; nesses casos, a antibioticoterapia deve ser iniciada antes do estudo do líquido, diferentemente dos casos nos quais não há indicação de realização de TC antes da punção; quando esta for lombar, deve ser realizada antes do início da antibioticoterapia, com o fito de se obter um estudo mais fidedigno do líquido cefalorraquidiano (LCR).

**Tabela 2.** Indicações de TC de crânio antes da punção lombar.

Déficit neurológico focal
Alteração do nível de consciência
Papiledema
História de convulsões recentes
História de lesão prévia do sistema nervoso central ( Ex: AVE, tumor)
Estado de imunodepressão (Ex: HIV, recém-transplantado, tratamento imunossupressivo)

Fonte: *Principles of Internal Medicine*. 19. Ed. (Adaptado).

O estudo do líquido é capaz de indicar a possível causa da meningite por meio da avaliação de diversos fatores. Na tabela 3, estão as principais anormalidades no LCR nos principais tipos de meningite.

**Tabela 3.** Principais anormalidades no LCR nos principais tipos de meningite.

Agente	Pressão de abertura (cm H <sub>2</sub> O)	Contagem celular (cel/mm <sup>3</sup> )	Células predominantes	Proteínas (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	Bacterioscopia /cultura
<b>Ausência (normal)</b>	5-18	Até 4	Linfócitos	Até 30	50-80	negativo
<b>Bactérias</b>	>20	>1.000	polimorfonucleares	>100	<10	positivo
<b>Tuberculose</b>	>20	100-500	Linfócitos	>100	10-45	negativo ou positivo
<b>Fungos</b>	<20	5-500	Linfócitos	>100	10-45	negativo ou positivo
<b>Vírus</b>	<20	5-500	Linfócitos	50-150	normal	negativo

Fonte: *Principles of Internal Medicine*, 19. Ed. (Adaptado).

As principais alterações líquóricas na meningite bacteriana consistem em leucocitose à custa de polimorfonucleares; redução da glicorraquia (<40mg/dl) e razão glicose do LCR: soro < 0,4; aumento da concentração de proteínas mais proeminente que nos demais diagnósticos diferenciais e aumento da pressão de abertura, presente, virtualmente, em todos os casos. A coloração do líquido pelo gram mostra presença de bactérias em 60% dos casos, e a cultura do líquido (padrão ouro) mostra presença de microrganismos em até 80% dos casos.

No caso de meningite viral, o padrão mais comum é a presença de pleocitose, com proteínas e pressão de abertura normais ou discretamente elevadas, associado a uma glicorraquia normal. Nos casos virais, as células predominantes são os linfócitos.

**Tabela 04 .** Lista dos principais agentes etiológicos das meningites.

Bactérias	Vírus	Outros
<i>Neisseria meningitidis</i>	<b>RNA Vírus</b>	Fungos
<i>Haemophilus influenzae</i>	Enterovírus	Cryptococcus neoformans
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Arbovírus	Candida albicans
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Vírus do Sarampo	C. tropicalis
<i>Staphylococcus aureus</i>	Vírus da Caxumba	<b>Protozoários</b>
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Arenavírus - Coriomeningite linfocitária	Toxoplasma gondii
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella sp</i>	HIV 1	Trypanosoma cruzi
<i>Enterobacter sp</i>	<b>DNA Vírus</b>	Plasmodium sp
<i>Salmonella sp</i>	Adenovírus	<b>Helmintos</b>
<i>Proteus sp</i>	Vírus do grupo Herpes	Infecção larvária da Taenia solium
<i>Listeria monocytogenes</i>	Varicela Zoster	Cysticercus cellulosae (Cisticercose)
<i>Leptospira sp</i>	Epstein Barr	
	Citomegalovírus	

Fonte: Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016 (Adaptado).

## 47.6. TRATAMENTO

Um conceito fundamental é ter em mente que a meningite bacteriana é uma emergência clínica, com alta morbimortalidade; assim, é necessário interromper o processo inflamatório o mais rápido possível. Tendo isso em mente, fica mais fácil entender por que os guidelines referem o início da antibioticoterapia empírica nos primeiros 60 minutos de entrada do paciente na emergência, mesmo que não se obtenham os resultados da coloração pelo gram e a cultura do LCR.

Assim, um paciente que chega à emergência com suspeita de meningite bacteriana, o tratamento inicial empírico deve incluir uma cefalosporina de 3ª ou 4ª geração ( ex: ceftriaxona, cefepime), vancomicina, dexametasona e aciclovir.

As cefalosporinas de 3ª geração, como a ceftriaxona a cefotaxima, oferecem boa ação contra *S.pneumoniae*, *H.influenzae* e *N. Meningitidis*; já a cefepima, uma cefalosporina de 4ª, tem a vantagem de possuir mais atividade contra enterobacter e pseudomonas. A vancomicina é de grande importância no esquema empírico devido à crescente resistência dos *S.pneumoniae* às cefalosporinas. O aciclovir tem a função de oferecer cobertura contra o herpes vírus, visto que o atraso no diagnóstico e no tratamento da meningoencefalite herpética é causa de alta mortalidade ou sequelas irreversíveis. Ademais, em pacientes em extremos de idade (>55 anos e <3meses), alcoolistas crônicos, imunossupressos e grávidas, deve-se adicionar ampicilina ao esquema empírico, com o intuito de conferir cobertura a *L. monocytogenes*. Observe, na tabela 5, os principais esquemas antimicrobianos utilizados empiricamente na meningite bacteriana.

Tabela 5. Medicamentos utilizados na meningite bacteriana.

Idade	Antibiótico
< 1 mês	cefotaxima + ampicilina
1 mês a 2 anos	cefotaxima ou ceftriaxona + vancomicina
2 anos a 50 anos	cefotaxima ou ceftriaxona + vancomicina
> 50 anos	ceftriaxona + vancomicina + ampicilina
Imunocomprometidos	meropeném ou cefepima + vancomicina + ampicilina
Traumatismo craniano	ceftriaxona + vancomicina
Após neurocirurgia	cefepima + vancomicina

Fonte: *Principles of Internal Medicine*. 19. Ed. (Adaptado).

Estudos recentes têm comprovado o efeito benéfico da dexametasona na redução da inflamação meníngea e das sequelas neurológicas, como a surdez neurossensorial. Deve ser administrada 20 minutos antes da antibioticoterapia, tendo a função de reduzir a produção de TNF-alfa pelos macrófagos e pela micróglia, estabilizando, dessa forma, a barreira hematoencefálica. A dose é de 10 mg, IV, 20 minutos antes da primeira dose de antibiótico, seguindo de infusão da mesma dose a cada 6 horas, por 4 dias. Na tabela 6, as posologias dos medicamentos utilizados no tratamento da meningite.

**Tabela 6.** Posologia dos fármacos na terapia das meningites bacterianas.

Agente	Dose
Ceftriaxona	2 g/dia, IV de 24/24 h ou 12/12 h
Vancomicina	2 g/dia IV, de 6/6 h, 12/12 h ou 24/24 h
Cefepima	1 a 2 g IV, de 8/8 h
Cefotaxima	1 a 2 g IV ou IM, de 8/8 h
Meropeném	1 g, IV de 8/8 h
Ampicilina	500-1500 mg, IV de 6/6 h a 4/4 h

Fonte: *Principles of Internal Medicine*. 19. Ed., 2015 (Adaptado).

A profilaxia pós-contato deve ser feita nos casos de meningite causada pelo meningococo ou hemófilo. No caso do meningococo, todos os contatos familiares e íntimos ou profissionais da saúde que intubaram ou aspiraram a via aérea do paciente sem proteção devem receber profilaxia com rifampicina 600 mg de 12/12h por 2 dias ou, como alternativas, ceftriaxona 250 mg IM dose única ou ciprofloxacina 500 mg dose única.

No caso do hemófilo, se conviverem com crianças menores de 4 anos, todos os contatos familiares devem receber a profilaxia, inclusive os adultos, com rifampicina 600 mg 1x ao dia por 4 dias; além disso, crianças com vacinação incompleta, além da profilaxia, devem completar o esquema vacinal.

## 47.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DURAND, M. et al. Acute bacterial meningites in adults. A review of 493 episodes. **N Engl J Med**, Boston, v. 21, p.328, 1993.

HAMMER, G. et al. **Pathophysiology of diseases: An introduction to clinical medicine**. 7.ed. New York: Mc Graw Hill, 2013.

KASPER, D. et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**, 19th. ed. New York: Mc Graw-Hill, 2014.

PAPADAKIS, M.; MCPHEE, S.; RABOW, M. **Current Medical Diagnosis & Treatment**. 56th. ed. New York: Mc Graw Hil, 2017.

SCHWARTZMANN, P. V. et al. "Zika virus meningoencephalitis in an immunocompromised patient." **Mayo Clinic Proceedings**, vol. 92, no. 3, 2017.



Este é um livro desenvolvido para ajudar no ensino e aperfeiçoamento de profissionais da área da saúde, bem como estudantes da graduação e pós-graduação. Nessa conjuntura, esperamos alcançar, com a sua leitura, uma ampliação dos conhecimentos teóricos nessa temática tão relevante em nosso meio. Vale destacar que este livro é o resultado de um trabalho de estudo e pesquisa que durou cerca de três anos, sendo escrito por várias mãos tanto de docentes quanto discentes. Nele, é possível encontrar uma bibliografia atualizada, que contempla livros e artigos publicados em meios científicos confiáveis. Assim, esperamos promover, por meio desse instrumento de ensino, um aprendizado dinâmico, fácil e prazeroso!

Os antimicrobianos e seu manejo são motivo constante de dúvidas e temores pelos estudantes e profissionais de saúde. O fato é que a categoria de antibióticos contém muitas classes diferentes de medicamentos, que diferem no espectro de atividade, nos perfis de efeitos adversos, na farmacocinética e na farmacodinâmica, além da utilidade clínica. Acreditamos que adotar uma abordagem lógica e gradual para aprender a farmacoterapia de doenças infecciosas pode ajudar a eliminar o “nevoeiro mental” que recobre essa classe terapêutica, que impediria seu uso e a compreensão ideal dos mesmos.

Estudantes e profissionais que tentam dominar o uso racional dos antibióticos para diferentes tipos de infecções antes de conhecer as características desses medicamentos apresentam grande dificuldade para entender verdadeiramente o contexto do aprendizado. Uma vez conhecidas estas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos antibióticos, se torna mais fácil uma escolha lógica para tratar uma determinada infecção.

Ao final da leitura deste livro, todos perceberão que a farmacologia dos antibióticos aplicada no tratamento de infecções é baseada na praticidade e racionalidade dos profissionais.

Os organizadores

ISBN: 978-85-9523-070-5

