

USO DE ANTIMICROBIANOS

Anna Sara S. Levin
Cristina H. P. Kobata
Marcelo N. Litvoc

NOCÕES DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA PARA USO DE ANTIBIÓTICOS

A ciência taxonômica inclui identificação, classificação e nomenclatura dos microorganismos. A classificação atual das bactérias se baseia fundamentalmente nas características morfológicas e bioquímicas das mesmas.

Morfologicamente as bactérias são analisadas pela sua aparência macroscópica (colônia em estria, picada, modo de crescimento) ou estrutura microscópica (tamanho, forma – bacilos, cocos – arranjo das células, flagelos, cápsulas, esporos). A diferenciação bioquímica é feita laboratorialmente diretamente ou indiretamente, através de culturas, coloração de Gram e coloração para álcool-ácido resistência. Há vários meios de cultura que tentam proporcionar diferentes condições ideais para o crescimento das bactérias em laboratório. No entanto, nem todas as bactérias se adaptam e crescem nos meios de cultura oferecidos. A coloração de Gram aumenta a detecção das bactérias e distingue entre as de paredes celulares espessas de peptidoglicanas (Gram positivas-violáceas) e as com membranas externas de polissacarídeos lábeis ao álcool ou acetona (Gram negativas-róseas). Faz-se também outros testes que tentam facilitar a classificação e divisão das bactérias cultivadas, de modo a encaixá-las adequadamente num subgrupo mais específico.

Com base nisso, na tabela 1 encontram-se as principais bactérias conhecidas divididas nos seguintes grupos:

- 1) Cocos gram-positivos aeróbios
- 2) Bacilos gram-positivos aeróbios
- 3) Cocos gram-negativos aeróbios
- 4) Bacilos gram-negativos aeróbios – Enterobactérias
- 5) Bacilos gram-negativos aeróbios – Fermentadores
- 6) Bacilos gram-negativos aeróbios – Não-fermentadores
- 7) Coco-bacilos gram-negativos aeróbios
- 8) Bactérias anaeróbias (divididas em cocos e bacilos)

Existem dois gêneros importantes de bactérias, citados na tabela: *Staphylococcus* e *Streptococcus*, que são bactérias imóveis que não formam esporos. Os estafilococos são cocos esféricos organizados em cachos de uva irregulares. Todos os estafilococos produzem catalase, enquanto nenhum estreptococo produz esta enzima (a catalase degrada H_2O_2 em O_2 e H_2O). A espécie de estafilococos de maior importância médica são: *S.aureus*, *S.epidermidis* e *S.saprophyticus*. Desses, o *S.aureus* é o mais patogênico para o homem, é a única espécie que fermenta manitol, hemolisa sangue e é coagulase-positivo (coagula plasma citratado). As outras duas espécies são de estafilococos coagulase-negativos e são diferenciadas pela sua sensibilidade ao antibiótico novobiocina: *S.epidermidis* é sensível enquanto *S.saprophyticus* é resistente. Não existe nenhum teste sorológico ou cutâneo.

Os estreptococos são cocos esféricos normalmente organizados em cadeias ou pares. Como já dito anteriormente, todos os estreptococos são catalase-negativos. As principais espécies de importância médica são: *S.pyogenes*, *S.agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *E.faecium*, *S.bovis*, *S.pneumoniae*, Grupo viridans. Primeiramente, os estreptococos são divididos em três grandes grupos: (1) γ -hemolíticos (que são estreptococos não-hemolíticos); (2) α -hemolíticos (que fazem lise incompleta das hemácias no ágar); (3) β -hemolíticos (que fazem lise completa das hemácias no ágar e possuem dois antígenos importantes: proteína M, que é o fator de virulência mais importante e carboidrato C, que determina o grupo de estreptococos β -hemolítico da espécie).

Os principais representantes dos α -hemolíticos são *S.pneumoniae* e o grupo viridans (*S.mitis*, *S.sanguis*, *S.mutans*). Depois, dentro dos β -hemolíticos há uma outra classificação em que as bactérias são organizadas em grupos de A a U, conhecidos como Grupos de Lancefield, com base nas diferenças antigênicas do carboidrato C. No grupo A, temos o *S.pyogenes*, causador mais freqüente de infecções de vias aéreas superiores. No grupo B, temos o *S.agalactiae*, que coloniza o trato genital de algumas mulheres e pode ser causa de meningite bacteriana em recém-nascidos. No grupo D, temos enterococos (*E.faecalis* e *E.faecium*) e *S.bovis*. Observa-se que muitas vezes as bactérias desse grupo D podem causar hemólise do tipo α ou não causar hemólise.

Finalmente, há um outro grupo de bactérias, não citado na tabela. Nesse grupo, estão incluídos organismos que não se encaixam em nenhuma das classificações das bactérias: micoplasmas, espiroquetas, clamídias, riquetsias... (responsáveis por doenças como pneumonias atípicas, sífilis, tifo).

MICROBIOTA NORMAL

A pele e as mucosas abrigam sempre uma variedade de microorganismos que podem se distribuir em 2 grupos: a microbiota transitória e a microbiota residente. A microbiota transitória consiste de organismos não-patogênicos ou potencialmente patogênicos, que habitam a pele ou as mucosas durante horas, dias ou semanas; é originária do meio ambiente, não produz doença e não se estabelece de modo permanente na superfície do corpo. O termo microbiota residente normal é usado para descrever várias bactérias e fungos que são residentes permanentes de certos locais do corpo, especialmente pele, natorofaringe, laringe, traquéia, esôfago, estômago, cólon e trato gênito-urinário; e quando alterada, tende a prontamente se recompor. Os dois outros grupos majoritários de microorganismos, os vírus e os parasitas, são normalmente considerados não pertencentes à microbiota normal, embora possam estar presentes em indivíduos assintomáticos.

Desde o nascimento, as pessoas vivem expostas a uma biosfera composta de inúmeros microorganismos. A composição desse ambiente é dinâmica, portanto, a microbiota normal varia tanto em número como em tipo, de um local para outro. Regiões como o sistema nervoso central, o sangue, os brônquios inferiores e os alvéolos, o fígado, o baço, os rins e a bexiga são normalmente totalmente livres de organismos. Os membros da flora transitória são geralmente de pouca importância, desde que a microbiota normal permaneça íntegra. Entretanto, se a microbiota residente for alterada, microorganismos transitórios podem proliferar e produzir doença.

Os membros da microbiota normal têm uma função importante tanto na manutenção da saúde, quanto causadores de doença. Eles podem constituir um mecanismo de defesa do hospedeiro. As bactérias não-patogênicas residentes ocupam nichos ecológicos e, portanto, os patógenos têm dificuldade de se multiplicar eficientemente. Se a microbiota normal é suprimida, os patógenos podem crescer e causar doença. Podem também ter uma função nutricional. As bactérias intestinais produzem várias vitaminas B e K. Indivíduos desnutridos que são tratados com antibióticos orais podem sofrer insuficiência vitamínica como resultado da redução da microbiota normal. E, finalmente, os próprios organismos podem causar doença, especialmente em indivíduos imunodeprimidos ou debilitados. Alguns destes organismos não são patogênicos quando localizados na região anatômica usual, mas podem ser patógenos em outras partes do corpo.

É importante conhecer a microbiota normal de cada sistema do corpo humano para podermos identificar as alterações que possam estar causando infecções, sem hiperestimar ou hipoestimar os microorganismos isolados. Dessa maneira, as condutas poderão ser específicas para cada organismo, levando a um tratamento ideal e uma melhor evolução do paciente.

PELE

A superfície corpórea é povoada por microorganismos que refletem os contatos, hábitos, profissão e ambiente de cada indivíduo. Na Tabela 2 estão listadas numerosas espécies que são encontradas na pele. No geral, o organismo predominante é o *Staphylococcus epidermidis*, que não é patogênico na pele, mas pode causar doença quando atinge certas regiões, como, por exemplo, uma válvula artificial do coração. É encontrado na pele mais freqüentemente que seu parente patogênico *Staphylococcus aureus*. A maioria dos organismos está localizada superficialmente no extrato córneo, mas alguns são encontrados nos folículos pilosos e atuam como reservatório para o restabelecimento da microbiota superficial após a lavagem. Os organismos anaeróbios, como *Peptococcus e Propionibacterium*, estão situados mais profundamente nos folículos da derme, onde a tensão de oxigênio é baixa. Nas áreas perto de orifícios e mucosas, a pele pode ter a microbiota normal específica da região contígua.

TRATO RESPIRATÓRIO

Um grande espectro de organismos colonizam a boca, o nariz, a nasofaringe, a orofaringe e tonsilas. A boca é formada pela cavidade oral, dentes, língua, gengiva, palato e saliva. Na boca, os estreptococos do grupo viridans são cerca da metade das bactérias existentes, incluindo *S. mutans*, que é de interesse especial devido ao grande número nas placas dentárias, precursoras da cárie. O nariz é colonizado por uma variedade de espécies de estreptococos e estafilococos, sendo o mais significativo o *Staphylococcus aureus* que também é o principal microorganismo encontrado na orofaringe e tonsilas. Pode-se ainda encontrar freqüentemente *S. epidermidis*. A garganta contém uma mistura de estreptococos do grupo viridans, espécies de *Neisseria e S. epidermidis* que são inibidores de crescimento dos patógenos *S. pyogenes, Neisseria meningitidis e S. aureus*, respectivamente, que também podem ser encontrados meio raramente na microbiota de pessoas assintomáticas.

Há outras bactérias que também podem ser isoladas nas tonsilas, cavidade oral e saliva: *Moraxella catarrhalis, Veillonella, Actinomyces*, bactérias anaeróbicas, como *Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium, Peptostreptococcus, Prevotella, Porphyromonas*.

Algumas enterobactérias podem ser encontradas também, assim como conhecidos patógenos como *Haemophilus influenzae* e *H. parainfluenzae*.

Normalmente a laringe, traquéia, brônquios, bronquíolos, alvéolos e seios nasais são estéreis. Pode ocasionalmente ocorrer contaminação por alguns patógenos, mas os vários mecanismos de defesa dos órgãos conseguem removê-los rapidamente. Frequentemente são organismos que podem ser encontrados em pessoas assintomáticas em outras regiões e que, em determinadas situações, são responsáveis por causar doenças nesses locais normalmente estéreis: *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *Klebsiella*.

Estão listados na Tabela 3 vários microorganismos, que raramente causam doença, divididos em frequentemente encontrados, ocasionalmente encontrados e raramente encontrados no trato respiratório.

TRATO GASTROINTESTINAL

A dieta e a higiene sanitária são as principais influências sobre a seleção da microbiota intestinal. Nos indivíduos que se alimentam normalmente, o esôfago e o estômago contém poucos microorganismos devido ao baixo pH e à presença de enzimas. O intestino delgado contém, normalmente, um pequeno número de estreptococos, lactobacilos e leveduras. Grandes números desses organismos são encontrados no íleo terminal. O cólon é o principal ponto de localização de bactérias no corpo, devendo ser salientada a predominância de bactérias anaeróbicas.

A microbiota normal do trato gastrointestinal tem uma função importante nas doenças extraintestinais. Por exemplo, *Escherichia coli* é a principal causa de infecções do trato urinário e *Bacteroides fragilis* é um agente importante de peritonites associadas à perfuração intestinal. Do mesmo modo, podem ser citados também *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*. Os principais microorganismos da microbiota normal intestinal são listados na Tabela 4.

Deve-se lembrar que podem ser encontrados também os agentes patogênicos que não fazem parte da microbiota normal, mas são usualmente encontrados devido à frequência das infecções do próprio trato gastrointestinal: salmonella, shiguellae, campylobacters, *H. pylori*, *Proteus*, *Giardia lamblia*.

TRATO GENITOURINÁRIO

A genitália externa está sujeita aos mesmos agentes da microbiota normal que outras áreas epidérmicas. Podem ser listados: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, enterococos, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Candida albicans*, entre outros.

A microbiota vaginal de meninas na pré-puberdade e pós-menopausa se assemelha à citada anteriormente da genitália externa. Já a flora microbiota de uma mulher entre a menarca e a menopausa é formada primariamente por lactobacilos, denominados bacilos de Döderlein que constituem um importante mecanismo de defesa da região impedindo crescimento de patógenos potenciais ao determinarem o pH baixo da vagina; e cerca de 15 a 20% das mulheres em idade de concepção têm estreptococos do grupo B na vagina, que é uma causa importante de septicemia e meningite no recém-nascido. A vagina é localizada próxima ao ânus e pode ser colonizada por representantes da microbiota fecal, por exemplo, *Escherichia coli*. Os principais patógenos da região são *Gardnerella vaginalis*, *Candida*

albicans, *Trichomonas vaginalis*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, agentes de doenças sexualmente transmissíveis.

Nos indivíduos assintomáticos de ambos os sexos, somente a parte anterior da uretra costuma apresentar microorganismos, sendo eles: estafilococos coagulase-negativo, enterobactérias, neisserias não-patogênicas, corinebactérias. De um modo geral, útero, trompas, ovários e rins, ureteres, bexiga e urina são estéreis. A maioria das bactérias que infectam o trato urinário são gram negativas: *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, grupo Klebsiella-Enterobacter.

A Tabela 5 ilustra os microorganismos encontrados no trato genito-urinário que raramente ou poucas vezes estão envolvidos em infecções.

ANTIMICROBIANOS

Nesta seção são abordadas as principais classes de antimicrobianos, enfatizando-se aspectos relacionados ao mecanismo de ação, espectro de atuação, farmacocinética, posologia e principais indicações clínicas. Dentre os grupos de drogas, destacam-se os antimicrobianos mais utilizados na prática médica..

A classificação apresentada prioriza a finalidade didática do capítulo, simplificando e agrupando determinadas classes para melhor compreensão.

No final de cada apresentação, há tabelas com a posologia habitual, risco durante a gestação e necessidade de ajuste das doses em virtude de insuficiência renal ou hepática.

A classificação utilizada para caracterizar os riscos fetais do uso do antimicrobiano durante a gestação é a seguinte:

categoria **A** - estudos em gestantes: sem risco

categoria **B**- estudos em animais: sem risco/ toxicidade em estudos com animais, porém sem risco em estudos humanos

categoria **C**- estudos em animais apresentam toxicidade, estudos humanos inadequados, porém o benefício pode justificar o uso

categoria **D**- evidência de risco em humanos, benefícios devem ser criteriosamente considerados

categoria **X**- anormalidades fetais em humanos, risco maior que benefício

BETA-LACTÂMICOS

Penicilinas:

Penicilina G (Benzil-penicilina): penicilina cristalina, procaína e benzatina

Penicilina V

Penicilinas semi-sintéticas:

Oxacilina e Meticilina

Aminopenicilinas:

Ampicilina e Amoxicilina

Carboxipenicilinas:

Carbenicilina e Ticarcilina

Ureidopenicilinas:

Piperacilina

Carbapenêmicos:

Imipenem, Meropenem e Ertapenem

Monobactâmicos:

Aztreonam

Inibidores da beta-lactamase:

Ácido Clavulânico/amoxicilina, **Tazobactam**/Piperacilina, **Sulbactam**/ampicilina

Cefalosporinas:

Primeira geração: Cefalexina, Cefadroxil, Cefalotina, Cefazolina

Segunda geração: Cefoxitina, Cefuroxime, Cefaclor

Terceira geração: Ceftriaxone, Cefotaxime

Terceira geração anti-Pseudomonas: Ceftazidime

Quarta-geração: Cefepime

AMINOGLICOSÍDEOS:

Estreptomicina, Neomicina, Amicacina, Gentamicina, Tobramicina

MACROLÍDEOS:

Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina, Roxitromicina

LINCOSAMIDAS:

Lincomicina, Clindamicina

QUINOLONAS:

Primeira geração: Ácido Nalidíxico

Segunda geração: Norfloxacin

Terceira geração: Ciprofloxacina, Ofloxacina

Quinolonas respiratórias: Levofloxacina, Moxifloxacina, Gatifloxacina

DERIVADOS DA SULFA:

Sulfametoxazol, Sulfadiazina

GLICOPEPTÍDEOS

Vancomicina, Teicoplanina

CLORANFENICOL/TIANFENICOL

Cloranfenicol e Tianfenicol

TETRACICLINAS

Tetraciclina e Doxiciclina

DERIVADOS IMIDAZÓLICOS

Metronidazol

POLIMIXINAS:

Colistina

Polimixina B

OXAZOLIDINONAS

Linesolida

DERIVADOS DA ESTREPTOGRAMINAS

Quinopristina/Dalfopristina

BETA-LACTÂMICOS

Os antibióticos beta-lactâmicos incluem o grupo das **Penicilinas** (naturais e semi-sintéticas), **Cefalosporinas** (primeira à quarta geração), **Carbapenêmico**, **Monobactâmicos** e associações com **inibidores da beta-lactamase**. A principal característica de tal grupo é a presença do grupamento químico heterocíclico azetidina denominado anel beta-lactâmico. O mecanismo de ação resulta na inibição da síntese da parede celular bacteriana, através do bloqueio da transpeptidação do composto peptidoglicano, resultando em ação **bactericida**. Os peptidoglicanos são polissacarídes de cadeia longa com alternância dos ácidos N-acetil glucosamina e N-acetil murânico em configuração linear, com alternância de peptídeos de ligação.

Os beta-lactâmicos ligam-se e inativam alvos específicos localizados na membrana celular bacteriana, as PBP, sigla inglesa para "penicillin-binding-proteins" (proteínas de ligação às penicilinas), envolvidas nas etapas de constituição e arranjo final da parede celular.

PENICILINAS NATURAIS

A obtenção da penicilina G (benzilpenicilina) por Fleming em 1928 a partir da fermentação do fungo *Penicillium notatum*/*Penicillium chrysogenum* permitiu o isolamento do ácido 6-amino penicilânico e desenvolvimento de novos compostos semi-sintéticos, modificando-se a cadeia lateral da molécula.

A benzilpenicilina G possui três apresentações: **crystalina**, **procaína** e **benzatina**. O espectro de ação inclui bactérias gram-positivas não produtoras de penicilinase

(estreptococos, corinebactérias), cocos gram-negativos (*Neisseria meningitidis*), bactérias anaeróbias (exceto *Bacteroides fragilis*) e espiroquetas. Devido à instabilidade em pH ácido, não há apresentação oral destes compostos.

A penicilina **crystalina** (sódica/potássica) é administrada por via parenteral (endovenosa), possui meia vida de aproximadamente 30 minutos, índice de ligação proteica em torno de 50%, com excreção renal (70%) e hepática (25%). Do total da dose administrada, 5-10% ultrapassa a barreira hemato-liquórica, com elevação de tal índice na presença de meninges inflamadas. O intervalo de administração de 4 horas entre as doses deve ser respeitado, uma vez que o nível sérico diminui consideravelmente após tal período.

A **penicilina cristalina**, por períodos e doses variáveis de acordo com a gravidade da doença, está indicada no tratamento de meningite por *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*, difteria, sífilis (forma neurológica), infecções por anaeróbios (exceto *Bacteroides fragilis*), leptospirose (*Leptospira interrogans*), actinomicose (*Actinomyces israeli*) e infecções estreptocócicas (incluindo erisipela, endocardites e pneumonias).

Na suspeita de infecção pneumocócica grave, deve-se aguardar o perfil de sensibilidade do *Streptococcus pneumoniae* antes da introdução da penicilina. A associação com aminoglicosídeos pode ser benéfica em endocardites.

DOSE HABITUAL: 6.000.000- 24.000.000 UI/dia divididos 4/4h

GESTAÇÃO: Classe B

INSUFICIÊNCIA ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA : ajuste necessário se insuficiência presente

A **penicilina procaína**, administrada por via intra-muscular, possui meia-vida mais longa e nível sérico moderado, utilizando-se o intervalo de 12 horas entre as aplicações (penicilina de depósito). A concentração sérica máxima é alcançada em 1 a 3 horas após a administração.

A penicilina procaína está indicada no tratamento das infecções de pequena ou média gravidade como **faringoamigdalite estreptocócica**, **erisipela** e **gonorréia**. Outra possibilidade de uso é a complementação ambulatorial após início do uso da penicilina cristalina.

DOSE HABITUAL: 400.000 UI IM a cada 12/12h

GESTAÇÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário se insuficiência renal presente

A **penicilina benzatina** também é considerada uma penicilina de depósito, possuindo meia vida mais longa e nível sérico mais baixo que a forma procaína. A concentração sérica máxima é obtida oito horas após a administração da droga (exclusivamente intra-muscular). As indicações clínicas estão vinculadas ao tratamento e prevenção de agentes microbianos sensíveis a concentrações séricas baixas de penicilina G: **faringoamigdalite estreptocócica**, profilaxia para **febre reumática** (a cada 21 dias) e **sífilis** (excluindo a forma neurológica).

DOSE HABITUAL: 1.200.000 UI (esquemas variados)
GESTAÇÃO: B
INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário se insuficiência renal

PENICILINA V

A **penicilina V** (fenoximetilpenicilina) é uma penicilina sintetizada em 1953, possuindo como principal característica a absorção oral. A meia vida da droga é de 60 minutos, com índice de ligação às proteínas plasmáticas em torno de 80%, eliminação predominantemente renal e baixa concentração liquórica. A penicilina V está indicada nas infecções de pequena ou média gravidade (semelhante à penicilina procaína) e profilaxia de febre reumática.

DOSE HABITUAL: 20-40 mg/kg/dia divididos em 4/4-6/6h
GESTAÇÃO: B
INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário se insuficiência renal

PENICILINAS SEMI-SINTÉTICAS: (OXACILINA)

A **Oxacilina** pertence à família das isoxazolilpenicilinas, derivado semi-sintético das penicilinas. A Oxacilina pode ser utilizada na forma oral e parenteral, com meia-vida de 30-60 minutos, índice de ligação às proteínas plasmáticas de 94-98% e eliminação renal. Em pacientes com meninges normais, a concentração liquórica é inadequada, aumentando-se de forma significativa na vigência de meningite. A principal característica da droga é a resistência à ação das penicilinas produzidas por *Staphylococcus aureus*. A administração da mesma deve ser feita em intervalos de quatro horas. A meticilina é uma droga do mesmo grupo, porém não é utilizada clinicamente.

As indicações clínicas limitam-se ao tratamento de infecções ocasionadas por *Staphylococcus aureus*, sensíveis à oxacilina como **celulite**, **furunculose**, **endocardite**, **pneumonias** e **osteomielite**. Apesar do aumento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina, principalmente em ambiente hospitalar, a oxacilina continua sendo a droga de escolha para cepas sensíveis, independente da gravidade da doença.

DOSE HABITUAL: 100-200 mg/kg/dia 4/4h
GESTAÇÃO: B
INSUFICIÊNCIA RENAL: sem necessidade
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário se insuficiência renal

AMINOPENICILINAS (AMPICILINA/AMOXICILINA)

A **Ampicilina**, penicilina semi-sintética obtida em 1961, apresenta estabilidade tanto para utilização oral ou parenteral. A meia vida da droga é de 50 a 60 minutos, com eliminação renal (predominante) e hepática. Há grande concentração na bile e a passagem para o líquido em meninges inflamadas situa-se em torno de 5 a 10% da concentração sérica, considerada baixa.

Com relação ao espectro de ação, a Ampicilina é efetiva contra muitas bactérias aeróbias gram-positivas (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*), bactérias anaeróbias gram-positivas (*Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp. e *Actinomyces israelii*), determinadas bactérias aeróbias gram-negativas (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi* e não-typhi, *Neisseria meningitidis*) e bactérias anaeróbias gram-negativas (*Bacteroides* spp. exceto *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp.)

Em comparação com a benzilpenicilina, há maior atividade contra *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis* e *Salmonella* spp., apesar das taxas variáveis de resistência. Perde-se por outro lado, atividade em relação ao *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Clostridium* spp.

As indicações clínicas principais envolvem o tratamento de **infecções de vias aéreas superiores** (sinusite, otite, faringoamigdalite), **infecções pulmonares**, **infecções urinárias**, **salmoneloses** e **meningites** por *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus agalactiae*. Nas meningites por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*, a observação do padrão de sensibilidade da cepa é fundamental para a utilização da ampicilina.

DOSE HABITUAL: 2,0-4,0g/dia 6/6h oral e 100-200mg/kg/dia EV

GESTACÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário se insuficiência renal

A **Amoxicilina** foi introduzida em 1971 com características muito semelhantes à ampicilina com relação à composição química e espectro de ação. Apresenta absorção oral mais efetiva, levando à permanência de concentrações séricas duas vezes maior que a Ampicilina.

A meia vida da droga é de uma hora, com índice de ligação às proteínas plasmáticas de 17% e eliminação renal. A concentração da droga no líquido é muito variável em pacientes com meningite, não devendo-se utilizá-la nestas circunstâncias. A única apresentação da droga é oral.

Com relação ao espectro antimicrobiano, a Amoxicilina é mais ativa contra *Salmonella typhi* e menos ativa contra *Shigella* spp. As indicações terapêuticas incluem o tratamento do *Helicobacter pylori* (droga adjuvante) e doença de Lyme.

DOSE HABITUAL: 1,5-3,0g/dia 8/8h

GESTACÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário se insuficiência renal

CARBOXIPENICILINAS (CARBENICILINA/TICARCILINA)

As carboxipenicilinas, sintetizadas em 1964, são derivados carboxílicos da penicilina G, destacando-se principalmente pela atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. Há sinergismo de ação com aminoglicosídeos.

A **Carbenicilina** é disponível em apresentação endovenosa. O índice de ligação às proteínas plasmáticas situa-se em torno de 50%, com eliminação renal da droga. Em meninges inflamadas, há concentração de aproximadamente 30 a 50% da concentração sérica. O espectro de ação abrange cocos-gram positivos e gram-negativos, porém com menor eficácia que as aminopenicilinas. A atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* indol positivo e cepas de *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Serratia* e *Bacteroides fragilis* justifica a sua utilização como opção em infecções hospitalares por tais agentes.

DOSE HABITUAL: 200-800 mg/kg/dia 4/4h

GESTAÇÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário se insuficiência renal

A **Ticarcilina** é um derivado da carbenicilina introduzido na prática médica em 1970, com propriedades estruturais, farmacocinéticas e antimicrobianas semelhantes à carbenicilina. Entretanto, possui atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* duas vezes maior que a droga precursora. A ticarcilina não apresenta atividade sobre enterococos, *Klebsiella* spp. e *Serratia* spp.

DOSE HABITUAL: 400-600 mg/kg/dia

GESTAÇÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário se insuficiência renal

UREIDOPENICILINAS (PIPERACILINA)

A **Piperacilina**, pertencente ao grupo das ureidopenicilinas, é um derivado semi-sintético piperazínico da ampicilina. Foi introduzida em 1976, demonstrando maior atividade antimicrobiana do que a carbenicilina sobre as enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*. A droga é administrada por via endovenosa, com índice de ligação às proteínas plasmáticas em torno de 20 a 40%. A penetração líquórica é insuficiente, com eliminação renal da droga. As indicações incluem infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp e *Proteus indol positivo*.

DOSE HABITUAL: 200-300 mg/kg/dia 4/4-6/6 h

GESTAÇÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário

CARBAPENÊMICOS

(IMIPENEM/MEROPENEM E ERTAPENEM)

Os antibióticos pertencentes a esta classe possuem estrutura química semelhante à penicilina, com substituição no anel tiazolidínico do ácido 6-aminopenicilânico do Enxofre por Carbono, com presença de dupla ligação.

IMIPENEM

O **Imipenem** foi sintetizado a partir da Tienamicina, obtendo-se melhora da estabilidade química e associação com a Cilastatina, responsável pela inibição da enzima renal diidropeptidase e diminuição da eliminação renal. Portanto, a formulação inclui a combinação Imipenem/Cilastatina.

O espectro de ação inclui bactérias gram-negativas, anaeróbios (exceto *Clostridium difficile*), cocos gram-positivos (exceto *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente e Enterococo) e *Nocardia* spp.

A meia vida da droga é de uma hora, com índice de ligação às proteínas plasmáticas em torno de 15-25% e eliminação predominantemente renal. A concentração líquórica em pacientes com meninges inflamadas situa-se em torno de 10 a 40%. A administração deve ser realizada por via endovenosa.

Na prática clínica, o Imipenem deve ser reservado para infecções hospitalares graves por bactérias gram-negativas multirresistentes. A capacidade de induzir beta-lactamases em bacilos gram-negativos contra outros antimicrobianos reitera a necessidade do uso controlado da droga.

DOSE HABITUAL: 2g/dia (6/6h)

GESTACÃO: C

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

MEROPENEM

O **Meropenem** possui estrutura química e espectro antimicrobiano semelhante ao imipenem. A meia-vida da droga situa-se em torno de uma hora, apresentando eliminação renal (54 a 79%) e boa concentração líquórica (cerca de 22,5% do nível sérico). A administração da droga é endovenosa.

Com relação ao espectro de ação, comparativamente ao imipenem, o meropenem possui maior atividade contra bacilos gram-negativos (enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*) e menor eficácia contra cocos gram-positivos.

DOSE HABITUAL: 3,0-6,0g/dia (6/6h)

GESTACÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

ERTAPENEM

O **Ertapenem** é um carbapenem de espectro menor que os outros pois não tem ação sobre *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.

É indicado para o tratamento de infecções em pacientes complicados e permite o uso em hospital-dia ou domiciliar por poder ser utilizado uma vez ao dia por via endovenosa ou intramuscular.

DOSE HABITUAL: 1g/dia

GESTAÇÃO: C

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

MONOBACTÂMICOS (AZTREONAM)

O Aztreonam, único antibiótico da classe dos monobactâmicos utilizados na prática médica, é um composto derivado do ácido 3-aminomonobactâmico. A meia vida da droga é de cerca de duas horas, com índice de ligação às proteínas plasmáticas de 56% e eliminação predominantemente renal (70%). A penetração líquórica aumenta de 1% para 40% em meninges inflamadas. A administração da droga é endovenosa.

O espectro de ação limita-se aos **bacilos gram-negativos**, especialmente enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*.

DOSE HABITUAL: 3,0-8,0 g/dia (8/8h ou 6/6h)

GESTAÇÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário

INIBIDORES DE BETA-LACTAMASE + BETA-LACTÂMICO

(Amoxicilina+**Ac.Clavulânico**/Ampicilina+**Sulbactam** /Piperacilina+**Tazobactam**)

Os inibidores da beta-lactamase, **Ácido clavulânico**, **Sulbactam** e **Tazobactam**, são substâncias dotadas de baixo poder antimicrobiano, porém quando associadas a antibióticos beta-lactâmicos ocupam as enzimas beta-lactamase bacterianas, permitindo a ação das drogas associadas.

As betalactamases são enzimas que hidrolisam o anel beta-lactâmico, subclassificadas em **cromossômicas e plasmidiais**. Bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Moraxella catarrhalis* possuem plasmídios indutores. Por outro lado, as beta-lactamases cromossômicas são encontradas em cepas de *Bacteroides fragilis* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Os inibidores de beta-lactamase atuam melhor nas enzimas codificadas por plasmídios, apresentando pouca atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, diversas enterobactérias, *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente.

O **Ácido Clavulânico+Amoxicilina** na proporção 1:4 atua nas beta-lactamases produzidas por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e bactérias anaeróbias. A apresentação farmacológica da droga inclui a forma oral e endovenosa. As infecções

respiratórias altas (sinusite, otite, amigdalite) e infecções de cavidade oral com etiologia anaeróbica constituem as principais indicações clínicas.

DOSE HABITUAL: 1,5g amoxicilina/dia (8/8h)

GESTAÇÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário se insuficiência renal

O **Sulbactam+Ampicilina** possui perfil semelhante ao Ác.Clavulânico. Entretanto, possui ação bactericida contra *Acinetobacter baumannii* resistente às cefalosporinas e quinolonas. Além da ação inibidora da beta-lactamase, o sulbactam apresenta afinidade por algumas PBP ("penicillin-binding-proteins") específicas do *Acinetobacter baumannii*.

A droga é administrada por via parenteral (intramuscular ou endovenosa), alcançando concentração sérica máxima em 15 a 30 minutos. A meia vida é de aproximadamente uma hora, com eliminação renal. No líquido, na presença de meninges inflamadas, há passagem de cerca de 30% da concentração sérica. A principal indicação está relacionada à infecções nosocomiais por *Acinetobacter baumannii*.

DOSE HABITUAL: 2,0-6,0 g/dia de ampicilina associada a 1 a 3g/dia de sulbactam (6/6h)

GESTAÇÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL : ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário se insuficiência renal

Outro inibidor utilizado na prática clínica é o **Tazobactam+Piperacilina**. A principal indicação clínica é o tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias multi-resistentes em ambiente hospitalar.

DOSE HABITUAL: 12g/dia piperacilina + 1,5g/dia de tazobactam (8/8h)

GESTAÇÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário se insuficiência renal

CEFALOSPORINAS

As cefalosporinas são antibióticos beta-lactâmicos semi-sintéticos que apresentam como núcleo principal o ácido 7-aminocefalosporânico. O núcleo foi isolado em 1961 a partir da cefalosporina-C, obtida do fungo *Cephalosporium acremonum*. Possuem efeito **bactericida**. A excreção da droga é predominantemente renal. Em pacientes com história de hipersensibilidade comprovada à penicilina, cerca de 3-7% também apresentarão reações de hipersensibilidade às cefalosporinas.

Didaticamente, as cefalosporinas são divididas em quatro gerações, discutidas na presente seção.

PRIMEIRA GERAÇÃO

As cefalosporinas de primeira geração apresentam atividade contra diversas bactérias aeróbias gram-positivas e gram-negativas, agentes de infecções comunitárias. Tais drogas não ultrapassam a barreira hemato-liquórica, mesmo em meninges inflamadas.

Habitualmente são utilizados nas infecções por *Staphylococcus aureus* **meticilino-sensível** (abscessos cutâneos, foliculite, celulite,), determinados **estreptococos** (erisipela) e alguns bacilos gram-negativos entéricos (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *Proteus mirabilis*). Dentre as bactérias gram-positivas, as cefalosporinas (todas as gerações) não apresentam atividade contra *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, enterococos, cepas de pneumococo totalmente resistente à penicilina e *Listeria monocytogenes*. Da mesma forma, não há atividade adequada contra os seguintes patógenos gram-negativos: *Pseudomonas spp.*, outras enterobactérias, *Neisseria meningitidis*, *Brucella spp.* e *Legionella pneumophila*. As cefalosporinas de primeira geração são utilizadas habitualmente na antibioticoprofilaxia cirúrgica.

A **Cefalexina**, introduzida em 1970, é disponível em apresentação oral, com meia-vida em torno de 75 minutos e índice de ligação às proteínas plasmáticas em torno de 10%.

DOSE HABITUAL: 2,0-4,0g/dia (6/6h)

GESTAÇÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

Para **Cefadroxil**:

DOSE HABITUAL: 1,0-2,0g/dia (12/12h)

GESTAÇÃO: B

A **Cefalotina** foi a primeira cefalosporina disponível na prática médica, desde 1964. A apresentação da droga é parenteral, com meia-vida da droga em torno de 40 minutos e índice de ligação às proteínas plasmáticas de 70%. O perfil de sensibilidade e indicações são semelhantes ao da cefalexina, reservando-se a cefalotina para infecções graves ou não disponibilidade do trato gastro-intestinal para administração da droga oral.

DOSE HABITUAL: 4,0-12,0g/dia (6/6h)

GESTAÇÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

A **Cefazolina** foi introduzida em 1973, na apresentação parenteral, com meia-vida em torno de 110 minutos e índice de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 80%.

DOSE HABITUAL: 3,0-6,0g/dia (8/8h)

GESTAÇÃO: B
INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

SEGUNDA GERAÇÃO

As cefalosporinas de segunda geração foram desenvolvidas com o intuito de resistir à ação das cefalosporinases (beta-lactamases), sejam elas cromossômicas ou plasmidiais. Tais compostos apresentam ação contra bactérias gram-positivas (semelhante à cefalosporina de primeira geração), cocos gram-negativos, hemófilos e enterobactérias.

Alguns representantes possuem ação contra *Bacteroides fragilis*. A *Pseudomonas aeruginosa* não é sensível ao uso de cefalosporina de segunda geração.

A **Cefoxitina** é um derivado da Cefamicina C, disponível na prática clínica desde 1972. A administração da droga deve ser feita pela via endovenosa, apresenta índice de ligação às proteínas plasmáticas em torno de 65% e não há concentração adequada no líquor.

Ocorre perda da atividade contra gram-positivos, se comparada às cefalosporinas de primeira geração. Com relação aos gram-negativos, há ampliação do espectro com a inclusão de determinados gêneros como *Haemophilus* spp. . A bactéria anaeróbia *Bacteroides fragilis* também é sensível à cefoxitina.

Apesar da resistência à inativação por determinadas beta-lactamases produzidas por patógenos resistentes às cefalosporinas de primeira geração, a cefoxitina pode induzir a produção de beta-lactamases por alguns gram-negativos como *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*. Tais enzimas indutíveis cromossômicas determinarão resistência à cefoxitina e outros beta-lactâmicos e não são inibidas por inibidores de beta-lactamase.

Desta forma, a cefoxitina tornou-se uma droga de grande uso **profilático** em procedimentos cirúrgicos gastro-intestinais.

DOSE HABITUAL: 3,0-6,0 g/dia 8/8h
GESTAÇÃO: B
INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

A **Cefuroxima** é uma cefalosporina de 2ª geração que tem atividade contra *Haemophilus influenzae* e *E. coli* resistentes às cefalosporinas de 1ª geração. Há apresentação oral. Na apresentação endovenosa é utilizada para profilaxia de cirurgia neurológica e cardíaca.

DOSE HABITUAL: 2,25-4,5g/dia (8/8h) EV, IM e 0,25-1,0g/dia (12/12h) VO
GESTAÇÃO: B
INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

Cefaclor tem como a sua principal indicação o tratamento de infecções em que as cefalosporinas de 1ª geração são hidrolisadas, como por exemplo *H. influenzae*. Tem apresentação oral.

DOSE HABITUAL: 0,75-1,5g/dia (12/12h)

GESTAÇÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: não é necessário ajustar

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: não é necessário ajustar

TERCEIRA GERAÇÃO

As cefalosporinas de terceira geração, aperfeiçoadas na década de 1980, caracterizam-se pela melhor atividade contra bacilos gram-negativos, aumento da meia vida da droga permitindo posologias mais cômodas, maior resistência à ação das beta-lactamases e concentrações liquóricas adequadas para o tratamento de meningites bacterianas

A **Cefotaxima** foi a primeira cefalosporina de terceira geração utilizada na prática médica (1977). A droga possui formulação parenteral, meia-vida de 1,5 hora e índice de ligação às proteínas plasmáticas em torno de 30 a 51%. A concentração liquórica, em presença de meninges inflamadas corresponde de 7 a 20% da concentração sérica, considerada adequada para o tratamento de meningites e abscessos cerebrais.

A cefotaxima apresenta boa atividade contra diversos gram-positivos e gram-negativos, excetuando a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Serratia* spp. Destaca-se a atividade contra enterobactérias, porém a sensibilidade do *Staphylococcus aureus* é inferior à cefalosporina de primeira geração. As principais indicações da droga incluem o tratamento de ***Haemophilus spp*** produtores de beta-lactamase, **meningites** em neonatos (droga de escolha) e em adultos (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*). No tratamento das **peritonites bacterianas espontâneas**, o uso da cefotaxima apresenta bons resultados.

DOSE HABITUAL: 3,0-6,0g/dia (8/8h) (máximo 12,0g/dia)

GESTAÇÃO: B

INSUF.RENAL: ajuste necessário

INSUF.HEPÁTICA: ajuste desnecessário

O **Ceftriaxone** foi introduzida em 1980, apresentando formulações intramuscular e endovenosa. A meia vida sérica é de 7 a 8 horas (permitindo intervalos maiores de administração) e o índice de ligação às proteínas plasmáticas em torno de 95%. A penetração liquórica, em presença de meninges inflamadas situa-se em torno de 17% da concentração sérica, considerada efetiva para o tratamento.

O espectro de ação inclui patógenos gram-positivos e gram-negativos, sem atividade contra anaeróbios, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* spp., *Chlamydia* spp, *Mycoplasma* spp e *Listeria monocytogenes*. O uso do ceftriaxone não está indicado para estafilococos meticilino-resistentes ou pneumococos com elevado nível de resistência à penicilina.

O ceftriaxone apresenta atividade inferior às cefalosporinas de primeira geração nas infecções por bactérias gram-positivas. Por outro lado, observa-se melhor atividade contra bacilos gram-negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Salmonellas* spp., *Shigella* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella* spp. e *Proteus* indol-

positivo. Outras bactérias dos gêneros *Yersinia*, *Eikenella*, *Pasteurella*, *Haemophilus* e *Moraxella* também apresentam sensibilidade.

As principais indicações clínicas incluem **meningoencefalites** bacterianas (pneumococo, meningococo, hemófilos e bacilos gram-negativos) e **abscessos cerebrais** em todas as faixas etárias. Infecções sistêmicas graves por bacilos gram-negativos constituem também indicação do uso de ceftriaxone.

DOSE HABITUAL: 2,0-4,0g/dia (12/12h) (máximo 4,0g/dia em meningites)

GESTACÃO: B

INSUF.RENAL: ajuste desnecessário

INSUF.HEPÁTICA: ajuste necessário

CEFALOSPORINAS COM AÇÃO ANTI-PSEUDOMONAS

A **Ceftazidima** foi introduzida em 1980, destacando-se das demais cefalosporinas de terceira geração pela atividade anti-*Pseudomonas* apresentada. A droga é administrada por via parenteral, com meia-vida de 1,8 hora e índice de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 17%. A concentração líquórica situa-se em torno de 25% (considerada baixa), decaindo com a diminuição da inflamação meníngea.

O espectro de ação engloba principalmente as enterobactérias, *Haemophilus* spp e *Pseudomonas aeruginosa*. Apresenta atividade contra cocos gram-positivos inferior às cefalosporinas de primeira geração, destacando-se a **baixa atividade contra pneumococo**, sem justificativas para terapêuticas empíricas nas quais há a remota possibilidade de etiologia pneumocócica.

A ceftazidima deve ser reservada para infecções nosocomiais por *Pseudomonas aeruginosa* como pneumonias, pielonefrites, meningoencefalites, osteomielites. Deve-se observar o perfil de sensibilidade na instituição, uma vez que o surgimento de cepas resistentes é fato bastante comum no nosso meio.

DOSE HABITUAL: 4,0-6,0g/dia (8/8h)

GESTACÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

CEFALOSPORINAS DE QUARTA GERAÇÃO

As cefalosporinas de quarta geração foram desenvolvidas com o intuito de conservar a boa atuação contra bacilos gram-negativos (incluindo a *P.aeruginosa*) e ampliar o espectro na tentativa de recuperação da atividade contra bactérias gram-positivas.

O **Cefepime** foi disponibilizado em 1984, podendo ser utilizado por via endovenosa ou intramuscular. Por via endovenosa, a meia-vida sérica é de duas horas, com índice de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 15%. O espectro de ação para bacilos gram-negativos é semelhante à ceftazidima, mantendo a atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. Em relação aos gram-positivos, possui atividade contra o

Staphylococcus aureus metilino-sensível e alguns estreptococos incluindo o pneumococo e excetuando os enterococos.

As principais indicações do cefepime estão relacionadas às infecções hospitalares graves (pneumonias, meningites, etc) por bacilos gram-negativos sensíveis, sem etiologia determinada ou como antimicrobiano inicial no paciente neutropênico febril.

DOSE HABITUAL: 2,0-4,0g/dia (12/12h)

GESTAÇÃO: B

INSUF.RENAL: ajuste necessário

INSUF.HEPÁTICA: ajuste desnecessário

AMINOGLICOSÍDEOS

Na década de 1940, a partir de pesquisas com Actinomicetos (*Streptomyces* e *Micromonospora*) desenvolveu-se a síntese de uma nova classe de drogas denominadas aminoglicosídeos, tendo a estreptomina como primeira representante do grupo. Outros aminoglicosídeos sintetizados são: canamicina, neomicina, gentamicina, tobramicina e sisomicina. As modificações laboratoriais determinaram o surgimento de aminoglicosídeos semi-sintéticos como a amicacina e netilmicina.

A estrutura química consiste na presença da molécula de aminociclitol ligada a 2 ou 3 amino-açúcares. O mecanismo de ação envolve a ligação à subunidade 30S ribossomal, determinando a formação de proteínas anômalas (efeito bacteriostático). Além disso, os aminoglicosídeos determinam alterações da parede celular, resultando em efeito bactericida direto e participando como adjuvante na terapia combinada com beta-lactâmicos ou glicopeptídeos.

A classe de drogas apresenta pequena absorção oral. A distribuição ocorre de forma satisfatória nos líquidos cavitários (pleura, pericárdio, peritônio e líquido sinovial), parênquima pulmonar e vias urinárias (concentração muitas vezes superior à concentração sérica). A penetração líquórica é considerada ineficaz, mesmo em meninges inflamadas. A excreção é predominantemente renal, observando-se como importantes efeitos colaterais a nefro e ototoxicidade. Historicamente, a estreptomina foi a primeira droga utilizada com sucesso no tratamento da tuberculose, sendo atualmente reservada para esquemas alternativos. Os demais aminoglicosídeos estão indicados no tratamento de enterobactérias e bacilos gram-negativos (observar padrão de sensibilidade) e terapêutica combinada no tratamento de endocardites ou outras infecções graves por cocos gram-positivos

ESTREPTOMICINA

A **Estreptomina** foi isolada em 1943 em meios de cultura de *Streptomyces griseus*. A administração da droga é intra-muscular, com meia-vida em torno de 2.5h e índice de ligação às proteínas plasmáticas de 35%. As indicações incluem o tratamento da **tuberculose** (casos resistentes às drogas de primeira escolha ou intolerância), **brucelose**, **peste** e **tularemia**. Utiliza-se também, associada a penicilina ou ampicilina, para o tratamento de infecções graves por enterococos.

DOSE HABITUAL: 15 mg/kg/dia em dose única EV ou IM

GESTAÇÃO: D

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

NEOMICINA

A **Neomicina** foi descoberta em 1949, a partir da cultura de *Streptomyces fradiae*. As formas de apresentação disponíveis são tópica e oral, uma vez que a toxicidade da forma parenteral contra-indica seu uso. As indicações da formulação oral incluem o **preparo do cólon pré-cirúrgico** e tentativa de esterilização da flora intestinal na **encefalopatia hepática**.

DOSE HABITUAL: 1,0-1,5g (6/6h) (VO)

GESTAÇÃO: D

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

AMICACINA

A **Amicacina** é utilizada na prática médica desde 1976, com meia-vida de duas horas e índice de ligação às proteínas plasmáticas em torno de 10%. As indicações clínicas incluem **infecções graves por enterobactérias, bacilos gram-negativos** (sensíveis).

DOSE HABITUAL: 15 mg/kg/dia (EV) (12/12 h ou dose única)

GESTAÇÃO: D

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

GENTAMICINA

A **Gentamicina** é utilizada desde 1969, sintetizada a partir da cultura de *Micromonospora purpurea*. A meia-vida da droga é de duas horas e índice de ligação às proteínas plasmáticas em torno de 10%. As formulações possíveis incluem a forma tópica, intra-muscular e endovenosa. As indicações são semelhantes ao uso da amicacina.

É terapia **adjuvante** (efeito sinérgico) no tratamento de **endocardites** por cocos gram-positivos.

DOSE HABITUAL: 3-6 mg/kg/dia (EV ou IM) 8/8 ou 12/12 h

GESTAÇÃO: D

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

TOBRAMICINA

A **Tobramicina** foi sintetizada em 1967, derivada da cultura do *Streptomyces tenebrarius*. A meia-vida da droga situa-se em torno de duas horas e índice de ligação às proteínas plasmáticas de 10%. A apresentação da droga pode ser tanto endovenosa como intramuscular. O espectro de ação é semelhante à gentamicina, porém apresenta melhor atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. e *Escherichia coli*

DOSE HABITUAL: 3-5 mg/kg/dia (EV ou IM) (8/8h ou dose única)

GESTAÇÃO: D

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

MACROLÍDEOS

(Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina, Roxitromicina)

Os Macrolídeos atuam na inibição da síntese proteica, através da **ligação reversível com a sub-unidade 50S ribossomal**, impedindo a fixação do RNA transportador ao ribossoma e bloqueando a disponibilidade de aminoácidos. Dependendo da espécie, inóculo, dose utilizada e farmacocinética, os macrolídeos podem apresentar atividade **bactericida ou bacteriostática (in vitro)**.

ERITROMICINA

A Eritromicina foi sintetizada em 1952 a partir de culturas do *Streptomyces erythreus*, com quatro formas de apresentação farmacológica da droga no nosso meio, sem disponibilidade do modo parenteral no Brasil. A formulação oral inclui: base, estearato, etilsuccinato e estolato (uso proibitivo da última na gestação). O índice de ligação proteica varia entre 20 e 70%, a meia-vida é de 1,5 hora, porém com concentração tecidual mais prolongada. A eritromicina não ultrapassa a barreira hemato-liquórica, e mesmo em casos de meninges inflamadas, a concentração liquórica é inadequada. A eliminação da droga é predominantemente hepática e renal.

Os agentes susceptíveis incluem bactérias aeróbias **gram-positivas (estafilococo meticilino-sensível, estreptococos, corinebactérias, *Listeria monocytogenes*)**, **cocos gram-negativos** (gonococo e meningococo), **espiroquetas** (*Treponema* spp. e *Leptospira* spp), **actinomicetos, riquetsias, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, micobactérias** (espécies não-tuberculosis) e alguns anaeróbios.

Os bacilos gram-negativos são naturalmente resistentes à eritromicina. Observa-se resistência adquirida de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus pneumoniae*. Ocorre resistência cruzada com outros macrolídeos e lincosamidas.

A eritromicina constitui opção terapêutica como substituto da penicilina em pacientes com antecedente de hipersensibilidade à droga. Constitui droga de primeira escolha em casos de **difteria, coqueluche, eritrasma e acne**. Da mesma forma, é droga de escolha nas "**pneumonias atípicas**" provocadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e *Chlamydia pneumoniae*, assim como nas **uretrites** ocasionadas por *Chlamydia trachomatis* e *Ureaplasma urealyticum*.

DOSE HABITUAL: 1,0-2,0g/dia 6/6h
GESTAÇÃO: Classe B
INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

CLARITROMICINA

A Claritromicina é um macrolídeo semi-sintético derivado da eritromicina, sintetizado em 1984. Possui mecanismo e espectro de ação semelhantes ao da eritromicina. Diferentemente, sua atividade contra **estreptococos** (incluindo o pneumococo) e **estafilococos** é cerca de quatro vezes maior que a eritromicina. Também possui atividade contra *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium avium-intracellulare* e *Toxoplasma gondii*.

O índice de ligação proteica é de 55%, com metabolização hepática e excreção predominantemente renal. Comercialmente, há a apresentação oral e parenteral. As indicações clínicas principais incluem **faringites**, **amigdalites**, **otites** e **sinusites** purulentas. As **pneumonias bacterianas**, como aquelas causadas por pneumococo *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae* apresentam boa resposta clínica. Quadros de infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* devem receber esquemas terapêuticos com a inclusão de Claritromicina.

DOSE HABITUAL: 1,0-2,0 g/dia (12/12h)
GESTAÇÃO: Classe C
INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário se insuficiência renal presente

AZITROMICINA

A Azitromicina, desenvolvida em 1986, é um macrolídeo semi-sintético obtido a partir da eritromicina. A azitromicina possui melhor atividade contra **bactérias gram-negativas**, porém com menor eficácia contra cocos e bacilos gram-positivos. Bacilos gram-negativos como *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* e *Pseudomonas* são naturalmente resistentes à ação da azitromicina.

O índice de ligação proteica é de aproximadamente 30 a 50%, a meia vida sérica é de 14-20 horas. A excreção da droga é por via intestinal e urinária. A facilidade posológica e atenuação dos efeitos colaterais gastro-intestinais constituem vantagens importantes da formulação. Há as apresentações oral oral e endovenosa.

A droga pode ser utilizada para o tratamento de **infecções respiratórias agudas** (otites, sinusites, pneumonias), **uretrites** e **cervicite** ocasionadas pela *Chlamydia trachomatis*, **cancro mole** (*H. ducreyi*) e doença de **Lyme** (*Borrelia burgdorferi*).

DOSE HABITUAL: em infecções leves: 500mg/no 1º dia e, nos dias 2 a 5: 250mg
em infecções moderadas 1,0g/dia (VO)
pneumonia comunitária e infecções graves 1g/dia EV

GESTAÇÃO: Classe B
INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

ROXITROMICINA

A **Roxitromicina** foi sintetizada em 1983, apresentando como principal vantagem a facilidade posológica decorrente da meia-vida prolongada no soro. A apresentação da droga é oral, com índice de ligação às proteínas plasmáticas em torno de 85%. A eliminação da roxitromicina é fundamentalmente hepática. Genericamente, possui atividade contra gram-positivos (cocos e bacilos) e cocos gram-negativos. As indicações incluem **infecções respiratórias altas e baixas** (faringite, otite, sinusite, amigdalite e bronquite), **uretrites não gonocócica e piodermites**. Existe apenas a apresentação oral.

DOSE HABITUAL: 300 mg/dia 12/12h ou 1Xdia
GESTAÇÃO: B
INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário se insuficiência renal

LINCOSAMIDAS (Lincomicina/Clindamicina)

A Lincomicina foi obtida em 1962, a partir do *Streptomyces lincolnensis*. Apesar da diferenças relacionadas à estrutura química, as Lincosamidas possuem muitas propriedades biológicas similares ao grupo dos Macrolídeos. Tal estrutura envolve aminoácidos ligados a um aminoaçúcar, atuando na inibição da síntese protéica, através da ligação com a sub-unidade 50 S ribossomal (**efeito bacteriostático**) A lincomicina é pouco utilizada..

CLINDAMICINA

A Clindamicina foi sintetizada em 1966, sendo utilizada na prática médica desde 1970. Houve ganho na atividade antimicrobiana e melhora da absorção oral, permanecendo no nosso meio como única droga do grupo das Lincosamidas. O espectro de ação envolve basicamente **bactérias aeróbias gram positivas e bactérias anaeróbias**. A meia vida da droga é de aproximadamente 2,5 a 3 horas, com índice de ligação proteica de 84%, excreção renal e penetração liquórica ineficiente, mesmo em meninges inflamadas.

As indicações clínicas incluem infecções comunitárias por *Staphylococcus aureus* (celulite, furunculose,etc), infecções de cavidade oral, osteomielite, infecções por bactérias anaeróbias (exceto *Clostridium difficile*) e alternativa para o tratamento de toxoplasmose e pneumocistose. Existe na apresentação oral e endovenosa

DOSE HABITUAL: 600-2700 mg/dia (6/6h ou 8/8h)
GESTAÇÃO: B
INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário, apenas na insuficiência renal grave
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário

QUINOLONAS

As **Quinolonas** são antimicrobianos derivados do composto quinoleína, substância presente em vários alcalóides e drogas anti-maláricas sintéticas. Em 1962, a obtenção do Ácido Nalidíxico a partir da 7-cloroquinolina constituiu o primeiro composto denominado quinolona. A síntese de outras substâncias como o Ácido Oxolínico e os compostos fluorados como a norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina e gatifloxacina determinou a subdivisão em 3 ou 4 gerações, agrupadas de forma didática neste capítulo.

O mecanismo de ação desta classe envolve a inibição da síntese do DNA cromossômico, através da subunidade A da DNA girase, determinando ação bactericida dependente da dose.

PRIMEIRA GERAÇÃO: ÁCIDO NALIDÍXICO

O **Ácido nalidíxico** foi sintetizado em 1962 a partir da 7-cloroquinolina. Possui ação bactericida contra bactérias **gram-negativas**, porém sem atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. A concentração em vias urinárias é elevadíssima, contrastando com a reduzida concentração tissular.

A apresentação da droga é oral, com índice de ligação às proteínas plasmáticas de 95% e excreção tanto biliar como renal. A concentração liquórica da droga é baixa, sendo inadequada para o tratamento de meningo-encefalites. A principal indicação é o tratamento de **infecções urinárias baixas** por enterobactérias do trato urinário. Com o surgimento de novas quinolonas, o ácido nalidíxico é droga pouca utilizada na prática médica.

DOSE HABITUAL: 2-4g/dia (6/6h)

GESTAÇÃO: C

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário

SEGUNDA GERAÇÃO: NORFLOXACINA

A **Norfloxacina** foi sintetizada em 1977, diferenciando-se inicialmente pela presença do átomo de flúor ligado ao carbono 6 do núcleo central, responsável pela maior atividade contra bacilos gram-negativos. A introdução do grupamento piperazimo ligado ao carbono 7 proporciona atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*.

A norfloxacina é disponibilizada somente para uso oral, apresentando baixa taxa de absorção e conseqüentemente nível sérico insuficiente para infecções sistêmicas. Entretanto, há excelente concentração em vias urinárias, justificando seu uso em infecções urinárias baixas. O índice de ligação às proteínas plasmáticas encontra-se em torno de 15%, com concentração liquórica insuficiente. A excreção da droga é renal.

O espectro de ação inclui grande parte dos bacilos gram-negativos entéricos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Yersinia* spp, *Morganella* spp. e *Citrobacter* spp) *Haemophilus* spp.,

Neisseria spp. e *Pseudomonas* spp. Tais agentes apresentarão sensibilidade à droga caso a concentração inibitória mínima seja menor que 1,0 µcg/ml. Deve-se, portanto, conhecer o perfil de sensibilidade das cepas da instituição para o uso da norfloxacin.

As indicações clínicas incluem **infecções urinárias baixas**, **profilaxia** de infecções urinárias recidivantes, **prostatites** nas quais o agente etiológico seja a *Escherichia coli* e **uretrite/cervicite** por *Neisseria gonorrhoeae*.

DOSE HABITUAL:.800mg/dia (12/12h)

GESTAÇÃO: C

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário

TERCEIRA GERAÇÃO:

CIPROFLOXACINA

As quinolonas de terceira geração, exemplificada pela **ciprofloxacina** como principal representante do grupo, diferenciam-se pela ação terapêutica sistêmica e ampliação do espectro de ação para estafilococos. Há boa distribuição da droga, destacando-se a concentração terapêutica em parênquima pulmonar, seios maxilares, amígdalas linfonodos, pele, tecido subcutâneo, fígado, vias biliares, próstata e aparelho genito-urinário.

A ciprofloxacina é utilizada desde 1983, apresentando melhor atividade contra bactérias gram-negativas e estafilococos. A administração da droga pode ser feita por via oral ou parenteral. O índice de ligação às proteínas plasmáticas situa-se em entre 20-30% e a concentração líquórica é variável (5 a 40%), com melhor penetração na presença de meninges inflamadas. A eliminação da droga é predominantemente renal.

A ciprofloxacina pode ser utilizada no tratamento de infecções por enterobactérias, estafilococos, *Neisseria* spp e *Pseudomonas aeruginosa*. Deve-se obrigatoriamente atentar ao perfil de sensibilidade dos patógenos na instituição. As principais indicações incluem **infecções urinárias** altas e baixas, **salmoneloses** (incluindo febre tifóide), **shigeloses**, **osteomielites**, **infecções das vias biliares** e **respiratórias** (*Haemophilus* e enterobactérias). Deve-se ressaltar que a ciprofloxacina **não** apresenta atividade adequada contra estreptococos, em especial *Streptococcus pneumoniae*.

DOSE HABITUAL:.500-1500mg/dia (12/12h) (VO)

400-1600 mg/dia (12/12h ou 8/8h) (EV)

GESTAÇÃO: C

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário

OFLOXACINA:

A **Ofloxacin** foi sintetizada em 1980, apresentando espectro de ação semelhante às demais fluorquinolonas de terceira geração. A ofloxacin não apresenta boa atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e demonstra menor eficácia para bacilos entéricos se comparada à ciprofloxacina. Entretanto, a ofloxacin apresenta melhor espectro de ação

para patógenos responsáveis por quadros respiratórios e excelente atividade contra *Mycobacterium tuberculosis*.

Tal droga é disponível em apresentação oral e parenteral com biodisponibilidade superior à ciprofloxacina. Há boa penetração líquórica, mesmo na ausência de inflamação meníngea com níveis entre 50 a 60% da concentração sérica. O índice de ligação às proteínas plasmáticas situa-se em torno de 20%, com eliminação predominantemente renal.

As indicações clínicas coincidem com as referidas para a ciprofloxacina, devendo-se ressaltar comparativamente a menor resposta microbiológica e pouca atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. Entretanto, há boa resposta em uretrites e cervicites por Clamídias. Deve ser reservada para o tratamento de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos esquemas habituais. .

DOSE HABITUAL: 400-800mg/dia (12/12h) (VO/EV)

GESTACÃO: C

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário

QUINOLONAS RESPIRATÓRIAS:

LEVOFLOXACINA

A **Levofloxacina** é um isômero levógiro da ofloxacina, com alta biodisponibilidade na apresentação oral. A meia-vida da droga situa-se entre 6 a 8 horas, com índice de ligação às proteínas plasmáticas de 24 a 38%. A apresentação da droga é tanto oral como endovenosa, com eliminação predominantemente renal. A concentração líquórica, em torno de 16% da concentração sérica, é insuficiente para o tratamento de meningites bacterianas.

O espectro de ação inclui patógenos **gram-positivos** (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*) **gram-negativos** (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*) e agentes como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia* spp.

A levofloxacina está indicada preferencialmente nas **infecções respiratórias** (alta e baixa), uma vez que a concentração tecidual, principalmente nas primeiras 24 horas é considerada bastante satisfatória, além da sensibilidade da maioria dos patógenos. Outras indicações incluem infecções do trato urinário, gastro-intestinal e partes moles.

DOSE HABITUAL: 500 mg/dia em dose única

GESTACÃO: Classe C

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário

GATIFLOXACINA

A **Gatifloxacina** é uma 8-metoxifluorquinolona sintética utilizada na prática clínica desde 1999. A droga é disponível tanto na forma oral como endovenosa. A meia vida situa-se em torno de 8 horas, com biodisponibilidade de 96%, índice de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 20% e eliminação renal.

A gatifloxacina apresenta amplo espectro de ação contra diversos patógenos gram-positivos, gram-negativos (aeróbios e anaeróbios) e agentes “atípicos”. As indicações incluem **pneumonias** comunitárias, exacerbações de **bronquite crônica**, **sinusite** aguda, **infecções de pele**, **infecções do trato urinário** (não complicadas), **pielonefrite** e **infecções gonocócicas** não complicadas.

DOSE HABITUAL: 400 mg/dia em dose única EV ou VO

GESTAÇÃO: Classe C

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário

A **Moxifloxacina** tem espectro semelhante à gatifloxacina e apresentações oral e endovenosa

DOSE HABITUAL: 400 mg/dia em dose única EV ou VO

GESTAÇÃO: Classe C

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário

DERIVADOS DA SULFA:

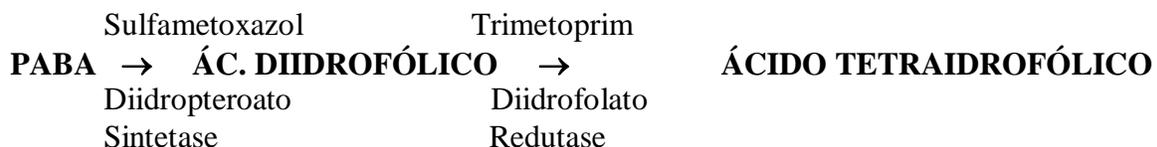
(sulfametoxazol, sulfadiazina)

Historicamente, a classe dos sulfamídicos inclui o primeiro composto isolado com atividade antimicrobiana (Prontosil-sulfacrisoidina). Os derivados da sulfanilamida possuem estrutura similar ao ácido para-aminobenzóico (PABA), fundamental para a síntese do ácido fólico pelos agentes microbianos.

O mecanismo de ação das sulfas implica na **inibição da síntese do ácido fólico**, precursor das purinas, componente do material genético. Ocorre inibição da atividade da enzima diidropteroato-sintetase, com diminuição da síntese do ácido diidrofólico.

Os principais agentes utilizados na prática médica são a Sulfadiazina e a associação do Sulfametoxazol com uma diaminopirimidina, o Trimetoprim (Cotrimoxazol). Uma classificação das sulfas está relacionada à duração da ação: curta ou média (categoria da sulfadiazina e sulfametoxazol) e longa.

O **cotrimoxazol** possui ação bactericida decorrente do efeito sinérgico das duas drogas. Ocorre a inibição sequencial das enzimas diidropteroato-sintetase e diidrofolato-reductase, diminuindo a síntese do precursor ácido tetraidrofólico.





PURINAS
OUTROS PRECURSORES → DNA

Há disponibilidade da forma oral e parenteral (EV), com meia vida da droga em torno de 10 horas, índice de ligação protéica de 50 a 70%, e passagem através da barreira hemato-liquórica mesmo em meninges não-inflamadas. O comprimido ou ampola contém 80mg do trimetoprim e 400 mg do sulfametoxazol. A formulação com dose dobrada apresenta 160/800 mg respectivamente.

O espectro de ação engloba cocos gram-positivas (sensibilidade variável), fungos como *Pneumocystis carinii*, protozoários como *Isospora belli*, Micobactérias como *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* e *Mycobacterium scrofulaceum* e espécies como *Nocardia asteroides*.

Clinicamente, constitui terapêutica de escolha para **pneumocistose**, **isoporíase** e **nocardiose**. Habitualmente é utilizada para **infecções urinárias** (baixas) não complicadas por agentes sensíveis, **donovanose**, **legionelose**, **salmonelose**, **doença de Whipple** (terapia combinada), alternativa para **toxoplasmose** e infecções por *Stenotrophomonas maltophilia*.

DOSE HABITUAL: 25-100mg/Kg/dia de sulfa (8/8h ou 12/12h) VO ou EV
3,0g/dia (8/8h)

GESTAÇÃO: Classe C

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste necessário

A **Sulfadiazina** possui propriedades semelhantes ao sulfametoxazol, sendo utilizada prioritariamente no tratamento de paracoccidiodomicose e toxoplasmose em doses e esquemas variados.

GLICOPEPTÍDEOS
(vancomicina, teicoplanina)

Os glicopeptídeos constituem uma classe **bactericida** de antimicrobianos, atuando na **inibição da síntese da parede celular bacteriana**. Neste caso, ocorre a interrupção do processo de polimerização da cadeia peptidoglicana, principal componente da parede celular bacteriana, presente em maior proporção nas bactérias gram-positivas. Tal efeito antagônico inibe a polimerização (transglicosilação) das subunidades dissacarídico-peptídicas (N-acetilglicosamina e N-acetilmurâmico-peptídeo) que formarão o peptidoglicano da parede celular.

Dentre as principais drogas da classe de glicopeptídeos, destacamos a **Vancomicina** e a **Teicoplanina**. O uso comercial da vancomicina iniciou-se em 1956, a

partir da cultura de *Streptomyces orientalis*, reservando-se inicialmente sua indicação para o tratamento do *Staphylococcus aureus* produtor de penicilinase.

VANCOMICINA

O espectro de ação dos glicopeptídeos inclui **bactérias aeróbias e anaeróbias gram-positivas**. A administração da Vancomicina é realizada por via endovenosa, reservando-se a via oral exclusivamente para os casos de colite por *C.difficile*. A Vancomicina atravessa a barreira hemato-encefálica somente em meninges inflamadas. O índice de ligação proteica é de 10 a 55%. A eliminação da droga é renal (80%) e biliar.

As principais indicações clínicas envolvem infecções por agentes etiológicos como o *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, enterococo resistente à ampicilina, pneumococo resistente à penicilina, *Clostridium difficile* (colite induzida por uso de antimicrobianos) e *Staphylococcus epidermidis* (principalmente em pacientes com dispositivos intravasculares, próteses e imunossuprimidos).

Grande parte dos agentes citados são importantes patógenos das infecções hospitalares, resultante muitas vezes da pressão seletiva por uso de antimicrobianos. A prescrição de tais drogas deve ser feita de forma criteriosa, sob supervisão das comissões de controle de infecção hospitalar. Nos EUA, Japão e Brasil foram demonstradas cepas de *Staphylococcus aureus* com sensibilidade diminuída à vancomicina, embora sejam absoluta exceção e há casos de resistência raros.

A associação com aminoglicosídeos (Gentamicina/Estreptomicina) no tratamento de infecções por Enterococo é utilizada para o tratamento em casos graves.

DOSE HABITUAL: 1,0g 1(2/12h).

GESTAÇÃO: Classe C

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

TEICOPLANINA

A Teicoplanina foi sintetizada em 1978, a partir da fermentação do *Streptomyces teichomycetium*. O mecanismo de ação, espectro e eliminação são

semelhantes à vancomicina. Possui meia-vida mais longa, podendo-se utilizar dose única diária por via intra-muscular. O índice de ligação proteica é de aproximadamente 90%.

As indicações clínicas são semelhantes, com possibilidade de **administração ambulatorial por ser dose única diária e apresentações EV e IM** e alternativa terapêutica para reações de **hipersensibilidade à vancomicina**.

Não há passagem da droga pela barreira hemato-encefálica, mesmo em meninges inflamadas.

DOSE HABITUAL: 400-800 mg/dia em dose única

GESTAÇÃO: Classe C

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste desnecessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

CLORANFENICOL/TIANFENICOL

O **Cloranfenicol** é um derivado do propanodiol, sintetizado a partir da cultura de *Streptomyces venezuelae*, em 1947. O mecanismo de ação baseia-se na **inibição da síntese proteica** através da ligação à subunidade 50 S ribossomal, levando à inibição da ação da peptidil-transferase e impossibilidade de formação do peptídeo. Possui ação **bacteriostática** ou **bactericida** conforme a sensibilidade do agente em questão.

Existem duas formas de apresentação de cloranfenicol, oral e parenteral, esta última reservada para casos de maior gravidade. A meia-vida da droga situa-se em torno de três horas, com índice de ligação às proteínas plasmáticas de 25 a 50%. O cloranfenicol é o antimicrobiano que possui **excelente concentração líquórica** e encefálica. A metabolização da droga é hepática, com excreção predominantemente renal.

O espectro de ação inclui bactérias **gram-positivas aeróbias** como estreptococos (pneumococo, enterococo, grupo viridans), *Staphylococcus aureus* (meticilino-sensível) e *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria monocytogenes* e *Corynebacterium diphtheriae*. Bactérias **gram-negativas** como *Haemophilus influenzae*, salmonelas, *Shigella* spp., *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* spp. e *Klebsiella* spp. também apresentam sensibilidade. O cloranfenicol possui atividade contra **anaeróbios** como clostrídios e *Bacteroides fragilis* e outros patógenos como clamídias, micoplasma, riquetsias e bartonelas.

Alguns microrganismos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Providencia* spp. e *Proteus rettgeri* são naturalmente resistentes, enquanto algumas enterobactérias, hemófilos, estreptococos, estafilococos e *Bacteroides fragilis* desenvolvem resistência secundária à nidroga.

A utilização do cloranfecol foi restringida a determinadas situações específicas como **abscesso cerebral** (excelente penetração líquórica e atividade contra anaeróbios), **salmonelose** e **meningite** por **hemófilos** em crianças. Possui bastante eficácia no tratamento de **riquetsioses** (febre Q, febre maculosa, tifo epidêmico), bartoneloses e infecções por anaeróbios como *Bacteroides fragilis* (apendicite, pelvipерitonite, aborto séptico, perfuração de vísceras, abscessos). Tal restrição deve-se aos efeitos adversos como aplasia de medula, síndrome cinzenta e interações medicamentosas. A real incidência de tais complicações é desconhecida, merecendo novos estudos para a utilização segura da droga.

DOSE HABITUAL: 50-100 mg/kg/dia 6/6h

GESTACÃO: -

INSUF. RENAL: ajuste necessário

INSUF. HEPÁTICA: ajuste necessário

TETRACICLINAS (Tetraciclina e Doxiciclina)

As Tetraciclinas são antimicrobianos caracterizados pela presença do anel tetracíclico em sua estrutura molecular. A primeira Tetraciclina isolada foi a Aureomicina

(Clortetraciclina) a partir do *Streptomyces aureofa* em 1947. Na prática clínica, utiliza-se no nosso meio a **Tetraciclina** (1953) e a **Doxiciclina** (1962), respectivamente Tetraciclina de ação longa e curta. O mecanismo de ação envolve a **inibição reversível da sub-unidade 30S ribossomal**, bloqueando a ligação do RNA transportador ao RNA mensageiro impedindo a incorporação de novos aminoácidos da cadeia peptídica. Possuem, portanto, ação **bacteriostática**.

A Tetraciclina possui meia-vida sérica de 8,5h, com índice de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 65% e eliminação renal. No líquido, há passagem de cerca 10 a 26% da concentração sérica. O espectro de ação inclui diversas bactérias aeróbias e anaeróbias, porém o surgimento de resistência e toxicidade determinaram muitas restrições com relação às indicações clínicas, constituindo **alternativa terapêutica** para muitas infecções.

As indicações incluem: Doença de Lyme (*Borrelia burgdoferi*), brucelose (terapia combinada), granuloma inguinal (*Calymmatobacterium granulomatis*), infecções por *Chlamydia trachomatis* (linfogranuloma venéreo, tracoma), *Chlamydia pneumoniae* (Pneumonias), *Helicobacter pylori*, moléstia inflamatória pélvica aguda, rickettsioses, espiroquetas (leptospirose e sífilis) e cólera.

DOSE HABITUAL: 2-4g/dia (6/6h) oral

GESTACÃO:D

INSUF. RENAL: ajuste necessário

INSUF. HEPÁTICA: ajuste necessário

DOXICICLINA

DOSE HABITUAL: 200mg (12/12h) oral

GESTACÃO:D

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste desnecessário

DERIVADOS IMIDAZÓLICOS (metronidazol)

O **Metronidazol** foi introduzido na prática médica em 1959, derivado do 5-nitroimidazólico. O mecanismo de ação envolve a inativação do DNA a partir da inibição enzimática. Inicialmente utilizado na terapêutica da tricomoníase, observou-se sua atividade amebicida e giardicida. Posteriormente, foi demonstrada sua ação contra bactérias **anaeróbias**. A droga apresenta formulações oral, parenteral e retal. A meia-vida sérica é de 7-10 horas.

As indicações clínicas incluem: perfuração intestinal, peritonites e pelvi-peritonites, apendicite perfurada, aborto séptico, abscessos (hepático, cerebral, etc.) e colite pseudo-

membranosa. O metronidazol também pode ser utilizado no tratamento combinado na úlcera por *Helicobacter pylori*.

DOSE HABITUAL: Giárdia: 750mg/dia (8/8h)
E hystolytica: 1,5-2g/dia (8/8h)
Anaeróbios: 1,5-2g/dia (8/8h ou 12/12h) EV ou VO

GESTAÇÃO: B

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário em insuficiência renal grave

INSUF. HEPÁTICA: ajuste necessário

POLIMIXINAS (colistina / polimixina B)

A colistina é uma droga lançada em 1952, do grupo das polimixinas, sendo um derivado da polimixina E. tem pouca atividade antimicrobiana, mas no organismo humano é hidrolisada liberando a polimixina E, que é ativa.

O seu espectro abrange quase todos os bacilos gram-negativos aeróbios, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp e outros. No entanto, não possui atividade contra *Proteus* spp, *Providencia* spp e *Serratia* spp.

A colistina é muito tóxica, apresentando principalmente nefrotoxicidade. Pode levar, também, a bloqueio neuromuscular e neurotoxicidade. Os efeitos colaterais levaram ao abandono de seu uso no início da década de 1980, com o advento de novas gerações de cefalosporinas. O surgimento de multi-resistência entre bacilos gram-negativos trouxe um novo interesse para a colistina, que é utilizada apenas para infecções por agentes resistentes a outras classes de drogas. Pode ser administrada por via endovenosa ou intra-muscular.

DOSE HABITUAL: 2,5 mg/Kg/dia, divididas em 2 doses. (máximo: 300 mg/dia).
1 milhão de unidades = 33,3 mg

GESTAÇÃO: desconhecido

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste não é necessário.

Polimixina B tem mesmo espectro da colistina.

DOSE HABITUAL: 20.000UI/Kg/dia EV

GESTAÇÃO: desconhecido

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: não é necessário.

OXAZOLIDINONAS

(linezolida)

A linezolida pertence a uma nova classe de drogas, as oxazolidinonas, e foi lançada no mercado brasileiro no ano de 2000. Sua ação ocorre por inibição da síntese protéica, por se fixar na subunidade 50S do ribossomo. É bacteriostática contra a maioria dos microorganismos sensíveis. Seu espectro de ação abrange: *Staphylococcus aureus*, (mesmo resistentes a meticilina) estafilococos coagulase-negativa, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*. Não há ação contra a maioria dos patógenos gram-negativos.

Estudos clínicos demonstraram a eficácia de linezolida no tratamento de infecções de pele e tecidos moles e pneumonia comunitária.

A sua administração pode ser por via oral ou endovenosa. Os efeitos adversos possíveis são: náuseas, descoloração da língua, cefaléia, reações cutâneas, trombocitopenia e leucopenia. Os efeitos graves são raros. A sua apresentação é oral e endovenosa.

DOSE HABITUAL: 1200 mg/dia 12/12 h.

GESTAÇÃO: C

INSUFICIÊNCIA RENAL: não necessita de ajuste.

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: não necessita de ajuste.

ESTREPTOGRAMINAS (quinopristina/dalfopristina)

Este grupo de drogas não tem sido utilizado em medicina humana até o final da década de 1990. Quinopristina e dalfopristina são estreptograminas do grupo B e A respectivamente disponíveis para uso humano em combinação, na proporção de 30:70. São inibidores da síntese protéica através de ação sobre o ribossomo, e são bacteriostáticas isoladamente. *In vitro*, a associação é sinérgica e bactericida.

O espectro de ação dessa associação inclui: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, ou seja, basicamente infecções por cocos gram-positivos. É importante salientar, que não possui boa atividade contra *Enterococcus faecalis*.

Quinopristina/dalfopristina foi estudada para uso em bacteremia de foco desconhecido e infecções de partes moles com sucesso e poucos efeitos colaterais. Atualmente é considerada uma alternativa terapêutica contra infecções por agentes sensíveis, em pacientes com intolerância a outras drogas, ou por agentes resistentes a glicopeptídeos e penicilinas.

Seu uso é endovenoso. As reações adversas mais frequentes são: exantema, náuseas, vômitos, prurido, artralgia, mialgia, e astenia. São muito raros os efeitos graves.

DOSE HABITUAL: 22,5 mg/Kg/dia (8/8 h)

GESTAÇÃO: não estudados

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste não necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste não necessário.

PERGUNTAS MAIS FREQUENTES

1. Quando começar um tratamento antibiótico?

R. À suspeita de infecção devemos tentar identificar o foco. Somente conhecendo o foco da infecção poderemos avaliar o tipo de culturas a serem colhidas, esquemas empíricos de tratamento e poderemos acompanhar a resposta ao tratamento instituído. Em pacientes ambulatoriais, infecções frequentes são: de vias aéreas superiores (incluindo sinusite, otite, faringite); pele e partes moles; infecções urinárias (cistite e pielonefrite) e pneumonia. A história clínica e exame físico nos auxiliam neste sentido. A seguir, devem ser colhidos exames auxiliares: hemograma, urina, ou métodos de imagem e não se deve esquecer de colher culturas. Nos casos bem definidos, por exemplo infecções urinárias ou pneumonias, pode-se iniciar tratamento antes de ter em mãos os resultados, baseando-se nos agentes etiológicos que mais frequentemente causam essas infecções. Quando os resultados de culturas estiverem prontos o tratamento pode ser reavaliado e ajustado.

Em pacientes internados, porém não-críticos, recomenda-se confirmar o foco infeccioso avaliando os resultados de exames e culturas antes de iniciar antibioticoterapia.

Em pacientes críticos (em unidade de terapia intensiva) pode-se introduzir antibióticos uma vez que haja forte suspeita de foco infeccioso e tenham sido colhidas culturas, em especial hemoculturas (pelo menos 2 pares).

É importante lembrar que os resultados de culturas e sua sensibilidade são afetados pelo uso de antibióticos e é preferível colhê-las antes da introdução destas drogas, ou da mudança de esquema.

Como situação ideal devemos:

a. conhecer o foco de infecção

b. ter o isolamento do agente etiológico

c. utilizar o antibiótico dirigido ao agente, com menor espectro de ação contra outros agentes infecciosos

d. tratar pelo menor tempo possível, sem comprometer a eficácia do tratamento

2. Qual é a duração ideal de um tratamento antibiótico?

R. Depende do foco infeccioso em tratamento. Geralmente a duração deve variar de 7 a 14 dias. Somente em situações especiais este tempo é prolongado: endocardite bacteriana (4 a 6 semanas); abscessos (duração indeterminada, enquanto houver a coleção); osteomielite (3 ou mais semanas). Lembremos que, em algumas situações, o uso de antibiótico é ineficaz pois existe a necessidade de drenagem ou limpeza cirúrgica (ex. abscessos, grande quantidade de material necrótico) para uma boa resolução da infecção. Como regra, a melhor duração é o menor tempo (em geral no intervalo de 7 a 14 dias) que não comprometa a eficácia do tratamento. Esta decisão depende de avaliação clínica, das

doenças de base do paciente e do tempo de resposta como desaparecimento de febre, melhora de leucocitose, etc.

3. Uma vez iniciado um esquema antibiótico ele pode ser alterado ou suspenso antes do seu final?

R. Sim. Muitas vezes começamos o uso de antibióticos antes de ter em mãos os resultados de culturas. Frente ao resultado, podemos alterar o esquema para um de menor custo, de espectro mais limitado e dirigido, ou mais fácil de administrar. Quando se isolar um agente, de cultura de material significativo, que não está coberto pelo esquema em uso, este deve ser modificado para a cobertura apenas dos agentes isolados. Outras vezes, em pacientes graves, iniciamos esquema antibiótico empiricamente e depois verificamos que a causa do agravo é não-infecciosa: assim devemos suspender o antibiótico.

4. O que são: infecção, colonização e contaminação?

R: Infecção é o fenômeno causado pela replicação de um microorganismo nos tecidos de um hospedeiro, levando a uma resposta imunológica deste. A infecção pode ou não provocar doença, com manifestações clínicas. Colonização é a presença de microorganismos com multiplicação em um hospedeiro sem manifestações clínicas ou resposta imunológica. O termo contaminação se refere à presença de microorganismos em uma cultura sem que estes representem colonização ou infecção. Também é a presença de microorganismos em objetos inanimados.

5. Os resultados de culturas devem ser valorizados sempre?

R. Devemos considerar como agentes etiológicos bem determinados de uma infecção apenas aqueles isolados em culturas de material habitualmente estéril (ex. sangue, líquido, líquidos cavitários, líquidos colhidos de bolhas íntegras ou cápsula articular, ou material profundo colhido durante o ato operatório). Mesmo nestes casos pode haver contaminação de amostra se não houver coleta adequada (ex. contaminação na coleta de hemocultura por microbiota de pele) ou armazenamento ou encaminhamento inadequado ao laboratório. A urina, mesmo quando colhida adequadamente, pode ser positiva na ausência de infecção, por contaminação do trato urinário baixo. Por isso é feita a cultura quantitativa. Quando houver 3 ou mais agentes isolados em urina ou lavado broncoalveolar, mesmo em contagens significativas, considere fortemente a possibilidade de contaminação do material. Materiais colhidos de locais do corpo habitualmente colonizados por microbiota microbiana (como cavidade oral, vias respiratórias ou trato digestivo) não tem valor como diagnóstico etiológico de infecção. O mesmo ocorre quando se colhe material de lesões abertas de pele, expostas ao ambiente, como feridas, escaras, bolhas já rompidas, etc. O isolamento de anaeróbios pode ser difícil e pode resultar negativo sem que isto signifique ausência de infecção por anaeróbio. Deve-se sempre suspeitar de anaeróbios em infecções de trato genital feminino e associadas a manipulação intestinal.

5. Frente à aparente falha de tratamento com uma droga adequada a uma bactéria isolada em cultura, o que deve ser a conduta?

R. Várias podem ser as causas de falha de tratamento antibiótico:

- a. manutenção do foco infeccioso fechado cuja abordagem deve ser cirúrgica (ex. abscesso)
- b. dose inadequada de antibiótico

- c. resistência do agente etiológico ao esquema antibiótico usado
- d. outro agente etiológico associado, que não foi devidamente tratado.

Cada uma das hipóteses acima deve ser cogitada e investigada.

6. A persistência de febre durante o tratamento adequado de infecção deve ser considerada falha?

R. Alguns agentes como *Staphylococcus aureus* podem levar a febre prolongada por dias ou até semanas após o início do tratamento apropriado, porém, nestes casos, a resposta clínica do paciente é evidente com melhora do estado geral e do foco de infecção. Para os outros agentes, em sua maioria, ocorre uma resposta com desaparecimento de febre em até 3 ou 4 dias de tratamento. Quando isto não ocorre, deve-se suspeitar de uma outra causa, não-infecciosa de febre, ou de uma complicação como abscesso ou coleção não diagnosticada. Se o agente etiológico da infecção sob tratamento não tiver sido isolado, deve-se considerar a possibilidade de a cobertura antibiótica ter sido inadequada.

7. Quando deve-se utilizar a via endovenosa?

R. Em geral, com poucas exceções (como no caso do metronidazol), o antibiótico por via endovenosa atinge concentrações séricas e teciduais mais elevadas que a forma oral. Assim, deve-se utilizar a via endovenosa em casos de infecções graves. Também utiliza-se esta via quando o paciente apresentar problemas de absorção do trato gastro-intestinal, como por exemplo, íleo paralítico. Lembrar que o acesso vascular oferece um aumento de risco de infecção hospitalar e deve ser abandonado assim que as condições clínicas do paciente o permitirem.

8. Quando um paciente está sob tratamento antibiótico parenteral e passará para oral, é necessário utilizar a mesma droga ou classe de drogas?

R. Atualmente acredita-se que mantendo o espectro de ação, a classe de drogas não precisa ser mantida durante todo o tratamento. Algumas vezes a droga utilizada por via endovenosa não é disponível sob forma oral e é trocada por outra. Nestes casos a contagem do tempo de tratamento é continuada a partir do início do tratamento (endovenoso).

9. Pode-se utilizar vias alternativas de administração de antibióticos?

R. Há descrito o uso de antimicrobianos por via intra-tecal assim como irrigação vesical. Não devem ser utilizados a não ser em casos de absoluta exceção. A irrigação ou instilação em cavidades, como peritônio, pleura ou sítio cirúrgico, não deve ser usada.

10. Como deve ser encarada a associação de antibióticos?

R. Pode-se associar antibióticos para a ampliação do espectro de ação. Por exemplo, em infecções ginecológicas usa-se mais de um antibiótico para atingir diferentes agentes de uma infecção mista: anaeróbios e bacilos gram-negativos.

A associação para a obtenção de efeito sinérgico contra um determinado agente infeccioso, é considerada controversa e não deve ser usada, exceto no caso de *Enterococcus* spp. em que ampicilina (ou penicilina) e aminoglicosídeo (gentamicina ou estreptomicina) têm efeito sinérgico comprovado.

Como medida de prevenção da emergência de resistência durante o tratamento, a associação de antibióticos é ineficaz.

11. O que é profilaxia antimicrobiana?

R. É o uso de antimicrobianos para prevenir o surgimento de infecção em um paciente, durante uma situação de risco. Pacientes com infecção ou com forte suspeita de infecção não devem receber profilaxia e sim tratamento. Exemplos de profilaxia antimicrobiana: o uso de antibióticos em pacientes portadores de prótese valvar em situações de risco para bacteremia como extrações dentárias; ou o uso de antimicrobiano durante ato operatório com alto risco para infecção pós-cirúrgica.

12. Como se faz a profilaxia antimicrobiana em cirurgia?

R. A profilaxia antibiótica não é indicada em todas as cirurgias. Naquelas cirurgias em que há indicação de profilaxia ela deve ser iniciada na indução anestésica, devem ser administradas doses suplementares durante o ato operatório se este tiver duração prolongada, e deve ser suspensa, no máximo, com 24 horas de uso. A profilaxia deve ser sempre por via endovenosa. Não se justifica prolongar o tempo de profilaxia pela manutenção de fatores de risco como drenos ou cateteres. Também não se deve prolongar o tempo de profilaxia devido ao mau estado geral do paciente. Para a profilaxia em cirurgia utilizam-se doses altas e intervalos curtos de administração. Como exemplo, citamos a cefazolina 2g a cada 4 horas, e a cefoxitina 2g a cada 4 horas por via endovenosa, que são doses no limite superior do recomendado.