

Princípios Farmacológicos da Terapêutica Antimicrobiana

FLÁVIO DANNI FUCHS *
DARCY ROBERTO DE ANDRADE LIMA **
LENITA WANNMACHER ***

RESUMO

É feita uma revisão dos principais parâmetros farmacológicos que devem orientar o uso correto de antimicrobianos, com o objetivo de que eles sejam incorporados ao exercício clínico e tornem mais adequado o manuseio de antibióticos e quimioterápicos em nosso meio.

INTRODUÇÃO

Muito tem sido escrito a respeito de terapêutica antimicrobiana, sendo redundante qualquer dissertação sobre sua importância. Como síntese dos problemas a ela referentes podemos afirmar que estamos nos submetendo ao risco de perdermos uma das primeiras e, ainda, uma das poucas medidas terapêuticas curativas da Farmacologia. O uso indiscriminado e incorreto dos antibióticos e quimioterápicos aumenta em progressão geométrica a resistência microbiana, fato este que não é acompanhado pelo aumento da disponibilidade de novos e seguros antimicrobianos. Devido a essa resistência, a mortalidade e morbidade induzidas por infecção hospitalar saltam aos olhos de qualquer observador e ainda se engatinha nas tentativas de solução, pelo menos em nosso meio.

O objetivo desta revisão não é descrever extensivamente as características farmacológicas dos antimicrobianos, contidas que estão em múltiplas publicações, como em algumas das apontadas na bibliografia. Pretendemos salientar alguns aspectos conceituais que vemos, freqüentemente, deixar de ser atendidos na

prática médica e propor um roteiro esquemático do estudo do assunto, que possa ser incorporado ao exercício clínico.

Já há alguns anos nosso grupo trabalha com o esquema de abordagem apresentado na figura 1, retirado do livro de Microbiologia de Davis e colaboradores (1).

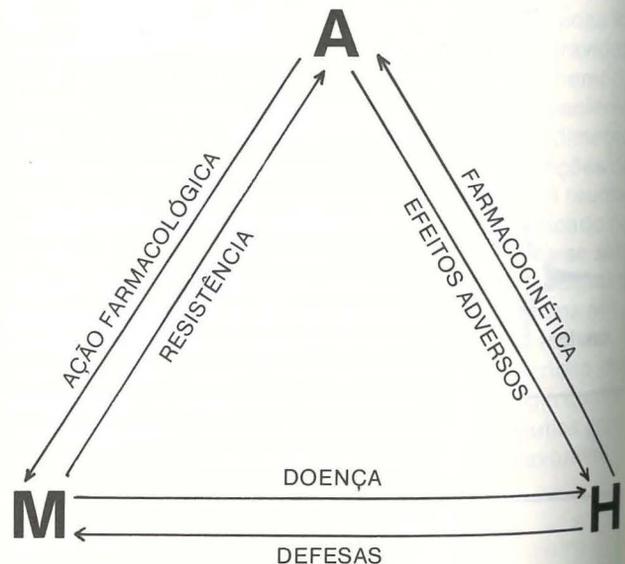


Figura 1 (ver texto)

A: Antimicrobiano
M: Microorganismo
H: Hospedeiro

Previamente à descoberta dos antimicrobianos, a relação das moléstias infecciosas ocorria somente entre os microorganismos e o hospedeiro e suas defesas. Quando essas eram suficientes, a doença infecciosa era naturalmente debelada, em caso contrário os microorganismos eram vitoriosos, pois não havia medida adicional de controle.

* Professor Colaborador de Farmacologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor Auxiliar de Ensino de Farmacologia da Fundação Faculdade Católica de Medicina de Porto Alegre.

** Professor Auxiliar de Ensino de Farmacologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor Auxiliar de Ensino de Farmacologia da Fundação Católica de Medicina de Porto Alegre. Bolsista da CAPES-MEC no Curso de Pós-graduação em Farmacologia Clínica da Universidade de Londres, Inglaterra.

*** Professora Assistente de Farmacologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Mestre em Medicina, Área de Concentração em Nefrologia, pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Endereço para correspondência: Anita Garibaldi, 2120, apto. 608 - Porto Alegre, RS - CEP 90.000. (1º autor)
Recebido: 10/01/80 - Aceito: 7/07/80.

Com a descoberta das sulfas e, posteriormente, das penicilinas, iniciou-se a era dos antimicrobianos que, atuando sobre os microorganismos, tenderam a modificar as relações entre estes e o hospedeiro. No mesmo momento, entretanto, os microorganismos passaram a atuar sobre o antimicrobiano com o intuito, muitas vezes atingido, de se defenderem da agressão.

Por outro lado, nenhum fármaco e, portanto, nenhum antimicrobiano, tem seletividade suficiente para atuar somente sobre o processo patológico, atuando também, de forma indesejável, sobre o hospedeiro. E por fim, o hospedeiro, através de seus mecanismos de detoxificação, atua sobre o antimicrobiano para eliminá-lo do organismo.

As relações entre o microorganismo e o hospedeiro são objeto de estudo da fisiopatogenia das doenças infecciosas, sobre o qual não nos deteremos nesta revisão. Comentaremos os outros dois lados do triângulo com suas decomposições, que constituem os aspectos farmacológicos propriamente ditos.

RELAÇÕES ENTRE OS ANTIMICROBIANOS E OS MICROORGANISMOS

Compreende, como vimos, as ações dos antibióticos e quimioterápicos sobre os microorganismos, que podem ser decompostas na análise dos mecanismos de ação e seus conseqüentes efeitos, o espectro antibacteriano e nas ações do microorganismo sobre o antimicrobiano, analisadas através dos mecanismos de resistência.

a) Mecanismos de ação

Esse é o aspecto mais acadêmico dos princípios farmacológicos e poderia, eventualmente, ser prescindido para o correto manuseio dos antibióticos e quimioterápicos. No entanto, já existe muita utilidade prática nesse conhecimento, como por exemplo, para a classificação dos antimicrobianos. Essa é uma proposição de Braude (2) e Weinstein (3), entre outros, dos quais resumizamos a tabela I.

Fármacos que atuam sobre a parede bacteriana	Penicilinas, Cefalosporinas, Bacitracina, Vancomicina, Cicloserina, Fosfomicina.
Fármacos que atuam sobre a síntese protéica bacteriana	Aminoglicosídeos, Tetraciclina, Cloranfenicol, Eritromicina, Linmicina, Clindamicina.
Fármacos que bloqueiam as funções dos ácidos nucleicos	Rifampicina, Sulfonamidas, Diaminopirimidinas (trimetopim e pirimetamina), 5-Fluorocitosina, Cloroquina.
Fármacos que atuam sobre a membrana celular	Polimixinas, Anfotericina B, Nistatina.

Tabela I: Classificação dos antimicrobianos pelo mecanismo de ação

Como vemos, dentro dessa classificação estão todos os antibacterianos de importância atualmente e

até antifúngicos, amebicidas e antimalários e, assim mesmo, o número de fármacos não é tão grande como alguns querem fazer crer.

Várias outras utilidades práticas provêm dessa classificação e do conhecimento íntimo do mecanismo de ação, que não vamos aqui detalhar. Por exemplo, os fármacos que atuam sobre a parede microbiana, como as penicilinas e as cefalosporinas, são, em geral, pouco tóxicas para o hospedeiro, visto atuarem sobre uma organela só existente no microorganismo. Já os que atuam sobre a síntese protéica da bactéria, como os aminoglicosídeos, têm menor margem de segurança, visto poderem atuar, também, sobre a síntese protéica do hospedeiro. Mas existem exceções à regra, como a bacitracina e a vancomicina, do primeiro grupo, que são muito tóxicas e a eritromicina, do segundo, muito pouco tóxica.

b) Espectro antibacteriano

Ao contrário do referido em mecanismo de ação, não podemos, aqui, prescindir do conhecimento do efeito farmacológico *específico* do antibacteriano sobre o germe, sob o risco de cometemos (como amiúde) um atentado aos princípios farmacológicos. Esses efeitos constituem o espectro antibacteriano do fármaco.

Não pretendemos e nem poderíamos, transcrever aqui uma tabela de espectro de uma das referências citadas. Não somente pelo motivo mais aparente de que bastaria consultá-las diretamente, mas, principalmente, por não sabermos se seus dados, obtidos em hospitais universitários americanos e ingleses, são transponíveis, ao menos integralmente, a qualquer um de nossos hospitais. Pelo menos os dados do Hospital Peter Bent, de Boston, não foram superponíveis aos do Hospital St. Joseph, de Paris, em trabalho de O'Brien, Acar e outros (4). Nesse trabalho mostra-se, por exemplo, que a *Klebsiella* é, em 54,1% das culturas, resistente a cinco ou mais antibióticos no St. Joseph e, somente, em 16,1% das culturas do Peter Bent. A *Serratia* aparece em 2.113 das 25.000 culturas computadas no St. Joseph e somente em 516 das 25.000 culturas do Peter Bent. No primeiro, 67% das cepas são resistentes ao antibiótico mais eficaz para sua erradicação, enquanto no Peter Bent somente 1% das cepas é resistente ao antibiótico mais eficaz.

Os americanos, em autocrítica, chamam muita atenção sobre o uso incorreto dos antimicrobianos em seu país (5). Mas mesmo assim concordam com os franceses, no estudo cooperativo citado acima, que o quadro microbiológico menos aterrorizante em Boston se deve ao mais correto uso ali do que em Paris. Não há motivo nenhum para crer que usemos mais adequadamente os antibióticos que os médicos parisienses. É *imperioso e urgente* que avaliemos as características de resistência bacteriana em nossos hospitais para apontarmos as linhas mais corretas na seleção de antimicrobianos. Isso, não sob a forma de uma cultura isolada, mas através do levantamento estatístico, prospectivo ou retrospectivo, de um grande número de antibiogramas de cada germe. Não parece aos nossos

leitores que a *Escherichia coli* é mais da metade das vezes resistente a ampicilina, ao contrário dos 10 a 20% citados na literatura?

Devemos pensar criticamente, também, sobre outros dogmas importados e que, muitas vezes, servem somente para vender remédios. Por exemplo: todo médico está imbuído da vontade de usar um antibiótico *bactericida e de amplo espectro*, a forma pela qual são, geralmente, oferecidos os novos representantes. Mas são esses conceitos, publicados em alguns livros de Farmacologia, tão fundamentais quanto parecem? Não queremos negar gratuitamente a importância desses princípios, mas abrem-se tantas exceções à regra que talvez seja melhor abandoná-la e analisar cada caso isoladamente. Por exemplo, as penicilinas são, em geral, bactericidas, pois, devido à descontinuidade produzida na parede, fazem com que a bactéria absorva água e estoure. Isso, quando estiver em meio hiposmolar, mas se estiver em meio hiperosmolar, como a medula renal, ela pode "murchar" e permanecer viável. O cloranfenicol, tido como bacteriostático, é, em concentrações adequadas, bactericida.

O fato de um antimicrobiano ser somente bacteriostático não deve ser encarado como um demérito. O hospedeiro com defesas íntegras necessita, como auxílio, apenas que se estanque o processo de multiplicação logarítmica das bactérias, para que ele dê cabo da infecção.

O dogma amplo versus reduzido espectro é outro comentável. Diz-se, por exemplo, que a velha e barata penicilina G é de reduzido espectro, apesar de atuar sobre cocos Gram-positivos, cocos Gram-negativos, bacilos Gram-positivos, - sendo nesses três grupos, geralmente, a primeira escolha - e até sobre bacilos Gram-negativos (*Haemophilus*, ao contrário do que muitos pensam), Braude (2). Os aminoglicosídeos, por outro lado, têm boa atividade sobre bacilos Gram-negativos e alguma ação sobre cocos Gram-positivos e cocos Gram-negativos. Estes não devem ser considerados do espectro dos aminoglicosídeos, devido a maior eficácia que sobre eles exerce uma série extensa de antibióticos menos tóxicos. Não são eficazes sobre anaeróbios e, como as penicilinas, não atuam sobre *Rickettsia*, *Microplasma* e outros. Apesar disso, são considerados antibióticos de amplo espectro. Alguns princípios não-farmacológicos como, talvez o amplo preço, estejam sendo considerados nessa classificação.

A forma que julgamos mais útil para avaliar a eficácia de um antimicrobiano é através de sua *concentração inibitória mínima* (CIM), ou seja, a concentração mínima do antibiótico capaz de inibir a multiplicação bacteriana. Esse dado é obtido através do teste de sensibilidade, em diluição, "in vitro". Resta saber se essa concentração pode ser obtida "in vivo". Toda bactéria é "sensível" a todo antibacteriano, mas quando a concentração inibitória mínima for demasiadamente alta para ser obtida "in vivo", caracteriza-se a resistência bacteriana. No entanto, uma CIM muito alta, que caracteriza, em geral, resistência, pode, com certos antibióticos, ser obtida "in vivo". Por exemplo, a CIM da

penicilina G sobre a *Escherichia coli* é de 50 a 100 microgramas por mililitro (vê-se que alta, quando comparada aos 0,01 microgramas/ml referente ao pneumococo), daí se considerar a *Escherichia* resistente a ela. Mas, na medula renal, fruto de sua excreção na forma ativa, a penicilina G pode atingir concentrações superiores a 100 microgramas/ml, o que pode ser suficiente para erradicar uma infecção por *Escherichia* nesse sítio. Isso não é justificativa para tratarmos infecções por bacilos Gram-negativos unicamente com penicilina G. Mas demonstra a sua utilidade em altas doses, associada a outros antibióticos, em infecções graves, mesmo por bacilos Gram-negativos.

Com base na propaganda tendenciosa, utilizando-se do médico despreparado, vêem-se no Brasil as maiores distorções dos princípios científicos estabelecidos. Comercializam-se, entre outros, gentamicina e rifampicina para o tratamento de blenorragia, contrariando tudo o que há de sério na literatura médica (ver *Medical Letter* (6) e o restante da bibliografia citada).

c) Resistência microbiana

É complementar ao item anterior, visto ser o determinante da diminuição do espectro. Descreveremos, sumariamente, os mecanismos de resistência, que mostram porque o emprego inadequado de um antimicrobiano em um indivíduo pode ser tão deletério para uma comunidade.

As duas grandes formas de resistência bacteriana são a mutação e a formação de fatores de resistência extranucleares.

A mutação ocorre ao acaso dentro de uma população bacteriana, podendo selecionar, especificamente, uma cepa mutante resistente ao antibiótico ou quimioterápico. A resistência por mutação é comum com o bacilo de Koch, problema que é contornado com a administração simultânea de mais de um tuberculostático. Por exemplo, a chance de ocorrer um mutante é de 1 em 10^8 bacilos para a rifampicina e 1 em 10^5 para a isoniaziada. Utilizando-se os dois fármacos simultaneamente a chance de selecionar-se um mutante será de ordem de 1 em 10^{13} (7).

Os fatores de resistência, por outro lado, consistem de ácidos nucleicos extranucleares, que têm sua gênese induzida pela exposição ao antimicrobiano. Este DNA é código de síntese de enzimas que o irão inativar. Os fatores de resistência exclusivamente extranucleares são chamados plasmídeos. Aqueles que podem ser, ocasionalmente, intranucleares, são chamados episomas. Pode haver resistência de soma entre plasmídeos e episomas. Vários aspectos caracterizam a importância desses mecanismos de resistência, como o fato de ser induzível, de ser múltiplo (um plasmídeo com código de síntese para enzimas inativadoras de até cinco antibióticos), de poder se transferir de uma bactéria para outra, até de espécies diferentes. Esse é o mecanismo responsável pelo progressivo grau de resistência microbiana induzida pelo uso abusivo de antibióticos e quimioterápicos. O único fato alentador nesse tipo de resistência é que ela pode desa-

parecer após suspensão prolongada do uso de um antimicrobiano.

Uma das formas pelas quais se contorna a resistência surgida é através da modificação da estrutura do antibiótico, para torná-lo irreconhecível à enzima inativadora. É o caso, por exemplo, da canamicina e seu derivado, a amicacina. A primeira, fruto de seu largo emprego, perdeu muito de sua eficácia, especialmente sobre o *Pseudomonas*. Com uma pequena modificação de estrutura, tornou-se irreconhecível pelas enzimas inativadoras, recuperando-se a eficácia com o derivado.

Isso não é, entretanto, motivo para usarmos incoerentemente o novo representante. Se ainda tivermos, como temos, entre os aminoglicosídeos a gentamicina, devemos guardar o novo fármaco para as situações específicas de resistência ao velho fármaco. Com o uso desenfreado de amicacina, tobramicina, sisomicina, ribostamicina e outros aminoglicosídeos, estaremos, brevemente, sem nenhum antibiótico eficaz para tratarmos infecções graves por bacilos Gram-negativos.

Os aspectos científicos não parecem preocupar muito os laboratórios fabricantes, visto que o que estes buscam é uma nova fórmula química que lhes dê o direito de marca.

RELAÇÕES ENTRE OS ANTIMICROBIANOS E O HOSPEDEIRO

Compreendem dois pontos comuns a toda Farmacologia, que são: os princípios que norteiam a chegada e a saída do antimicrobiano do sítio de ação – a *farmacocinética* e os riscos de emprego dos fármacos – os *efeitos adversos*.

a) Farmacocinética

Não basta termos a caracterização "in vivo" da alta eficácia do antibiótico ou quimioterápico sobre uma bactéria. É preciso saber se este fármaco tem acesso ao sítio onde esta se encontra. Igualmente importante é o conhecimento do tempo e forma de eliminação do antimicrobiano do organismo, para determinarmos seu intervalo de administração. Essas informações podem ser desmembradas nos itens que se seguem.

1) Absorção e vias de administração

Raramente é possível, com utilidade, colocar o antibiótico diretamente sobre o sítio da infecção. Geralmente é necessário fazê-lo chegar, primeiramente, à corrente circulatória, para daí, por distribuição, ter acesso ao local de atividade.

A via de administração intravenosa é a que fornece maiores garantias de chegada ao sangue, visto não ser necessária a passagem por barreiras. Dificuldades técnicas e maior risco de ocorrência de efeitos adversos graves, são fatores que reservam essa via só para as situações em que é necessária a obtenção de elevados níveis plasmáticos rapidamente, ou para quando outras vias não forem utilizáveis.

A via oral é a mais cômoda e a de menor risco, em geral, de produzir efeitos adversos graves. Aqui, no en-

tanto, temos uma barreira, a mucosa gastrintestinal, pela qual o fármaco tem que sofrer o processo de absorção para chegar a corrente circulatória. O antimicrobiano tem que ser suficientemente hidrossolúvel para se manter em suspensão nos sucos digestivos e, principalmente, suficientemente lipossolúvel para difundir-se pela barreira lipoprotéica da mucosa. De acordo com as propriedades químicas temos as características individuais de cada representante. Por exemplo, o cloranfenicol é o mais bem absorvido de todos os antibióticos e quimioterápicos. Na outra extremidade temos os aminoglicosídeos, com os quais não se obtém níveis plasmáticos adequados pela via oral.

Outra desvantagem da via oral são os sucos digestivos, principalmente a acidez gástrica, que podem inativar parcela do antibiótico. É o caso da penicilina G, problema suplantado por outra penicilina natural, a penicilina V e pela maioria dos derivados semi-sintéticos.

A via intramuscular é uma boa alternativa para a impossibilidade de usar a via oral. Também permite o prolongamento da ação do antimicrobiano através da adição de radicais que retardam a sua absorção. É o caso da penicilina G, com a adição de procaína ou benzatina. Essa via não é, entretanto, garantia absoluta de boa absorção. Um exemplo é o succinato de cloranfenicol, que fornece níveis plasmáticos bem menores pela via intramuscular que pela via oral, provavelmente pela não-degradação do sal na primeira.

Com exceção da via conjuntival, para infecções oculares, as outras vias de administração não são, como regra, úteis para os antibióticos. Algumas, além de não-úteis, podem aumentar os riscos. É o caso da via cutânea, que não fornece garantia de obtenção de níveis terapêuticos nem em camadas mais profundas da derme e ainda aumenta muito o risco de ocorrência de reações de hipersensibilidade.

2) Distribuição

A partir da chegada à corrente circulatória, o antimicrobiano se distribui, por filtração capilar e difusão simples, a praticamente todos os tecidos. Alguns territórios constituem problemas especiais.

Sistema nervoso central: a chegada de antibióticos, como de resto qualquer fármaco, ao SNC é dificultado pela barreira hemato-encefálica. Esta é uma barreira de fato, constituída por capilares com células endoteliais acoladas entre si e cobertas por astrócitos. Para passar por ela exige-se muita lipossolubilidade do fármaco. Isso inviabiliza a administração, por via sistêmica, de certos antibióticos para o tratamento de infecções do SNC. É o caso dos aminoglicosídeos, que só podem ser utilizados em recém-nascidos, onde a barreira não está integralmente formada. Para outros antibióticos, que em condições normais não passam a barreira, a inflamação das meninges permite a obtenção de concentrações líquóricas adequadas. É o caso, felizmente, das penicilinas.

Feto: a barreira hemato-placentária não se comporta como tal, do ponto de vista dos fármacos. Qualquer

um, praticamente em qualquer época, tem acesso ao feto. Isso é útil para infecções ovulares, mas apresenta o risco de efeitos teratogênicos.

Abscessos: é óbvia a dificuldade de acesso dos antimicrobianos às coleções purulentas, o que justifica a necessidade de sua drenagem. Isso também se aplica às osteomielites, onde o tempo de tratamento é, muitas vezes, infinito.

3) *Biotransformação e excreção*

Analisaremos juntamente esses processos por serem eles os determinantes do "fim de ação" do antimicrobiano.

O organismo, como vimos anteriormente, procura detoxificar-se do agente estranho, utilizando-se para tal, de seus sistemas fisiológicos. Todo antimicrobiano livre do plasma é filtrado com este nos glomérulos. Se for suficientemente ionizado, pouco lipossolúvel, ele não é reabsorvido pelos túbulos, permanecendo no filtrado e na urina formada. Se, no entanto, ele for suficientemente lipossolúvel, sofre reabsorção tubular. Nesse caso ele será carregado ionicamente no fígado, de forma que, em uma nova filtração glomerular, ele não seja reabsorvido. Como, em geral, os metabólitos são inativos, a sua excreção não importa para o fim de ação.

De acordo com a característica química do fármaco ele vai sofrer predominantemente um processo de eliminação. Os dois extremos são representados, respectivamente, pelos aminoglicosídeos, como vimos, muito hidrossolúveis, que tem seu fim de ação unicamente dependente de função renal e pelo cloranfenicol, muito lipossolúvel, que tem seu fim de ação determinado por biotransformação a metabólitos inativos.

A relevância desses mecanismos é óbvia, principalmente para os fármacos excretados na forma ativa pelo rim. É indispensável corrigirmos os intervalos de doses dos aminoglicosídeos em presença de insuficiência renal, sob o risco de aumentarmos sua toxicidade sistêmica. Pela grande reserva funcional do fígado, os problemas de insuficiência hepática não tem maior significação para os fármacos biotransformados.

A biotransformação e/ou a excreção determinam a queda progressiva da concentração plasmática, a qual pode ser medida pela meia-vida.

A consulta de tabelas, como as da revisão de Braude (2), que nos dão a concentração plasmática após a primeira dose e a meia-vida, juntamente com uma tabela de concentrações inibitórias mínimas, nos permite adequar o intervalo de administração. Explicaremos através de um exemplo. A penicilina G procaína, na dosagem de aproximadamente 400.000 U por via intramuscular, fornece um pico plasmático de 1 micrograma/ml, o que corresponde a concentrações semelhantes no pulmão, por exemplo, onde não há barreiras à distribuição. A CIM para o Pneumococo da penicilina G é de 0,01 microgramas/ml, o que demonstra que a dose escolhida fornece níveis 100 vezes superiores "in vivo". A meia-vida da penicilina G procaína é de 18 horas, ou seja, neste tempo a concentração vai cair a

0,5 microgramas/ml, ainda 50 vezes superior a CIM. Esses dados justificam o intervalo de 12 horas como adequado para a administração de penicilina G procaína.

Quanto mais vezes ultrapassarmos o CIM "in vivo", maior segurança de eficácia teremos, o que é válido principalmente para infecções graves. O limitante de doses passa a ser, então, os efeitos adversos do antimicrobiano escolhido.

b) *Efeitos adversos*

As reações indesejáveis aos antimicrobianos são de três tipos: efeitos tóxicos e irritativos, reações de hipersensibilidade e superinfecções.

1) *Efeitos tóxicos e irritativos*

São dependentes de concentrações elevadas do fármaco sobre o tecido suscetível. Algumas vezes são de discreta magnitude e não-evitáveis, como a irritação gastrointestinal produzida por doses usuais de eritromicina, por exemplo. Outras vezes, no entanto, são muito sérios e poderiam ser evitados pelo uso adequado. É o caso da ototoxicidade e nefrotoxicidade produzidas pelos aminoglicosídeos, principalmente quando o esquema de administração não é corrigido para alterações existentes nos sistemas de excreção.

As penicilinas tem grande margem de segurança com relação aos efeitos tóxicos. Isso não deve ser sinônimo de segurança infinita, principalmente em presença de insuficiência renal, onde o aumento da biotransformação hepática não consegue compensar a deficiência de excreção. Nesta situação, doses de 40 milhões de unidades, ou até menos, aumentam muito o risco de toxicidade para o sistema nervoso central, manifesta através de convulsões mioclônicas.

Para cada antimicrobiano escolhido devemos conhecer previamente os riscos, para evitá-los ou tratá-los precocemente quando de sua instalação.

2) *Reações de hipersensibilidade*

Esses efeitos, intermediados por uma reação imunitária anormal, se manifestam desde uma reação urticariforme até um fatal choque anafilático. São de menor freqüência, mas de mais difícil previsibilidade.

O clássico grupo de antibióticos que preocupa pelos fenômenos de hipersensibilidade é o das penicilinas. Nos parece, entretanto, que pintam o diabo mais feio do que realmente é. O número de reações às penicilinas é, sem dúvida, o maior entre os antimicrobianos, mas isso se deve ao seu mais largo emprego. O risco de reação grave, como um choque anafilático, está na ordem de 1 para 9000 usuários, com um caso fatal em 50.000 usuários, provavelmente um risco menor que usar anticoncepcional hormonal.

De qualquer forma algumas medidas podem ser tomadas para preveni-lo. Entre as apontadas cabem, em nosso meio, a coleta de uma história prévia de hipersensibilidade à penicilina ou de diátese de hipersensi-

bilidade; o uso, se possível, da via oral e, nos casos duvidosos, a administração em um local onde seja possível o pronto atendimento de uma reação severa.

O teste de sensibilidade, quando disponível, é útil para prevenir a ocorrência de choque anafilático. É constituído de uma mistura de concentrações ínfimas de produtos de degradação da penicilina, como o peniciloil e a penicilamina, que são os alérgenos maiores, aplicados por via intradérmica. Se houver reação positiva, é provável a ocorrência de choque anafilático e urticária, que são as reações intermediadas por IGE, a imunoglobulina pesquisada no teste dérmico. O teste negativo significa uma grande segurança para a não-ocorrência das reações citadas. Não significa, no entanto, que não ocorrerão outras reações, como doença do soro, anemia hemolítica e outras, que são intermediadas por imunoglobulinas diferentes.

São óbvios os erros cometidos nos testes empregados em nosso meio. Entre eles, a administração de grandes quantidades (0,1 ml de Benzetacil 1.200.000 tem milhares de unidades de penicilina) de benzilpenicilina e não de seus derivados, e a administração inadvertida no subcutâneo. Talvez sobre, somente, o efeito psicológico da proteção.

3) Superinfecção

Alguns autores divergem sobre sua importância e frequência. A superinfecção mais comumente observada é causada pela *Candida albicans* em um paciente fazendo uso de antibióticos de amplo espectro. Não é, com regra, um problema sério e a suspensão do uso do antimicrobiano soluciona-o. Casos mais graves, especialmente em pacientes debilitados, usando antibióticos de amplo espectro ou associações, podem ocorrer, como candidíase sistêmica, infecções por *Pseudomonas* e até por germes de baixo poder infectante.

A seleção de germes pelo uso indiscriminado de antimicrobianos não é tão importante em um indivíduo isoladamente, mas sim para toda uma comunidade, com a modificação ecológica da população de microorganismos e surgimento de novas e resistentes cepas.

CONCLUSÕES

Queremos reafirmar a proposição inicial de que não queríamos, com este artigo, ensinar alguém a usar antibióticos, mas somente motivar o leitor para usá-los com o apoio paralelo de bibliografia confiável, como os textos de revisão apontados a seguir (2, 3, 8, 9, 10, 11, 12). Esperamos, também, que haja motivação para o estudo das características de resistência dos microorganismos em nosso meio, para melhor orientação farmacológica no tratamento.

Como ficou implícito durante o texto, devemos estar alertas contra a propaganda desenfreada nessa área. Nos hospitais e ambulatórios se substituiu a velha, barata, segura e eficaz penicilina G por vários outros agentes, ou menos eficazes, ou menos seguros, ou mais caros. Isto parece ao Prof. Amílcar Gigante (13), e também a nós, um contrasenso.

SUMMARY

The author reviews the main pharmacological parameters that must orientate the physician in the correct use of antibiotic-therapy.

BIBLIOGRAFIA

- 1 DAVIS, B. D., DULBECCO, R., EISEN, H. N., GINSBERG, H. S., WOOD, N. *Microbiology*. Harper & Row, New York, 1967, pp 654.
- 2 BRAUDE, A. I. *Antimicrobial Drug Therapy* (Majors Problems in Internal Medicine, Smith, L. H., ed.). Saunders, Philadelphia, 1976.
- 3 WEINSTEIN, L. *Chemotherapy of Microbial Diseases, in The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Goodman, L. S. & Gilman, A., eds), 5 ed. MacMillan, New York, 1975.
- 4 O'BRIEN, T.F., ACAR, J.T., et alii. International comparison of prevalence of resistance to antibiotics. *JAMA*, 239(15):1518-1523, 1978.
- 5 JONES, S. R., BANKS, J. et alii. The effect of an educational program upon hospital antibiotic use. *AM J Med Sciences*, 273(1):79-85, 1977.
- 6 THE TREATMENT OF SYPHILIS AND GONORRHEA. *Medical Letter*, 19(26):105-107, 1977.
- 7 PALOMBINI, B. C. Bases bacteriológicas do tratamento atual da tuberculose. *Pesquisa Médica*, 23(3):279-323, 1977.
- 8 HARVEY, A. M., JOHNS, R. J., OWENS, A. H., ROSS, R. S. *The Principles and Practice of Medicine*, 19 ed. Appleton Century-Crofts, New York, 1976, pp 1135-1317.
- 9 MCDERMOTT, W., ROBERTS, R. B. *Chemotherapy of Microbial Diseases, in Cecil, Textbook of Medicine*, 15 ed. (Beeson, P. B. McDermott, W., Wyngarden, J. B., eds). Saunders, Philadelphia, 1979.
- 10 MORRELY, H. F., *Infections Disease, in Clinical Pharmacology* (Melmon, K. L. & Morrely, H. F., eds). MacMillan, New York, 1977.
- 11 KAGAN, B. M. *Antimicrobial Therapy*, 2 ed. Saunders, Philadelphia, 1974.
- 12 EDELWEISS, E.; Martins, S. M.; Aldabe, C. A.; SEVERO, V.: Antibióticos beta-lactâmicos. *Pesquisa Médica*, 12(3): 269-295, 1977.
- 13 GIGANTE, A. Ética médica em medicamentos e indústria farmacêutica. *R. AMRIGS* 20(4): 171-179, 1976.