



## **Princípios para o uso dos antimicrobianos no contexto das principais Síndromes Infeciosas\*.**

**Valdes Roberto Bollela e Rodrigo de Carvalho Santana**  
Divisão Moléstias Infeciosas e Tropicais  
Departamento de Clínica Médica  
FMRP-USP

**Público alvo:** Alunos de graduação

\*Texto elaborado pelos a partir da revisão e ampliação do texto: "USO DE ANTIMICROBIANOS", da profa. Anna Sara S. Levin, Cristina H. P. Kobata, Marcelo N. Litvoc.

2014

**A - Introdução:**

Antibióticos ou antimicrobianos são substâncias produzidas por organismos vivos (fungos, bactérias, etc.) que inibem o crescimento ou destroem outros microorganismos. Em sentido mais amplo devemos incluir também as substâncias sintéticas ou semi-sintéticas com esta mesma ação neste grupo de drogas.

Um dos primeiros relatos de uso de uma substância com intuito de combater uma doença foi o uso do arsênico para o tratamento da sífilis, no início do século XX. Na década de 1930 surgiram os derivados da sulfonamida e em seguida (1940) surgem os relatos do uso terapêutico da penicilina e da estreptomicina. Neste momento inicia-se o que denominamos a “era moderna da terapia antibiótica”. Segue-se uma onda de otimismo, quando existia a certeza de que a guerra contra as infecções e os microorganismos seria vencida, especialmente na década de 1950 conhecida como, “os anos dourados da quimioterapia antimicrobiana. Entretanto, já em 1944 foram descritos os primeiros *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina. Nas décadas seguintes foram descobertos e desenvolvidos inúmeras drogas antimicrobianas, e no mesmo ritmo foram descobertos microorganismos resistentes a elas.

Um conceito fundamental para quem deseja estudar e compreender o correto uso dos antimicrobianos é a compreensão de que a expressão de uma doença infecciosa é o resultado da interação entre o hospedeiro (homem) e microorganismos vivos (parasitas), que poderá resultar em uma infecção e doença. A presença da infecção não necessariamente significará atividade da doença. É importante lembrar também que as manifestações clínicas observadas em um indivíduo (febre, dores, sinais de inflamação decorrentes da infecção, etc..) são fruto da agressão do parasita (bactéria, fungo, outro) e também das alterações produzidas pela resposta imune do hospedeiro. O tratamento antibiótico tem o poder de restringir a replicação e até destruir bactérias causadoras de infecção, mas o sucesso do tratamento dependerá muito de uma resposta imune (inata e adaptativa) capaz de resolver o quadro infeccioso. Antes da era antibiótica, apenas a defesa do organismo combatia as infecções. A partir da disponibilização dos antibióticos para uso clínico houve importante redução da morbidade e mortalidade por infecções de toda a ordem, pois estes medicamentos tem o poder de inibir ou até destruir bactérias que causam danos e até a morte em seres humanos.

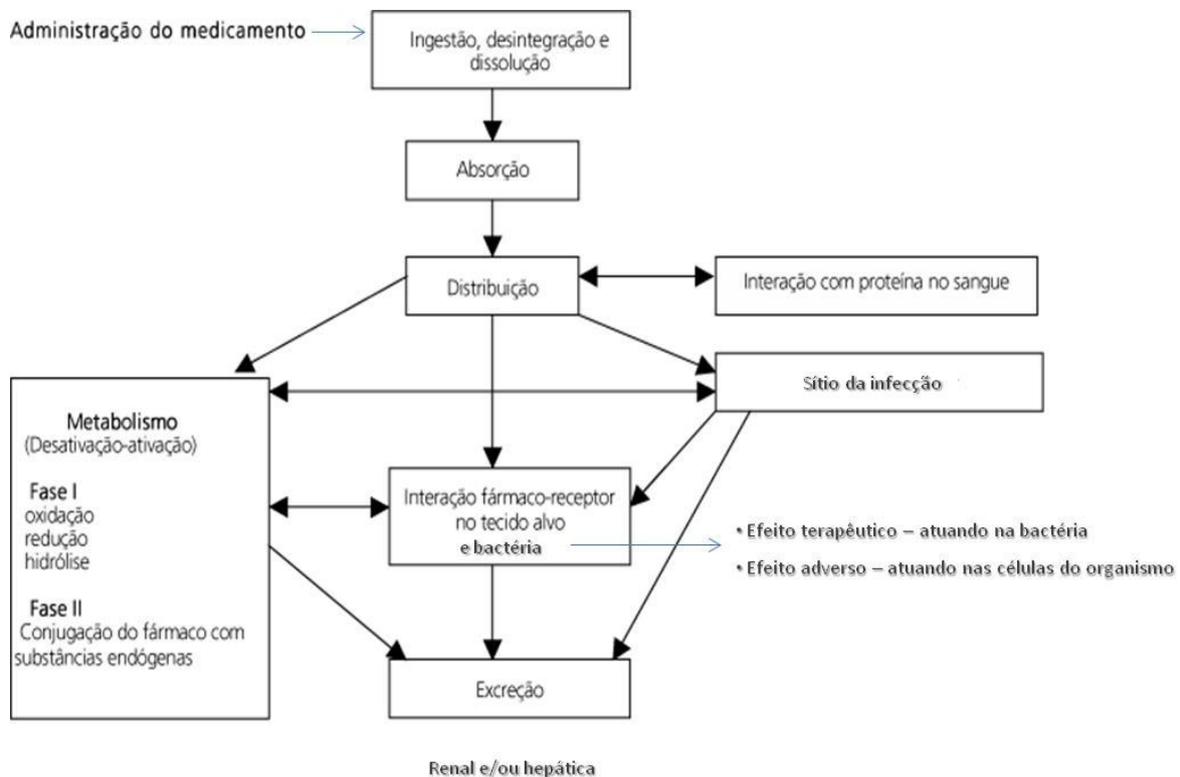
O objetivo deste texto é servir como recurso adicional de aprendizagem sobre:

- a. Princípios básicos para o uso racional de antimicrobianos/antibióticos (ATB)
- b. Farmacocinética e farmacodinâmica dos ATB
- c. Noções básicas de microbiologia
- d. Principais classes de antimicrobianos, com ênfase para as drogas que atuam em bactérias
  - i. Mecanismo de ação dos principais ATB
  - ii. Principais drogas em cada classe
  - iii. Principais síndromes onde os ATB são empregados na prática clínica
  - iv. Principais efeitos colaterais das drogas mais importantes de cada classe
- e. Cenários Clínicos para exemplificar o uso dos principais ATB (texto complementar).

## B - Conceitos básicos de farmacocinética e farmacodinâmica aplicados aos ATB:

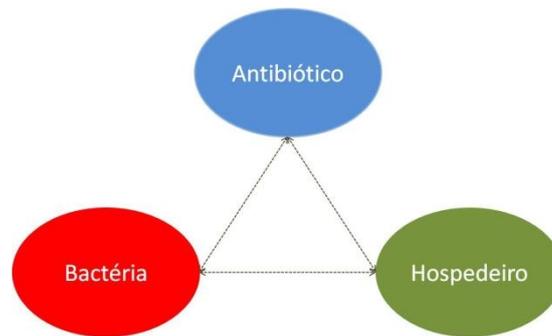
**Farmacodinâmica:** é tudo o que a droga faz no organismo, incluindo os mecanismos de ação das drogas, sua interação com proteínas, receptores, enzimas, e que resultam em uma alteração na função habitual da células ou microorganismo. O detalhamento das cascatas de eventos que resultam na ação terapêutica das drogas é bem menos conhecido que seus efeitos propriamente ditos. Com a expansão do conhecimento de bioquímica, fisiologia e biologia molecular, cada vez mais se sabe sobre o que e como as drogas fazem com o organismo. Os detalhes da farmacodinâmica dos antibióticos serão discutidos quando apresentarmos as classes de drogas e suas principais drogas.

**Farmacocinética:** é o que o organismo faz com as drogas. Para a maioria das drogas a magnitude do efeito farmacológico depende de sua concentração no local de ação. Os fatores que influenciam as taxas de disponibilização, distribuição e eliminação da droga em seu local de ação são fundamentais para o resultado final do tratamento. A maneira como a concentração de uma droga varia em fluidos e tecidos, de acordo com o tempo é a essência da farmacocinética. A figura 1 mostra esquematicamente fatores que influenciam na concentração da droga.



**Figura 1:** Esquema geral de biodisponibilidade de antibióticos.

Para as drogas cujos alvos são as células, seus receptores ou enzimas (inibidor da ECA, propranolol, analgésico, etc..) é mais fácil compreender estes dois conceitos, mas para as doenças infecciosas é importante reconhecer que os alvos das drogas utilizadas são bactérias, vírus, parasitas que invadiram o hospedeiro e estão causando doença em algum sítio específico ou sistemicamente. Assim, o conceito de farmacodinâmica se aplica aos microorganismos (o que a droga faz na bactéria, virus, etc..) e também nas células do hospedeiro, especialmente no que diz respeito a efeitos tóxicos (Figura 2).



**Figura 2:** Os antimicrobianos buscam alvos nos microorganismos e dependem das condições do hospedeiro (idade, sítio da infecção, estado imune, absorção intestinal, etc..) para produzir os resultados esperados e eventualmente os efeitos adversos descritos.

Os conceitos básicos de farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) dos antibióticos são tão importantes quanto o de qualquer outro tipo de droga para as doenças não infecciosas. Do ponto de vista prático, é importante conhecer as vias disponíveis para aplicação (oral, tópica, endovenosa e intramuscular) dos principais antibióticos, e conhecer sobre sua distribuição (SNC, feto, tecido adiposo, ossos, etc..), como é seu metabolismo hepático (via citocromo p-450), depuração/eliminação (biliar/hepática ou renal). Lembrar destes tópicos é importante na hora de prescrever um antibiótico. Por exemplo, diante de um diagnóstico de osteomielite, o médico deve buscar drogas que penetram bem tecido ósseo. Diante de uma meningite é fundamental escolher drogas que ultrapassam a barreira hemato-encefálica. Se o paciente tem alteração da função renal, devemos preferir drogas que não sejam tóxicas para o rim, e assim por diante.

Para antibióticos de eliminação renal, é importante conhecer/estimar a função renal do paciente. Por exemplo, para uma pessoa idosa, é fundamental calcular o *clearance* de creatinina antes de prescrever uma droga que possa precisar de correção da dose na presença de déficit da função renal. Se isto não for feito, corre-se o risco de prescrever excesso de droga e isso levar a toxicidade para o paciente. O mesmo vale para drogas de eliminação hepática/biliar e que são metabolizadas no fígado. Não é necessário conhecer tudo sobre distribuição e eliminação de antibióticos, mas é importante lembrar-se deste conceito e consultar tabelas que informam sobre a necessidade de ajuste ou não das doses dos antibióticos, a partir do cálculo da função renal e ou presença de disfunção hepática.

### **C - Uso racional de antimicrobianos.**

A prescrição de um antibiótico depende, basicamente, de um diagnóstico confirmado ou presumido de infecção que justifique o tratamento. Assim, a primeira pergunta a ser feita antes de prescrever o antimicrobiano é:

#### C1. O antibiótico é necessário?

Cerca da metade dos antibióticos prescritos nos EUA não é necessária. Estas drogas são prescritas para infecções virais ou para processos não-infecciosos (geralmente inflamatórios) que simulam infecção bacteriana. As vezes, faz-se uma cultura e isola-se uma bactéria que é parte da microbiota (flora normal) do indivíduo, e sem fazer uma boa correlação do resultado laboratorial com a clínica, pode-se iniciar um tratamento desnecessário. Exemplo: paciente com irritação de garganta, sem pontos purulentos, que teve cultura de um *swab* de orofaringe positiva para *Streptococcus*.

O clínico deve resistir à tentação de prescrever antibióticos sem ter uma razoável probabilidade de que o quadro clínico da paciente que ele atende seja uma infecção. O outro lado desta questão, diz respeito a pacientes muito graves com suspeita de doenças infecciosas. Por exemplo, na suspeita de

meningite meningocócica ou de sepsé é fundamental iniciar o antibiótico o mais rapidamente possível, pois isso tem impacto na melhora do prognóstico destes pacientes. Assim, é fundamental considerar o quadro clínico do paciente para tomar a decisão do início do tratamento empírico. Quadros potencialmente graves ou com sinais inequívocos de gravidade devem acelerar o início da terapia antimicrobiana, enquanto quadros de pacientes mais estáveis clinicamente e/ou em que exista dúvida sobre o diagnóstico infeccioso é melhor aguardar e investigar um pouco mais antes de iniciar o antimicrobiano.

A figura 3 mostra um esquema para facilitar a compreensão de como devemos proceder a investigação de quadros suspeitos de infecção, que chamaremos de síndrome infecciosa. Resumidamente, é fundamental definir o diagnóstico anatômico e sindrômico a partir da história, exame físico e testes laboratoriais complementares gerais (imagem, hemograma, proteína C reativa, enzimas hepáticas, citologia de fluidos, etc.). Elabora-se a hipótese diagnóstica e busca-se o diagnóstico definitivo (específico) através de culturas de fluidos, secreções, sangue, tecidos, pesquisa direta (GRAM, *Ziehl-Neelsen*, etc.), pesquisa de anticorpos através de testes sorológicos (leptospirose, brucelose, febre tifóide, etc.) ou pesquisa de antígenos (meningites bacterianas, legionelose, etc.), biópsias (cisto ou histopatológicos) e testes moleculares (tuberculose, vírus, etc.). Quando possível inicia-se o tratamento antimicrobiano tendo o diagnóstico etiológico firmado, mas muitas vezes será necessário iniciar o tratamento sem ter confirmação etiológica definida (ex: pneumonia da comunidade, meningites bacterianas, febre maculosa). Com frequência, quando o diagnóstico definitivo é fechado, a doença já foi curada, ou eventualmente o paciente não evoluiu bem e faleceu.

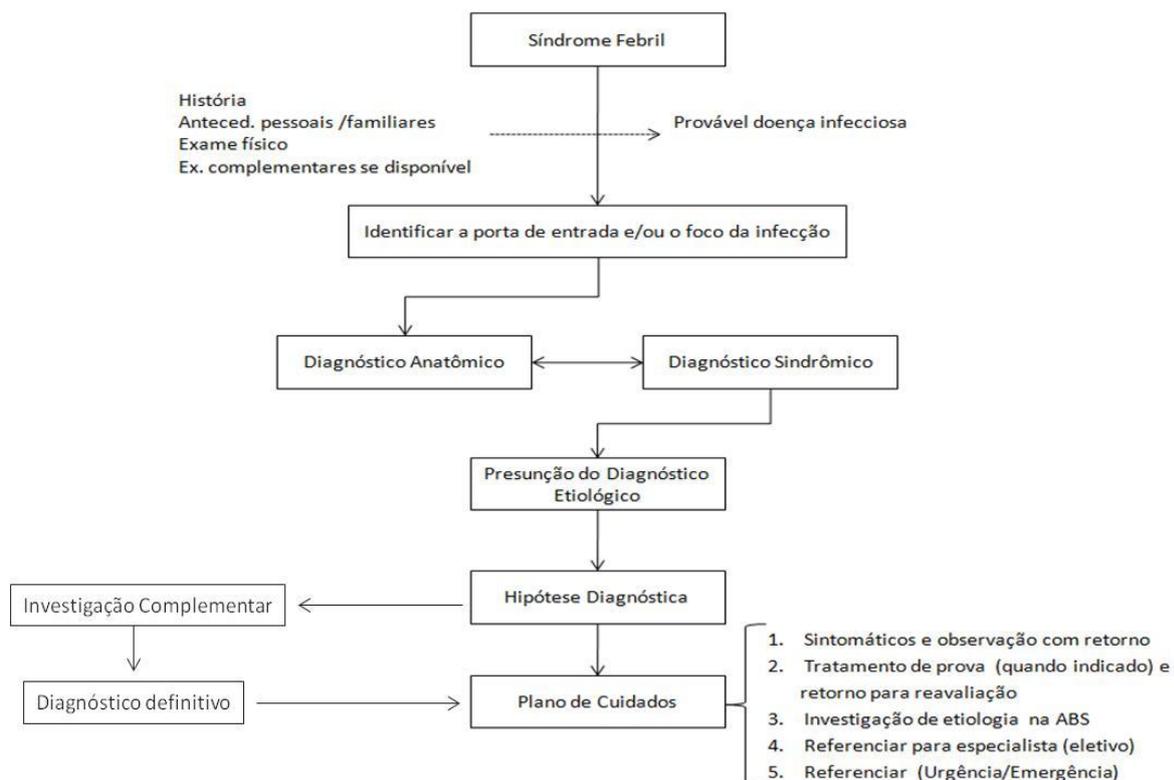


Figura 3: Sequência proposta de investigação de síndrome infecciosa, a partir do quadro clínico em uma sequência de diagnósticos Anatômico, Sindrômico e Etiológico (sempre que possível).

Sem um diagnóstico (mesmo que presuntivo) será impossível definir qual antibiótico iniciar.

## C2. Terapia Empírica ou direcionada?

A terapia empírica, geralmente é mais ampla que a direcionada. A escolha dependerá se temos o diagnóstico presumido ou definitivo. Como citado acima, o mais comum é o diagnóstico anatômico, sindrômico sem a confirmação etiológica (um diagnóstico presumido), pelo menos no início do tratamento.

**Por exemplo:** estamos atendendo uma mulher com febre, dor para urinar há 3 dias, e dor lombar há 1 dia. Ela está hipotensa e taquicárdica (sinais de sepse). Podemos fazer o diagnóstico anatômico (trato gênito-urinário com provável acometimento do rim – infecção alta) e sindrômico (pielonefrite aguda). Neste momento, não temos o diagnóstico etiológico, mas podemos presumí-lo – infecção por *E. coli*, que é a mais frequentede todas. Pela potencial gravidade, devemos internar a paciente e iniciar o tratamento com antibióticos que cubram os agentes etiológicos mais comuns: *E. coli*, outras bactérias gram negativas e *Staphilococcus saprophyticus*. Drogas possíveis: ciprofloxacina, cefuroxima.

Exames gerais como o hemograma e a urina rotina podem reforçar a nossa hipótese: bacteriúria, nitrito positivo, e leucocitúria na urina rotina, leucocitose ou leucopenia com desvio a esquerda no hemograma. Em 24 a 28 horas teremos o resultado da cultura de urina que deve ser coletada antes do início do antibiótico, junto com a urina rotina. Ai saberemos qual a bactéria e seu perfil de sensibilidade. Neste momento podemos até ajustar o antibiótico para uma droga que a bactéria seja sensível e de menor espectro (descalonamento antibiótico). Isso é feito para evitar pressão sobre a flora bacteriana desnecessariamente com antibióticos de largo espectro. Em uma suspeita de pneumonia grave da comunidade, muitas vezes o paciente vai receber duas drogas (cefalosporina e um macrolídeo – ceftriaxona + claritromicina). Se após dois dias, a hemocultura deste paciente que internou mostra presença de *Streptococcus pneumoniae*, sensível à penicilina, seria perfeitamente possível descalonar este tratamento para o uso de Penicilina cristalina, ou ampicilina EV (opção melhor e mais conservadora). Assim, usariamos um antibiótico de menor espectro e que é droga de escolha para este patógeno. Outra opção seria a suspensão da claritromicina e manutenção somente da ceftriaxona (menos conservadora).

Outra informação importante, para o tratamento empírico é o perfil de sensibilidade das bactérias mais comuns para aquela síndrome clínica. Há 10 anos atrás, nos casos de infecção urinária evitava-se o uso de drogas como o sulfametoxazol-trimetoprima (bactrim<sup>®</sup>). Isso porque as *E.coli* que causavam infecções urinárias já estavam resistentes a este antibiótico. Neste período uma droga muito usada para infecção urinária tem sido as quinolonas (norfloxacina, ciprofloxacina, etc.). O que temos observado atualmente é um aumento da resistência das *E. coli* às quinolonas e melhora do perfil de sensibilidade ao sulfametoxazol-trimetropima.

## C3. Necessidade de uma gente bactericina versus bacteriostático:

O ideal seria o uso de drogas bactericidas, mas existem muitos bons antibióticos que tem ação bacteriostática e são excelentes no tratamento de doenças infecciosas. A recomendação é de que se dê preferência para drogas bactericidas, especialmente, se a infecção for grave (meningites, encefalites, endocardite, etc.); ou se o paciente tiver comprometimento severo da imunidade (neutropenia febril).

Na terapia empírica é necessário considerar o local onde deve ter ocorrido a infecção (intra- ou extra hospitalar). Nas infecções hospitalares será necessário o uso de antibióticos de maior espectro de ação.

## C4. Fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos:

Como já citado anteriormente, a droga terá diferente disponibilidade dependendo da forma com que for administrada (oral, tópica, EV, IM). Por via oral a maioria das drogas atinge pico no soro após duas horas, mas pode sofrer interferência da alimentação, absorção, etc.. Drogas administradas por

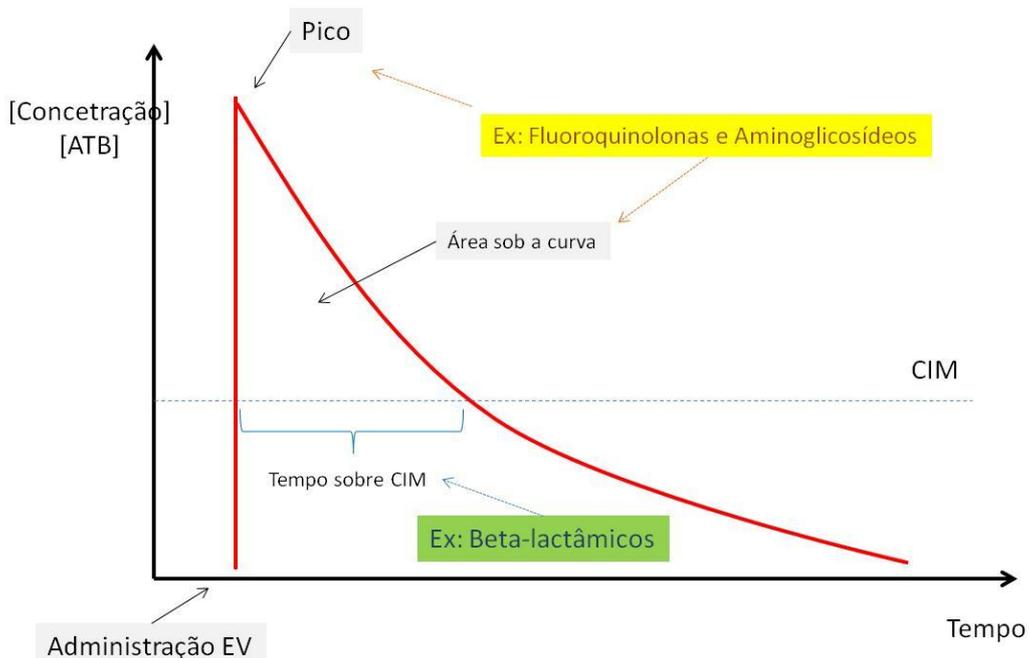
via endovenosa ou IM atingem pico sérico em 30 minutos, e são a via de administração preferida para casos graves de pacientes internados.

Drogas como sulfametoxazol/trimetoprima, fluoroquinolonas, rifampicina, metronidazol são muito bem absorvidas por via oral e recomenda-se seu uso por esta via, mesmo em pacientes graves. As outras drogas não, o melhor é usar a via parenteral nos casos graves. A concentração do antibiótico no tecido onde está o patógeno é fundamental para a cura da infecção. Assim, se temos uma osteomielite causada por estafilococos da comunidade podemos usar a droga de primeira escolha (Oxacilina - endovenosa), mas também podemos considerar nos casos crônicos a clindamicina, que tem excelente penetração no tecido articular e ósseo e que pode ser usada por via oral.

Alguns antibióticos, como as fluoroquinolonas (levofloxacina) e aminoglicosídeos (amicacina, estreptomina) destroem bactérias mais rapidamente quando tem altas concentrações séricas. Esta propriedade é chamada “destruição dependente de concentração”, e justificam a infusão deste antibiótico mais rapidamente (*bolus*), para que picos mais altos sejam alcançados. Outras drogas atuam melhor se o tempo que a droga fica acima da concentração inibitória mínima (CIM) da bactéria é maior, como por exemplo os beta lactâmicos. Outro parâmetro as vezes usado é a “área sob a curva” (Figura 4), que depende do pico da droga e o tempo que ela fica acima da concentração inibitória mínima.

**Concentração inibitória mínima:** é a menor concentração de antibióticos em que nenhum crescimento de bactéria é observado *in vitro*. Pode ser calculado a partir de testes de sensibilidade que já foram vistos no curso de microbiologia (diluição, disco-difusão, e-test).

Alguns antibióticos, continuam inibindo o crescimento da bactérias mesmo depois que já diminuíram sua concentração sérica, a esse fenômeno dá-se o nome de efeito pós antibiótico, e agentes que exibem esta propriedade podem ser administrados em intervalos maiores, as vezes até semanalmente. Exemplo: drogas do esquema da tuberculose (esquema intermitente).



**Figura 4:** Pico do antibiótico após administração EV. Após infusão rápida, a droga atinge um pico que tem maior poder de inibir bactérias (vale para aminoglicosídeo e fluoroquinolona). Se fizer infusão lenta é possível manter a concentração da droga mais tempo acima da concentração inibitória mínima (CIM ou MIC). Assim o efeito seria melhor contra bactérias tratadas com beta lactâmicos. (ex: Meropenem em infecção multirresistente). Outro parâmetro usado é a área sob a curva, calculado levando em conta o pico e o tempo do ATB acima da CIM.

**C5. Sítio da infecção:**

Já comentamos anteriormente que alguns sítios são mais difíceis para acessar e tratar infecções (SNC, ossos, etc.) e algumas doenças cursam com condições que limitam o acesso do antibiótico ao sítio desejado, por exemplo: vegetação na endocardite (dentro da vegetação), abscessos, corpo estranho, próteses, catéter, presença de necrose, etc.). Algumas drogas tem facilidade e outras dificuldade de acesso a alguns sítios. É importante atentar para esse fato: por exemplo, a ceftriaxona penetra bem no SNC é uma das principais drogas usadas para o tratamento de meningites bacterianas. Outra opção para alcançar níveis terapêuticos em sítios difíceis é aumentar o máximo a dose do antibiótico, especialmente em infecções graves.

Outro fator que pode limitar o efeito do antibiótico é a infecção intracelular. Somente antibióticos que penetram nas células fagocíticas poderão agir nas bactérias intracelulares (M. tuberculosis, legionela, etc.).

**C6. Custo:**

Deve-se optar por drogas ativas de menor custo, apesar de as vezes isso não ser possível para infecções graves por germes multirresistentes. Por isso é fundamental usar racionalmente antibióticos e evitar desenvolvimento de resistência.

**C7. Toxicidade:**

As vezes, além de ser tóxico para as bactérias os antibióticos podem ser tóxicos para o ser humano, levando a dano renal (aminoglicosídeos, polimixina, vancomicina, etc.), hepático (isoniazida, pirazinamida), ototoxicidade (aminoglicosídeos).

**C8. Fatores do hospedeiro a serem considerados também na escolha do antibiótico:**

História de alergia ou intolerância (história clínica bem feita), idade avançada (evitar drogas mais tóxicas), função renal e hepática prévia (checar antes de usar), gravidez (observar toxicidade da droga para o feto sempre antes de prescrevê-la), presença de imunodeficiência prévia (evitar uso de bacteriostáticos).

**C9. Associação de antimicrobianos:**

Incomum, mas as vezes é necessário. As razões para associação de drogas no tratamento de infecção podem ser: infecção muito grave que responde bem a associação de drogas (endocardite bacteriana subaguda); infecção polimicrobiana (infecções pós trauma abdominal e ruptura de alça intestinal); terapia empírica sem agente definido (já existem boas opções com droga única para esse fim); sinergismo (penicilina e amicacina na endocardite bacteriana), prevenir emergência de resistência (tratamento da TB e do HIV).

**D- Noções básicas de microbiologia par uso de antibióticos:**

A classificação das bactérias se baseia fundamentalmente nas características morfológicas e bioquímicas e moleculares das mesmas. Morfológicamente 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, as bactérias são classificadas como: cocos gram-positivos aeróbios; bacilos gram-positivos aeróbios; cocos gram-negativos aeróbios; bacilos gram-negativos aeróbios – Enterobactérias; bacilos gram-negativos aeróbios – Fermentadores; bacilos gram-negativos aeróbios – Não-fermentadores; coco-bacilos gram-negativos aeróbios e bactérias anaeróbias (divididas em cocos e bacilos).

Existem dois gêneros importantes de bactérias: *Staphylococcus* e *Streptococcus*. Os estafilococos são cocos esféricos organizados em cachos de uva irregulares. Todos os estafilococos produzem catalase, enquanto nenhum estreptococo produz esta enzima. 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 e que hemolisa sangue, ou seja é denominado “coagulase-positivo” (coagula plasma com citrato). As outras duas espécies são de estafilococos coagulase-negativos.

Os estreptococos são cocos esféricos normalmente organizados em cadeias ou pares. 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)  $\gamma$ -hemolíticos (que são estreptococos não-hemolíticos); (2)  $\alpha$ -hemolíticos; (3)  $\beta$ -hemolíticos.

Os principais representantes dos  $\alpha$ -hemolíticos são *S.pneumoniae* e o grupo viridans (*S.mitis*, *S.sanguis*, *S.mutans*).

Dentre os  $\beta$ -hemolíticos as bactérias são organizadas em grupos de A a U, conhecidos como Grupos de Lancefield.

- 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*.

Finalmente, há um outro grupo de bactérias, onde estão incluídos organismos que não se encaixam em nenhuma das classificações anteriores: micoplasmas, espiroquetas, clamídias, riquetsias (responsáveis por doenças como pneumonias atípicas, sífilis, tifo, febre maculosa, etc..).

### **D1- 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, nasorofaringe, 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.

**IMPORTANTE:** 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: 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*.
- TRATO RESPIRATÓRIO: um grande espectro de organismos colonizam a boca, o nariz, a nasofaringe, a orofaringe e tonsilas. Os estreptococos do grupo viridans são cerca da metade das bactérias existentes na boca, 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, 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*. Há outras bactérias que também podem ser isoladas nas tonsilas, cavidade oral e saliva: *Moraxella catarrhalis*, bactérias anaeróbicas e *Haemophilus influenzae*. Normalmente a laringe, traquéia, brônquios, bronquíolos, alvéolos e seios nasais são estéreis.
- TRATO GASTROINTESTINAL: a dieta e a higiene sanitária são as principais influências sobre a seleção da microbiota intestinal. 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. 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*.
- 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*, *Candida albicans*, entre outros.

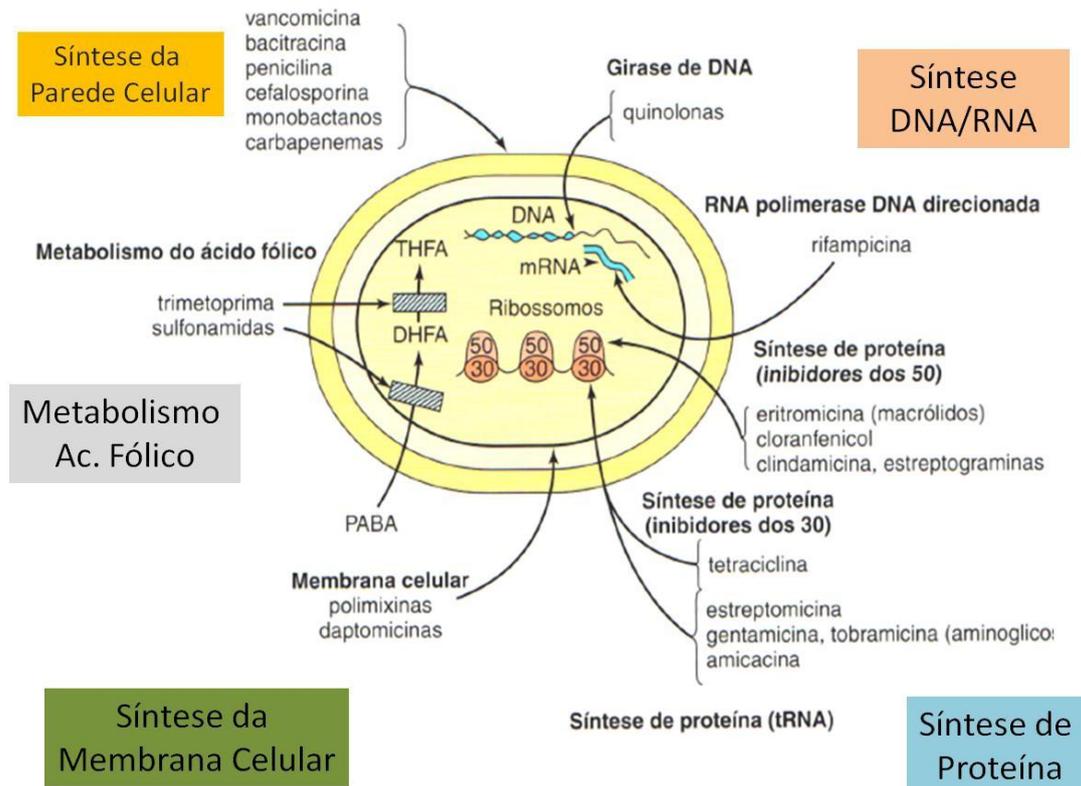
## E – Antimicrobianos ou antibióticos (ATB)

Existem várias classificações possíveis para os antibióticos. A mais utilizada e que usaremos neste texto é a que usa o mecanismo de ação da droga, e sua estrutura química.

Em relação ao mecanismo de ação temos drogas que (Figura 5):

- Inibem a síntese ou causam dano à parede celular peptidoglicana
  - Antibióticos beta lactâmicos
    - Penicilinas (várias infecções – vide adiante)
    - Cefalosporinas – (várias infecções – vide adiante)
    - Carbapenêmicos – (infecção hospitalar)
  - Vancomicina ( estafilococo resistente – hospitalar)
- Inibem a síntese ou causam dano à membrana citoplasmática
  - Polimixina (infecção multi R – KPC)
  - Anfotericina B e azólicos (para fungos)
- Alteram a síntese ou o metabolismo dos ácidos nucleicos
  - Quinolonas (ITU, pneumonias, pé diabético, etc..)
  - Rifampicina (TB, profilaxia de meningite meningocócica/Hemofilos)
- Alteram o metabolismo energético do microorganismo
  - Síntese de proteína
    - Aminoglicosídeo (endocardite, TB resistente, infecção Gram negativo)
    - Tetraciclina (doxiciclina – DST, Febre maculosa)
    - Macrolídeos (azit, claritro, eritromicina) – infecção vias aéreas Sup/Inf., DSTs
    - Clindamicina (anaeróbios, toxoplasmose, infecções ósseas, etc..)
  - Antagonistas de folato:
    - Sulfametoxazol/trimetoprima (pneumocistose, várias infecções)

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.



**Figura 5:** Mecanismo de ação dos antibióticos e exemplos de algumas drogas mais comuns.

## LISTA DO ANTIBIÓTICOS discutidos neste texto:

### BETA-LACTÂMICOS

#### PENICILINAS:

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

#### Penicilinas semi-sintéticas:

Oxacilina

#### Aminopenicilinas:

- Ampicilina e Amoxicilina

#### Carbapenêmicos:

- Imipenem, Meropenem e Ertapenem

#### Inibidores da beta-lactamase:

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

#### CEFALOSPORINAS:

- Primeira geração: Cefalexina (oral) Cefalotina (endovenosa)
- Segunda geração: Cefuroxime (oral e EV)
- Terceira geração: Ceftriaxone (EV)
- Terceira geração anti-Pseudomonas: Ceftazidime (EV)
- Quarta-geração: Cefepime (EV)

### AMINOGLICOSÍDEOS:

- Estreptomicina, Amicacina, Gentamicina

### MACROLÍDEOS:

- Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina

### LINCOSAMIDAS:

- Clindamicina

### QUINOLONAS:

- Primeira geração: Ácido Nalidíxico
- Segunda geração: Norfloxacin
- Terceira geração: Ciprofloxacina, Ofloxacina
- Quinolonas respiratórias-Fluoroquinolonas: Levofloxacina, Moxifloxacina, Gatifloxacina

### DERIVADOS DA SULFA:

- Sulfametoxazol, Sulfadiazina

### GLICOPEPTÍDEOS

- Vancomicina, Teicoplanina

### TETRACICLINAS

- Doxiciclina

### DERIVADOS IMIDAZÓLICOS

- Metronidazol

### POLIMIXINAS:

- Colistina e Polimixina B

## Principais classes de drogas antimicrobianas:

### E 1- 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 polissacarídeos de cadeia longa com alternância dos ácidos N-acetil glucosamina e N-acetil murâmico 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.

#### E 1.1 - 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. 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 crystalina**, 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 israelii*) 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.

- 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 crystalina.

- 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).

### E- 1.2. 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 líquórica. A penicilina V está indicada nas infecções de pequena ou média gravidade (semelhante à penicilina procaína) e profilaxia de febre reumática.

### E- 1.3. PENICILINAS SEMI-SINTÉTICAS: (OXACILINA)

A **Oxacilina** pertence à família das isoxazolilpenicilinas, derivado semi-sintético das penicilinas. A Oxacilina geralmente é usada na forma parenteral e tem eliminação renal. Em pacientes com meninges normais, a concentração líquórica 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.

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.

### E- 1.4. AMINOPENICILINAS: (AMPICILINA/AMOXICILINA)

- **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.

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.

- **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.

### E- 1.5. 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.

- 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.

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.

- 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.

- 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.

### E- 1.6. 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 **chromossômicas 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 chromossômicas 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.

- 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*.

- 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.

## E- 2. 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.

### E- 2.1. 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** e enterococos. 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%.

A **Cefalotina** foi a primeira cefalosporina disponível na prática médica, desde 1964. A apresentação da droga é parenteral. 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.

A **Cefazolina** foi introduzida em 1973, na apresentação parenteral, com meia-vida em torno de 110 minutos e por isso é muito utilizada na profilaxia da infecção da ferida cirúrgica.

### E- 2.2. 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), e melhora para cocos gram-negativos, hemófilos e enterobactérias.

A *Pseudomonas aeruginosa* não é sensível ao uso de cefalosporina de segunda geração.

- 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.

### E- 2.3. 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 líquóricas adequadas para o tratamento de meningites bacterianas

- 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 líquórica é boa permitindo efetiva ação para o tratamento de meningites.

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.

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.

### E- 2.4. 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.

### E- 2.5. 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.

### E- 3. 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: neomicina, gentamicina e tobramicina. As modificações laboratoriais determinaram o surgimento de aminoglicosídeos semi-sintéticos como a amicacina.

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 e 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. - INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

**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**.

**AMICACINA:** a **amicacina** é utilizada na prática médica desde 1976, e as indicações clínicas incluem **infecções graves por enterobactérias, bacilos gram-negativos** (sensíveis).

**GENTAMICINA:** a **gentamicina** é utilizada de 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.

#### E- 4. MACROLÍDEOS (Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina)

Os Macrolídeos atuam na inibição da síntese proteica, através da **ligação reversível com a subunidade 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 e 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*.

**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***.

As indicações clínicas principais influem **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.

**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 .

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*)**.

#### E- 5. LINCOSAMIDAS: (Clindamicina)

**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**. Tem excreção renal e penetração líquórica 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

**E-6. 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 líquórica 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.

#### **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 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.

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*.

#### **TERCEIRA GERAÇÃO: CIPROFLOXACINA e OFLOXACINA**

- 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.

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*.

#### **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 apresenta melhor espectro de ação para patógenos responsáveis por quadros respiratórios e excelente atividade contra *Mycobacterium tuberculosis*.

#### **QUINOLONAS RESPIRATÓRIAS: LEVOFLOXACINA, MOXIFLOXACINA, GATFLOXACINA.**

A **Levofloxacin** é um isômero levógiro da ofloxacin, 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.

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 levofloxacin 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.

#### **E- 7. 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 diidrofolico.

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 (sulfametoxazol-trimetoprima)** possui ação bactericida decorrente do efeito sinérgico das duas drogas. Ocorre a inibição sequencial das enzimas diidropteroato-sintetase e diidrofolato-redutase, diminuindo a síntese do precursor ácido tetraidrofolico.

Há disponibilidade da forma oral e parenteral (EV) e passagem através da barreira hemato-liquórica mesmo em meninges não-inflamadas.

O espectro de ação engloba cocos gram-positivos (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, isosporíase 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***.

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

#### **E- 8. 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.

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

As principais indicações clínicas envolvem infecções por agentes etiológicos como o *Staphylococcus aureus* metilino-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.

**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.

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**.

### E- 9. 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 Tetraciclinas 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 líquor, 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.

### E- 10. 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 perforada, aborto séptico, abscessos (hepático, cerebral, etc.) e colite pseudo-membranosa. O metronidazol também pode ser utilizado no tratamento combinado na úlcera por *Helicobacter pylori*.

### E- 11. 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.

Existem tabelas com a posologia habitual, risco durante a gestação e necessidade de ajuste das doses em virtude de insuficiência renal ou hepática. Elas devem ser consultadas sempre que se for prescrever um antibiótico para pacientes nestas condições.

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.