

Seminário sobre Antibióticoterapia em Síndromes Clínicas:

I. PENICILINAS

Penicilina G

É indicada para tratamento de infecções moderadas ou severas, causadas por agentes sensíveis, como os estreptococos **b** hemolíticos dos grupos A, B, C, D (particularmente *S. bovis*) e G, os estreptococos viridans, o pneumococo sensível à penicilina, o meningococo, o gonococo sensível à penicilina, o enterococo (*E. faecalis*, em associação com gentamicina), de infecções causadas por *Bacillus anthracis* (anthrax, em associação com doxiciclina ou estreptomina), por bactérias do gênero *Leptospira* (leptospirose), *Corynebacterium diphtheriae* (difteria), *Pasteurella multocida* (relacionada com mordedura animal infectada), *Streptobacillus moniliformis* e *Spirillum minus* (causadoras da febre da mordedura do rato), pelas espiroquetas *Treponema pallidum* (sífilis), *T. pertenue* (boubá), *Borrelia recurrentis* (febre recorrente) e *B. burgdorferi* (doença de Lyme), pelos anaeróbios *Actinomyces israelii* (e outras espécies do gênero, relacionadas com actinomicose), *Clostridium tetani* (tétano), *Clostridium perfringens* (e outras espécies, relacionadas com a gangrena gasosa) e outros, como os *Lactobacillus*, *Fusobacterium*, *Peptococcus* e *Peptostreptococcus*.

Penicilina G Cristalina A correspondência entre unidades internacionais (U) e miligramas (mg) é padronizada e depende do sal da penicilina G: 1.667 U/mg, para o sal sódico e 1.595 U/mg, para o potássico.

A **Penicilina G Procaína** A correspondência entre unidades internacionais e miligramas é de 1.000 U/mg.

A **Penicilina G Benzatina** A correspondência entre unidades internacionais e miligramas é de 1.334 U/mg.

Penicilina V

Possui o mesmo espectro que a penicilina G, com menor potência contra os Gram negativos (meningococo, gonococo e *H. influenzae*) e anaeróbios. É útil na transição para o tratamento ambulatorial de infecções tratadas inicialmente com a penicilina G cristalina, tais como a infecção de pele e subcutâneo e a actinomicose. Utilizada também, na profilaxia da infecção estreptocócica em pacientes com febre reumática, ou pneumocócica, em portadores de asplenia funcional ou anatômica.

Para o tratamento de infecções estreptocócicas (faringo-amigdalite, impetigo ou celulite) a dose recomendada é de 25 a 50 mg/kg/dia, a cada 6 ou 8 horas. No caso da faringo-amigdalite, o intervalo das doses pode ser de 12 horas e a duração, deve ser de dez dias.

Oxacilina

Sua potência de ação contra os estreptococos **b** hemolíticos é menor do que a da penicilina. Para o tratamento de infecções estafilocócicas comunitárias, como a pneumonia, osteomielite aguda ou celulite, a dose é de 100 a 200 mg/kg/dia (máximo de 12 g/dia), de 4/4 ou 6/6 horas, preferencialmente por via endovenosa. Nas infecções severas, como pneumonia extensa, sepse e endocardite, a gentamicina pode ser acrescentada ao esquema, durante os três ou cinco primeiros dias de tratamento.

Ampicilina

Empregada em infecções moderadas ou severas, causadas por bactérias sensíveis, como os estreptococos (mesmo espectro da penicilina), o meningococo, o *H. influenzae* e a *M. catarrhalis* (não produtores de **b** lactamases) e cepas sensíveis de *P. mirabilis*, *Shigella*, *Salmonella* e *E. coli*. Apesar da maior potência, em relação à penicilina, contra *Listeria monocytogenes* e enterococos (*E. faecalis*), a ampicilina quando empregada nestas infecções, deve ser sempre associada a um aminoglicosídeo (em geral, a gentamicina). Em geral, a ampicilina é associada a um aminoglicosídeo ou à cefotaxima, para infecções graves no período neonatal ou ao cloranfenicol, para o tratamento de meningite em crianças com idade entre três e 60 meses (a ampicilina não deve ser empregada isoladamente, pois 10% a 40% das cepas de *H. influenzae* B são produtoras de **b** lactamases).

Ampicilina/Sulbactam

Utilizada para tratamento empírico de infecções moderadas a severas, causadas por bactéria cuja resistência à ampicilina decorre da produção de **b** lactamases, tais como *S. aureus* sensível à oxacilina, gonococo, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Acinetobacter* e alguns anaeróbios (*Bacteroides* e *Prevotella*). Entretanto, o sulbactam não inibe as **b** lactamases cromossômicas, induzidas em bactérias do gênero *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter* e *Citrobacter*. Constitui indicação, as infecções hospitalares abdômino-pélvicas, respiratórias, urinárias, de pele e tecido subcutâneo ou generalizadas, com etiologia mista (agentes aeróbios associados a anaeróbios) e múltipla (mais de um agente envolvido). Devem ser prudentemente evitadas em pacientes com meningite. Esta combinação representa uma alternativa ao esquema oral, no tratamento empírico inicial de infecção de mordedura (humana ou animal).

Amoxicilina

Recomendada para infecções leves a moderadas, causadas por bactérias sensíveis (mesmo espectro da ampicilina), tais como otite média aguda, sinusite aguda, bronquite, pneumonia comunitária e faringo-amigdalite estreptocócica. É útil, também, na transição para tratamento ambulatorial de infecções tratadas inicialmente com a penicilina G cristalina ou ampicilina, tais como a pneumonia, a celulite e a actinomicose. Frente a suspeita (indicadores epidemiológicos) ou confirmação da etiologia por pneumococo resistente à penicilina, a dose deve ser aumentada para 80 a 90 mg/kg/dia, em duas a três tomadas. Para a profilaxia de infecção pneumocócica em pacientes asplênicos, anatômicos ou funcionais, a dose é de 20 mg/kg/dia, uma vez ao dia. Em face da pressão seletiva exercida pela penicilina sobre as bactérias sensíveis, esta medida tem sido recentemente questionada.

Amoxicilina/Clavulanato

Empregada em infecções leves a moderadas, causadas por bactérias cuja resistência à amoxicilina decorre da produção de **b** lactamases, tais como *H. influenzae* (cerca de 40% das cepas), *M. catarrhalis* (mais de 75% das cepas), *S. aureus* sensível à oxacilina, gonococo ou cepas de *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* e por anaeróbios (*Bacteroides*, *Prevotella*). São, em geral, infecções localizadas no trato respiratório (otite média, sinusite, celulite retro-orbitária), gênito-urinário (infecção gonocócica, infecção urinária) ou em pele e subcutâneo (celulite hematogênica em face ou extremidades, sem porta de entrada na pele; mordedura humana ou de animais, infectada). Está disponível no mercado, uma combinação de amoxicilina/sulbactam, cujas indicações e posologia são superponíveis às da amoxicilina/clavulanato. A dose recomendada para a formulação 4:1 é de 20 a 45 mg/kg/dia (máximo de 1,5 g/dia), por via oral, em duas a três tomadas, e para a formulação 7:1, de 45 mg/kg/dia, em duas doses.

Carbenicilina, Ticarcilina

Utilizadas no tratamento de otite média crônica supurada, de otite externa maligna e de infecções severas, de aquisição intra-hospitalar, nas quais há a suspeita ou confirmação da participação da *P. aeruginosa*. A **ticarcilina** é mais ativa, in vitro, contra *P. aeruginosa*, mas com ambas, a associação com aminoglicosídeo é justificada pela obtenção de efeito sinérgico e pela prevenção do desenvolvimento de resistência. Apenas em infecções urinárias localizadas, causadas por cepas de *P. aeruginosa* sensíveis às carboxipenicilinas, a associação é dispensável, considerando a elevada concentração da forma ativa da droga, alcançada na urina. Para o tratamento das infecções abdômino-pélvicas, respiratórias, de pele e tecido subcutâneo, urinárias, otológicas ou generalizadas, a dose, sempre por via endovenosa, é de 200 mg a 600 mg/kg/dia, a cada quatro ou seis horas, para a **carbenicilina**, e de 100 a 300 mg/kg/dia (máximo de 24 g/dia), a cada seis horas, para a **ticarcilina**.

Ticarcilina/Clavulanato

Recomendada para o tratamento de otite média crônica supurada, de otite externa maligna e de infecções moderadas ou graves, causadas por *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* sensível à oxacilina, gonococo ou cepas de *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, anaeróbios (*Bacteroides*, *Prevotella*) cujo mecanismo de resistência à ticarcilina consiste na produção de **b** lactamases.

Entretanto, o clavulanato não inibe as **b** lactamases cromossômicas induzidas em bactérias do gênero *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter* e *Citrobacter*. As infecções hospitalares abdômino-pélvicas, respiratórias, de pele e tecido subcutâneo, urinárias, otológicas ou generalizadas (uma vez afastada a meningite), constituem as principais indicações. A posologia é de 100 a 300 mg/kg/dia (máximo de 24 g/dia, da ticarcilina), por via venosa, a cada seis horas.

II. CEFALOSPORINAS

1. Primeira Geração

Apresentam boa atividade contra cocos Gram positivos (*S. aureus* sensível à oxacilina, *S. pyogenes*, pneumococo sensível à penicilina e estreptococos viridans; porém são inativas contra enterococos e outros estreptococos do grupo D), inclusive a maioria dos anaeróbios que habitam a cavidade oral, e possuem atividade restrita sobre as bactérias Gram negativas, contra as quais devem ser utilizadas com cautela. Apesar de ativas contra o meningococo, estas drogas não devem ser empregadas em meningites, pois não penetram adequadamente no líquido.

1.1 Para uso oral

Indicadas, como segunda escolha, em faringo-amigdalite estreptocócica (a penicilina é primeira escolha), em infecção de pele e subcutâneo, como a celulite com porta de entrada na pele (cujos agentes mais comuns são o *S. pyogenes* e o *S. aureus*) e em infecção urinária não complicada (causadas por *E. coli* ou *Proteus indol* negativo). Úteis para esquema seqüencial em pacientes submetidos ao tratamento inicial parenteral com uma cefalosporina de primeira geração ou com a penicilina associada à oxacilina.

1.2 Para uso parenteral

Indicadas, como segunda escolha, em pacientes com infecções moderadas ou severas, nas quais a etiologia por estreptococos, pneumococos (sensíveis à penicilina) ou *S. aureus* (sensível à oxacilina) devem ser consideradas, tais como a celulite com porta de entrada na pele e a pneumonia em crianças com mais de cinco anos de idade e/ou adequadamente imunizados contra infecção pelo *H. influenzae* B. Nestas situações, a penicilina ou a ampicilina, associada ou não à oxacilina, constitui a primeira escolha.

A **cefazolina** tem sido empregada para profilaxia de infecção pós-operatória, em algumas cirurgias gástricas, biliares, torácicas, vasculares, ortopédicas e neurocirurgias. A dose de 25 mg/kg é aplicada 30 minutos antes do início do procedimento e repetida, ainda no Centro Cirúrgico, caso a cirurgia ultrapasse quatro horas de duração. Esta mesma dose poderá ser aplicada por mais uma ou duas vezes, a cada oito horas, no período pós-operatório.

2. Segunda geração

Mantiveram a atividade contra os cocos Gram positivos e a aumentaram, contra as bactérias Gram negativas, incluindo *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, algumas enterobactérias (*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*) e *P. multocida*.

2.1. Para uso oral

São drogas de segunda escolha para infecções respiratórias, nas quais a penicilina, ampicilina ou amoxicilina constituem a primeira opção, tais como a faringo-amigdalite estreptocócica, a otite média aguda, a sinusite aguda e a pneumonia comunitária. Nesta, podem ser empregadas no tratamento ambulatorial de formas leves ou, em esquema seqüencial, após período inicial por via parenteral. Em esquema seqüencial, podem ser úteis também, no tratamento de celulite hematogênica (sem porta de entrada na pele), em crianças com menos de cinco anos de idade, como alternativa ao emprego de amoxicilina/clavulanato. Para o tratamento da faringo-amigdalite, a **cefuroxima** pode ser utilizada pelo período de apenas quatro dias. As cefalosporinas orais com maior atividade in vitro contra cepas de pneumococo resistente à penicilina são a **cefuroxima axetil**, o **cefprozil** e a **cefpodoxima** (de terceira geração). Para os casos refratários de otite média, diante da suspeita da participação do pneumococo penicilino-resistente, tais cefalosporinas podem ser empregadas, como alternativa ao uso da amoxicilina em dose aumentada, de 80 a 90 mg/kg/dia. A posologia é de 20 a 40 mg/kg/dia, de 8/8 horas, para o **cefactor** (máximo de 1,5 g/dia); de 15 a 30 mg/kg/dia (máximo de 1 g/dia), de 12/12 horas, para o **cefprozil** e 20 a 30 mg/kg/dia (máximo de 2 g/dia), de 12/12 horas, para a **cefuroxima**.

2.2. Para uso parenteral

A **cefuroxima** é eficaz contra *H. influenzae* (incluindo cepas resistentes à ampicilina), meningococo, pneumococo (mesmo com resistência intermediária à penicilina) e *S. aureus* (sensível à oxacilina) e pode ser empregada como esquema alternativo no tratamento empírico de crianças com idade até cinco anos, com pneumonia comunitária (os esquemas tradicionais são a associação da penicilina ou ampicilina, com a oxacilina ou cloranfenicol), com epigloteite ou com celulite hematogênica (sem porta de entrada na pele). Devido ao retardo na esterilização do líquido, esta droga não deve ser utilizada em meningites, mesmo quando causadas por agentes sensíveis

A **cefotitina**, tecnicamente uma cefamicina, tem sido empregada em associações diversas, no tratamento empírico de infecções supurativas em cavidade abdominal e pélvica, e na profilaxia em cirurgias colo-retais. Em decorrência de sua atividade sobre anaeróbios, em especial *Bacteroides fragilis* e outros representantes da flora intestinal, a cefotitina foi muito utilizada nas infecções com etiologia mista e múltipla, como alternativa ao metronidazol ou à clindamicina. Entretanto, pela moderada potência bactericida sobre as bactérias sensíveis e por ser um potente indutor de β lactamases mediadas por cromossomos, seu uso tem sido restrito. Pela sua ação sobre o gonococo (inclusive cepas resistentes à penicilina), pode ser empregada como alternativa à ceftriaxona, no tratamento da uretrite gonocócica não complicada.

3. Terceira geração

Em relação às antecessoras são menos ativas contra algumas bactérias Gram positivas (do gênero *Streptococcus* e *Staphylococcus*) e bem mais eficazes contra enterobactérias, incluindo as resistentes às cefalosporinas de primeira e segunda

geração, por produção de **b** lactamases. Algumas destas cefalosporinas apresentam atividade sobre *P. aeruginosa* (ceftazidima, cefperazona), com prejuízo na ação sobre estreptococos e estafilococos. Possuem excelente ação contra *H. influenzae* e *M. catarrhalis* (inclusive cepas produtoras de **b** lactamase), meningococo, gonococo (incluindo cepas produtoras de **b** lactamase) e pneumococo (cepas com resistência plena à penicilina são, em geral, sensíveis à ceftriaxona e cefotaxima). Não atuam contra enterococo, *S. aureus* oxacilino-resistente, *S. epidermidis*, *Listeria*, *Acinetobacter* e *Bacteroides fragilis*.

3.1. Para uso oral

Constituem alternativa para o tratamento de infecções respiratórias, nas quais a penicilina, ampicilina ou amoxicilina representam primeira opção, tais como a faringo-amigdalite, a otite média aguda, a sinusite aguda e a pneumonia comunitária. Nesta, podem ser empregadas no tratamento ambulatorial de formas leves ou, em esquema seqüencial, após período inicial por via parenteral. Em esquema seqüencial, podem ser úteis também, no tratamento de celulite hematogênica (sem porta de entrada na pele), em crianças com menos de cinco anos de idade, como alternativa à amoxicilina/clavulanato. As cefalosporinas orais com maior atividade *in vitro* contra o pneumococo resistente à penicilina são a cefuroxima axetil, o cefprozil (ambas de segunda geração) e a **cefpodoxima**. Para os casos refratários de otite média, tais cefalosporinas podem ser empregadas, como alternativa ao uso da amoxicilina em dose aumentada (80 a 90 mg/kg/dia). Representam também, alternativas eficazes aos aminoglicosídeos e ao cotrimoxazol, no tratamento de infecção urinária não complicada.

A **cefixima** possui baixa potência contra *S. aureus* e pneumococos (particularmente as cepas resistentes à penicilina), mas mantém elevada atividade contra *S. pyogenes*, *H. influenzae* (mesmo os produtores de **b** lactamase), *M. catarrhalis*, enterobactérias (incluindo cepas resistentes às cefalosporinas de segunda geração) e gonococos (mesmo as cepas penicilino-resistentes). Apresenta a vantagem da utilização uma vez ao dia e pode ser empregada, com reservas, em infecções respiratórias. Para faringo-amigdalite estreptocócica, a duração do tratamento pode ser de cinco dias. A posologia é de 8 mg/kg/dia (máximo de 400 mg/dia) a cada 12 a 24 horas.

A **cefpodoxima**, especialmente ativa contra *S. pyogenes*, *S. aureus*, pneumococo (incluindo cepas com resistência moderada à penicilina), *H. influenzae* e *M. catarrhalis* (produtores de **b** lactamase), tem sido utilizada, como alternativa no tratamento de faringo-amigdalite estreptocócica, otite média aguda, sinusite aguda e pneumonia comunitária. A posologia é de 10 mg/kg/dia (máximo de 800 mg/dia) a cada 12 horas.

Ambas, a **cefixima** e a **cefpodoxima**, são tão eficazes quanto à ceftriaxona no tratamento de uretrite gonocócica não complicadas. A posologia, em dose única, é de 400 mg para a cefixima e de 800 mg, para a cefpodoxima.

A **cefetamet** exibe boa ação sobre *S. pyogenes*; contudo, sua baixa atividade contra o pneumococo e o *S. aureus*, limitam sua utilidade em Pediatria. A posologia é de 10 mg/kg/dia (máximo de 1 g/dia) a cada 12 horas.

3.2. Para uso parenteral

Indicadas para infecções moderadas a severas, causadas por bactérias sensíveis. São particularmente úteis no tratamento empírico de meningite hematogênica no período neonatal (**cefotaxima** associada ou não à gentamicina, como alternativa ao esquema com ampicilina e gentamicina), de meningite em crianças até os cinco anos de idade (**ceftriaxona** ou a associação da ampicilina com cloranfenicol), de neutropenia febril em crianças submetidas à quimioterapia anti-neoplásica (**ceftriaxona** ou **ceftazidima**, associada a um aminoglicosídeo), de infecções intra-hospitalares severas, nas quais há suspeita ou confirmação da presença de enterobactérias do gênero *Klebsiella*, *Serratia*,

Enterobacter, Proteus, Morganella ou Providentia (associação de **ceftriaxona** ou **cefotaxima** com um aminoglicosídeo), ou de P. aeruginosa (substituição da ceftriaxona ou da cefotaxima, pela **ceftazidima**). A **ceftriaxona** deve ser evitada em recém nascidos prematuros com hiperbilirrubinemia, devido ao risco potencial do desenvolvimento de kernicterus, pela competição com a bilirrubina, na ligação com albumina plasmática).

Assim, doenças como meningite, sepse, pneumonia, celulite, ósteo-artrite, infecção urinária ou infecções intra-abdominais, representam as principais indicações destas cefalosporinas. A vancomicina deve ser acrescentada à **cefotaxima** ou **ceftriaxona**, no tratamento da meningite causada por pneumococo resistente à penicilina, caso a sensibilidade da cepa à cefalosporina seja também diminuída.

A **ceftriaxona** é a droga de escolha para tratamento parenteral da doença gonocócica, devido à alta prevalência de cepas penicilino-resistentes (até 70% em países da Ásia e 40%, nos EUA). A uretrite, proctite, vulvovaginite ou a faringite podem ser tratadas com dose única de 25 a 50 mg/kg (máximo de 125 mg), por via parenteral. Pacientes com as formas invasivas ou complicadas da doença devem receber a dose de 50 mg/kg (máximo de 2 g/dia), por sete (bacteremia, artrite-dermatite), dez a 14 (meningite) ou 28 dias (endocardite). Na oftalmia neonatal, a **ceftriaxona** é substituída pela **cefotaxima**, na dose de 50 mg/kg/dia, de 12/12 horas, por sete dias. Na profilaxia da doença meningocócica, a ceftriaxona pode ser aplicada em dose única de 125 mg (para crianças com menos de 12 anos) ou 250 mg, por via intramuscular. A **ceftriaxona** tem sido recomendada na otite média refratária, em crianças que não toleram medicação oral. A dose única de 50 mg/kg (máximo de 500 mg) pode ser repetida a cada 24 horas, por até três dias.

Dentre estas cefalosporinas de terceira geração, a **cefoperazona** é a única que não penetra bem no líquor e portanto deve ser evitada em crianças com meningite; contudo, por ser metabolizada no fígado e excretada por via biliar, não necessita de ajuste de doses em pacientes com falência renal. A posologia é de 100 a 150 mg/kg/dia (máximo de 4 g/dia), a cada oito horas.

4. Quarta geração

São disponíveis apenas para uso parenteral e possuem maior espectro e potência de ação e maior estabilidade frente às **b** lactamases, quando comparadas com as de terceira geração. São particularmente ativas contra enterobactérias, P. aeruginosa, H. influenzae, meningococo, gonococo, estreptococos, pneumococos (incluindo cepas com resistência moderada à penicilina) e S. aureus sensível à oxacilina. Não atuam sobre S. aureus resistente à oxacilina, enterococos, L. monocytogenes e B. fragilis. Contra o pneumococo resistente à penicilina, é aconselhável associar vancomicina à cefalosporina, particularmente em pacientes com meningite. Têm sido reservadas para infecções intra-hospitalares severas e/ou refratárias aos esquemas tradicionais, nas quais há a suspeita ou a confirmação da presença de enterobactérias do gênero Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Proteus, Morganella ou Providentia ou de P. aeruginosa. Doenças como meningite, sepse, pneumonia, celulite, ósteo-artrite, infecção urinária ou infecções intra-abdominais representam as principais indicações. Os ensaios clínicos e a experiência acumulada têm demonstrado eficácia comparável aos esquemas tradicionais. A posologia é de 100 a 150 mg/kg/dia (máximo de 6 g/dia) para a **cefepima** e de 50 mg/kg/dia (máximo de 4 g/dia), para a **cefpiroma**; ambas a cada oito ou 12 horas, por via intramuscular ou endovenosa.

As associações de um **b** lactâmico com inibidor de **b** lactamases (por exemplo ampicilina/sulbactam, ticarcilina/clavulanato) podem substituir a cefalosporina nestes esquemas iniciais; contudo, por apresentarem um espectro de ação mais estreito, o uso empírico deve ser respaldado pelos levantamentos locais atualizados de sensibilidade antimicrobiana. Devem ser evitados em pacientes com meningite

documentada, considerando a limitada penetração líquórica dos inibidores de **b** lactamases, mesmo em situações em que há quebra de barreira hemato-encefálica.

III. CARBAPENEMAS

O **imipenem** e **meropenem** são os antimicrobianos de maior espectro na prática médica, ativos inclusive sobre bactérias tornadas resistentes às cefalosporinas de terceira e quarta geração e às associações de um **b** lactâmico com inibidor de **b** lactamases. São potentes contra as bactérias sensíveis e apresentam excelente penetração nos líquidos e compartimentos do organismo; porém, o uso indiscriminado deve ser evitado e reservados para situações especiais.

Apesar do mesmo espectro, existem algumas diferenças de potência de ação entre as duas carbapenemas: o **imipenem** é mais ativo sobre os cocos Gram positivos tais como *S. aureus* oxacilino-sensíveis, *S. epidermidis*, pneumococo (incluindo cepas resistentes à penicilina) e *E. faecalis*, e *Pseudomonas putida*, enquanto o **meropenem** tem maior ação contra *H. influenzae* e *M. catarrhalis* (incluindo cepas produtoras de **b** lactamases), gonococo (mesmo cepas penicilino-resistentes), meningococo, enterobactérias, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* e *Clostridium*. São igualmente ativas contra *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas fluorescens*, *L. monocytogenes* e anaeróbios, como *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Bacteroides* e *Prevotella*. Não atuam em *S. aureus* resistentes à oxacilina, *E. faecium*, cepas de *Xanthomonas maltophilia*, *Bacillus* sp. e *Bacteroides* sp. (produtoras de metalo-**b** lactamases, classe B), bacilos Gram negativos produtores de **b** lactamases da classe C, com capacidade de destruir cefalosporinas de terceira e quarta geração e de resistir aos inibidores de **b** lactamases (cepas de *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa*), enterobactérias produtoras de lactamases de espectro expandido, plasmidiais e transferíveis, que destroem cefalosporinas de terceira e quarta geração, mas permanecem sensíveis aos inibidores de **b** lactamases (cepas de *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*), e não atuam também em mutantes de *P. aeruginosa* e *Enterobacter* sp. com alteração na permeabilidade da membrana externa, selecionados muitas vezes durante o tratamento. Taxas de resistência da *P. aeruginosa* e do *Acinetobacter* sp. têm sido relatadas em taxas cada vez maiores, em grandes hospitais brasileiros.

As principais indicações clínicas são as infecções hospitalares severas, em geral refratárias, causadas por bactérias multi-resistentes. Doenças como a sepse, meningite, pneumonia (particularmente em crianças com fibrose cística), infecção urinária, neutropenia febril, as infecções cirúrgicas intra-abdominais ou pélvicas e as infecções de pele e tecido subcutâneo, têm sido tratadas com uma carbapenema, tanto em esquema monoterápico, quanto em associação com aminoglicosídeo (em geral, amicacina) ou vancomicina. O imipenem, pelo potencial epileptogênico, deve ser evitado no tratamento de meningite bacteriana.

A posologia é de 40 a 60 mg/kg/dia (máximo de 4 g/dia), por via endovenosa ou intramuscular, de 6/6 horas, para o **imipenem**, e 60 a 120 mg/kg/dia (máximo de 6 g/dia), endovenoso, de 8/8 horas, para o **meropenem**.

IV. MONOBACTÂMICO

O **aztreonam** é ativo exclusivamente contra bactérias aeróbias Gram negativas, incluindo *H. influenzae*, meningococo, gonococo (incluindo cepas penicilino-resistentes), *Pasteurella multocida*, cepas de *P. aeruginosa* (potência inferior à da ceftazidima e imipenem) e de enterobactérias, como *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *Providentia*, *Serratia*, *Morganella*, *Salmonella* e *Shigella*. Diante de espectro tão estreito, o aztreonam é considerado uma alternativa (com menor nefro e ototoxicidade) aos aminoglicosídeos, no tratamento de infecções intra-hospitalares severas. Deve ser

sempre associado a outro antimicrobiano, para a cobertura de bactérias Gram positivas e/ou anaeróbias. Contra *P. aeruginosa*, a associação do aztreonam com um aminoglicosídeo é sinérgica.

As principais indicações clínicas, sempre em esquemas alternativos, têm sido a sepse, pneumonia (inclusive em pacientes com fibrose cística), infecção urinária, infecções intra-abdominais cirúrgicas, infecções de partes moles, neutropenia febril, ósteo-artrite e meningite por bactéria Gram negativa sensível (a penetração nos diversos líquidos e compartimentos é satisfatória). Pode ser empregado em pacientes alérgicos aos lactâmicos, já que entre eles não há reações cruzadas. A posologia habitual é de 30 mg/kg/dia, por via intramuscular ou endovenosa, a cada oito ou 12 horas; para as formas graves ou causadas por *P. aeruginosa*, a dose deve ser aumentada para 50 mg/kg/dia (máximo de 8 g/dia), aplicada a cada seis horas.

V. AMINOGLICOSÍDEOS

São indicados principalmente para infecções de moderada a severa intensidade, causadas por bacilos Gram negativos (enterobactérias, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) e enterococos. Não atuam sobre a maioria das bactérias Gram positivas, cocos Gram negativos (meningococo e gonococo), *H. influenzae* e anaeróbios.

A **estreptomicina** é reservada para o tratamento da tuberculose, como droga de segunda linha e em infecções sistêmicas, causadas por enterococo altamente resistente à gentamicina (em associação com ampicilina ou penicilina G). A posologia é de 20 a 40 mg/kg/dia (máximo de 1 g/dia), por via intramuscular, a cada 12 horas.

Há evidências do sinergismo de ação da **gentamicina** com oxacilina contra *S. aureus*, com cefalosporinas contra *Klebsiella*, com penicilina ou vancomicina contra enterococos e, da gentamicina (ou outros aminoglicosídeos) com lactâmico de ação anti-pseudomonas, contra *P. aeruginosa*. É o aminoglicosídeo de escolha para infecções causadas por enterococos (em associação com penicilina, ampicilina ou vancomicina) ou por *S. aureus* (em associação com oxacilina para as cepas sensíveis e com vancomicina, para as oxacilino-resistentes). Indicada para tratamento de infecção urinária (em monoterapia), de endocardite infecciosa causada por enterococo sensível à gentamicina (em associação com ampicilina ou penicilina G ou vancomicina) ou por estreptococo viridante (em associação com penicilina G) e, de infecções severas causadas por *P. aeruginosa* (em associação com um lactâmico de ação anti-pseudomonas). Indicada também para a profilaxia de endocardite, conforme exposto no item "Ampicilina", na página 3. A posologia habitual é de 3 a 7,5 mg/kg/dia, intramuscular ou endovenosa, a cada oito horas.

A **tobramicina** é o aminoglicosídeo de maior potência, in vitro, contra cepas sensíveis de *P. aeruginosa*, e pode ser o de escolha para o tratamento de infecções por tais cepas, em associação com um antibiótico lactâmico de ação anti-pseudomonas. Pode ser também empregada, por via inalatória (80 mg em 3 ml de solução salina, três vezes ao dia), com a finalidade de diminuir a densidade de colonização por *P. aeruginosa*, em pacientes com fibrose cística. Apresenta o mesmo espectro de ação da gentamicina e, em geral, possui as mesmas indicações clínicas. A posologia é de 3 a 7,5 mg/kg/dia, por via intramuscular ou endovenosa, a cada oito horas. A **netilmicina**, aparentemente o aminoglicosídeo de menor ototoxicidade, e a **sisomicina**, possuem espectro de ação semelhante ao da gentamicina e tobramicina.

A principal indicação clínica da **amicacina** consiste no tratamento de infecções moderadas ou severas, provocadas por bacilos Gram negativos resistentes aos demais aminoglicosídeos, tais como *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Providentia*, *Morganella*, *Acinetobacter* e *P. aeruginosa*. Estas infecções são, em geral, hospitalares, nas quais há uma maior chance das bactérias serem resistentes aos demais aminoglicosídeos. A posologia habitual é de 15 a 22,5 mg/kg/dia (máximo de 1,5 g/dia), por via intramuscular ou endovenosa, de 8/8 horas. Para nebulização, em pacientes com fibrose cística, a dose é de 250 mg, em 2 a 3 ml de solução salina, aplicada duas vezes ao dia.

Os aminoglicosídeos têm sido tradicionalmente administrados em esquemas com múltiplas (duas a três) doses diárias. Estudos in vitro e in vivo em animais, têm demonstrado a mesma eficácia e menor toxicidade, com o emprego da dose total diária, em uma única aplicação. Ensaios clínicos com adultos, utilizando **gentamicina**, **netilmicina** e **amicacina**, e com crianças (inclusive no período neonatal), empregando **gentamicina**, **tobramicina** e **amicacina**, têm confirmado estes resultados. Entretanto, esta estratégia não é recomendada para pacientes com endocardite bacteriana e para aqueles neutropênicos, com infecções invasivas por *P. aeruginosa*.

VI. MACROLÍDEOS

A **eritromicina** é o antibiótico de escolha para pacientes alérgicos à penicilina, com infecções causadas por cocos Gram positivos, tais como *S. pyogenes* e outros estreptococos hemolíticos (do grupo B, C e G), pneumococo (cepas resistentes à penicilina são, em geral, resistentes aos macrolídeos) e *S. aureus* (cepas resistentes à oxacilina são, geralmente, resistentes aos macrolídeos). É amplamente utilizada em crianças com infecções adquiridas na comunidade, de intensidade leve a moderada, localizadas no trato respiratório (faringo-amigdalite estreptocócica) ou em pele e tecido subcutâneo (impetigo ou celulite com porta de entrada na pele). A posologia (três a quatro doses diárias, por dez a 14 dias), a ausência de atividade contra o *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, a frequência e intensidade das reações gastrintestinais e a pressão seletiva que exerce sobre as bactérias sensíveis, são fatores que em geral, limitam seu uso.

A **eritromicina** constitui a primeira opção para o tratamento da coqueluche, da difteria (eficácia semelhante à da penicilina), da legionelose e das infecções causadas pelo *Mycoplasma pneumoniae* (pneumonia atípica), *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* (ambos relacionados com uretrite, cervicite, anexite, prostatite), *C. pneumoniae* (pneumonia atípica) e *Campylobacter* spp. (gastrenterite). Apesar da ação in vitro sobre o *Treponema pallidum*, a eritromicina não deve ser empregada na sífilis. Excepcionalmente, o **estolato de eritromicina**, na dose de 40 mg/kg/dia, de 6/6 horas, pode ser utilizado na forma adquirida precoce (por 15 dias) ou tardia (por 30 dias) da doença, uma vez afastada a presença de neurosífilis e assegurado o acompanhamento rigoroso do paciente. A posologia habitual é de 20 a 50 mg/kg/dia (máximo de 4 g/dia), de 6/6 horas para a **base ou estearato de eritromicina** e de 8/8 horas para o **estolato**; para o **etilsuccinato de eritromicina** a dose é de 30 a 80 mg/kg/dia (máximo de 4 g/dia) a cada oito horas, todos por via oral.

A **azitromicina** possui um espectro superponível ao da eritromicina, com maior potência de ação contra *H. influenzae* e *M. catarrhalis* e menor, contra os cocos Gram positivos. Tem sido empregada no tratamento da faringo-amigdalite estreptocócica (alternativa à penicilina), otite média aguda, rinosinusite aguda e pneumonia comunitária em crianças acima de cinco anos (alternativa à amoxicilina, combinada ou não com clavulanato) e infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo (em substituição à penicilina, ampicilina ou cefalosporina de primeira geração). Para a pneumonia atípica, constitui o tratamento de escolha. A posologia com dose única diária, pelo período de três a cinco dias e a maior tolerância gastrintestinal, são características atraentes para o emprego em crianças; entretanto, há relatos de falhas terapêuticas em pacientes com otite média e pneumonia, infectados com pneumococos. Para a doença gonocócica, localizada ou disseminada, a **eritromicina** (na dose de 40 a 50 mg/kg/dia [máximo de 2 g/dia], por via oral, de 6/6 horas, por sete dias) ou a **azitromicina** (20 mg/kg/dia [máximo de 2 g], em dose única) deve ser sempre associada à ceftriaxona, com o objetivo de ampliar o espectro para a *C. trachomatis*. A posologia habitual para otite média aguda, sinusite e pneumonia é de 10 mg/kg/dia (máximo de 600 mg) no primeiro dia e 5 mg/kg/dia, em uma única tomada diária, por mais quatro dias. Para a faringo-amigdalite, a dose recomendada é de 12 mg/kg/dia (máximo de 600 mg/dia) a cada 24 horas, por cinco dias.

A **claritromicina** apresenta, em relação à eritromicina, um aumento do espectro e da potência de ação (particularmente contra *H. influenzae* e *M. catarrhalis*) e, em relação à

azitromicina, maior atividade sobre os cocos Gram positivos e menor, contra o *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. As indicações clínicas habituais, à semelhança da azitromicina, são as infecções respiratórias como a otite média aguda, a rinossinusite aguda, a faringo-amigdalite estreptocócica, a pneumonia comunitária em crianças acima de cinco anos e as infecções de pele e tecido subcutâneo (como alternativa à penicilina ou amoxicilina). Assim como os dois outros macrolídeos, é o medicamento de escolha para a pneumonia atípica. A **claritromicina** tem sido empregada também na prevenção e tratamento da infecção pelo *Mycobacterium avium-intracellulare* e na erradicação do *Helicobacter pylori*. A tolerância gastrointestinal é melhor do que com a eritromicina e a dose, de 15 mg/kg/dia (máximo de 1 g/dia), pode ser dada a cada 12 horas.

A atividade antimicrobiana e as indicações clínicas da **roxitromicina** e da **miocamicina** são comparáveis às da eritromicina. São disponíveis para uso oral e recomendadas em doses de 5 a 10 mg/kg/dia (máximo de 300 mg/dia) a cada 12 ou 24 horas e, 30 a 40 mg/kg/dia (máximo de 1,8 g/dia) a cada oito ou 12 horas, respectivamente. A **diritromicina** não atua sobre *H. influenzae* e portanto não é recomendada para crianças.

VII. QUINOLONAS

O **ácido nalidíxico**, introduzido na década de 60, foi a primeira quinolona empregada para uso clínico. Seu espectro de ação restringe-se às enterobactérias e a indicação clínica, às infecções urinárias não complicadas, causadas por bactérias sensíveis. Na década seguinte foi liberado o **ácido pipemídico**, cujos destaques foram a inclusão da *Pseudomonas aeruginosa* no espectro de ação e a elevada concentração alcançada na urina.

A primeira fluorquinolona, a **norfloxacina**, foi liberada no final dos anos 80 e logo seguida pelos demais representantes do grupo, como a **ciprofloxacina** (ainda na década de 80), e a **ofloxacina**, **levofloxacina**, **gatifloxacina** e **moxifloxacina** (na década seguinte), entre outras. As primeiras quinolonas e a **norfloxacina** não são recomendadas para tratamento de infecções invasivas, pois as concentrações sérica e tecidual são insuficientes, mesmo para as bactérias sensíveis. As fluorquinolonas são indicadas em uma grande variedade de infecções, devido ao amplo espectro e elevada potência de ação, à facilidade posológica (uma ou duas doses diárias) e à boa tolerabilidade; entretanto, o risco potencial de desenvolver artropatia (observada em estudos de laboratório, com animais jovens), tem limitado a utilização clínica em Pediatria.

As representantes mais antigas, como **ciprofloxacina** e **ofloxacina**, possuem excelente atividade sobre os bacilos Gram negativos, particularmente enterobactérias; as mais recentes, como **levofloxacina**, **gatifloxacina** e **moxifloxacina** são ativas também contra os cocos Gram positivos (incluindo pneumococo e *S. aureus*) e bactérias atípicas (*Chlamydia*, *Legionella* e *Mycoplasma*). A **ciprofloxacina** é a mais ativa contra *P. aeruginosa* e contra micobactérias atípicas, os mais ativos são **ciprofloxacina**, **ofloxacina** e **gatifloxacina**. A **moxifloxacina** é a única, dentre estes representantes do grupo, com ação significativa sobre anaeróbios (incluindo *B. fragilis*). As cepas de *S. aureus* resistentes à oxacilina e de pneumococo resistentes à penicilina, são em geral, resistentes às fluorquinolonas.

Em adultos, estas drogas têm sido empregadas em infecções respiratórias (pneumonia, exacerbação aguda de bronquite crônica, sinusite), gênito-urinárias (cistite, pielonefrite, gonorréia), gastrointestinais (gastroenterites por *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* enterotoxigênica, *V. cholerae* ou *Campylobacter*) e em infecções de pele e partes moles. A **levofloxacina** e a **gatifloxacina**, são recomendadas, como alternativas aos macrolídeos e lactâmicos, no tratamento empírico da pneumonia adquirida na comunidade.

Apesar da contra-indicação formal, a **ciprofloxacina** tem sido utilizada nas duas últimas décadas, para o tratamento de infecções severas multi-resistentes em crianças

com ou sem imunodepressão e naquelas com fibrose cística, infectadas por *P. aeruginosa*. Nestas infecções, a **ciprofloxacina** foi empregada como monoterapia ou, eventualmente, associada a um lactâmico com ação anti-pseudomonas. O sucesso terapêutico, comparável ao obtido com esquemas tradicionais e a ausência de toxicidade severa (apenas artralgia transitória, em 1,5% dos receptores), têm levado à conclusão que a **ciprofloxacina** oferece de fato, uma alternativa segura e eficaz para o tratamento de crianças, em situações especiais. Baseados nestes relatos, a indicação tem sido estendida para crianças com otite média crônica supurada, meningite neonatal ou osteomielite crônica, causadas por *P. aeruginosa* resistente aos antibióticos habituais. O amplo espectro, a potência de ação contra *P. aeruginosa*, a boa penetração em líquidos e compartimentos do organismo e a facilidade de administração representam grandes atrativos; contudo, o risco de desenvolvimento de artropatia é real e os pacientes devem ser rigorosamente acompanhados durante o tratamento. Um risco adicional consiste no desenvolvimento de superinfecção por cocos Gram positivos (pneumococo ou estafilococos multi-resistentes e os enterococos) ou bacilos Gram negativos multi-resistentes, particularmente quando a fluorquinolonas é utilizada em monoterapia.

A posologia da **ciprofloxacina** por via oral é de 20 a 30 mg/kg/dia (máximo de 1,5 g/dia) e, por via endovenosa, de 30 mg/kg/dia (máximo de 800 mg/dia), sempre em duas doses. Para a infecção gonocócica não complicada (vulvovaginite, uretrite, cervicite, proctite ou faringite), a **ciprofloxacina** (500 mg em dose única) ou a **ofloxacina** (400 mg em dose única), pode substituir a cefalosporina (ceftriaxona ou cefixima), na associação com a azitromicina ou doxiciclina, em pacientes com idade acima de 18 anos. Em indivíduos acima desta idade, a **ciprofloxacina** pode ser também empregada na profilaxia da doença meningocócica, em dose oral única de 500 mg.

A posologia do **ácido nalidíxico** é de 30 a 50 mg/kg/dia, de 6/6 horas e do **ácido pipemídico**, de 15 a 40 mg/kg/dia, de 12/12 horas, ambos por via oral. A posologia da **norfloxacina** e da **ofloxacina**, em adultos, é respectivamente de 400 mg, por via oral e 200 a 400 mg, por via oral ou venosa, de 12/12 horas. Para a **levofloxacina** e **gatifloxacina**, as doses são de 250 a 500 mg, e 400 mg, a cada 12 ou 24 horas, tanto por via oral quanto endovenosa, respectivamente.

VIII. GLICOPEPTÍDEOS

A principal indicação para o uso da **vancomicina** consiste no tratamento de infecções moderadas ou severas, causadas por cocos Gram positivos resistentes às drogas de primeira linha, ou o tratamento de tais infecções, em pacientes alérgicos (reações de hiperssensibilidade imediata) aos lactâmicos. Estas bactérias incluem o *S. aureus* e *S. epidermidis* multi-resistentes, o enterococo resistente à ampicilina e o pneumococo com resistência plena à penicilina. Segundo o Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, USA, 1995, as recomendações para o uso da vancomicina são:

- tratamento de infecções severas devidas aos cocos Gram positivos multi-resistentes (acima relacionados) ou tratamento de tais infecções (mesmo por cocos sensíveis aos lactâmicos), em pacientes com alergia imediata aos lactâmicos. As doenças comunitárias, nas quais a **vancomicina** está indicada no tratamento empírico inicial, são a sepse em pacientes com prótese valvular cardíaca e a meningite cujo diagnóstico etiológico provável ou definitivo, inclui o pneumococo resistente à penicilina. As infecções hospitalares mais frequentemente causadas pelos estafilococos e enterococos multi-resistentes são a sepse, a ósteo-artrite, a endocardite, a pneumonia, o empiema e a neutropenia febril. Particularmente de risco são os recém nascidos, pacientes internados em unidades de terapia intensiva e aqueles submetidos às cirurgias amplas e ao tratamento e monitorização invasivos, tais como entubação traqueal, ventilação mecânica, canulação vascular, sondagem vesical, derivação líquórica, drenagem torácica ou abdominal e à antibioticoterapia prolongada, de amplo espectro. A posologia habitual é de 30 a 40 mg/kg/dia (máximo de 2 g/dia), endovenosa, 6/6 horas, e em meningites, de 60 mg/kg/dia. A duração mínima do tratamento é variável: 14 dias, para bacteremia por *S. aureus*, quando a causa

associada for removida (cateter vascular, p. exemplo) e, em caso contrário, 28 dias; três a sete dias para bacteremia por *S. epidermidis*, na dependência da severidade do quadro clínico; dez a 21 dias para meningite, pneumonia ou outras formas invasivas, dependendo da resposta inicial ao tratamento; quatro a seis semanas para endocardite em válvula nativa e seis a oito semanas, para as infecções em prótese valvular. Nos casos de infecção por estafilococos e enterococos, a associação com gentamicina pode ser sinérgica e, nas infecções por pneumococo resistente à penicilina, a associação com ceftriaxona é sempre recomendada.

- profilaxia de endocardite e de infecção cirúrgica, em pacientes susceptíveis, alérgicos aos lactâmicos, submetidos a procedimentos gênito-urinários ou gastrintestinais de risco (conforme exposto na página 3). A dose de 20 mg/kg (máximo de 1 g), deve ser infundida por uma a duas horas, até 30 minutos antes do procedimento. Nos pacientes de elevado risco é necessário administrar simultaneamente a gentamicina, na dose de 1,5 mg/kg (máximo de 120 mg).

- tratamento da diarreia associada aos antibióticos, causada pelo *Clostridium difficile* (colite pseudo-membranosa), refratária ao metronidazol, que é o medicamento de primeira escolha (30 mg/kg/dia, a cada seis horas, por via oral ou endovenosa). A formulação parenteral é diluída em água e a dose de 40 mg/kg/dia é ingerida de 6/6 horas, durante sete a 14 dias.

A **teicoplanina** representa uma alternativa à **vancomicina** no tratamento das infecções causadas por bactérias Gram positivas. É ativa contra *S. aureus* (incluindo cepas resistentes à oxacilina), estafilococos coagulase negativos, estreptococos (incluindo cepas de pneumococo resistentes à penicilina), enterococos (*E. faecalis*, *E. faecium*), *Listeria monocytogenes* e os bacilos anaeróbios *Propionibacterium*, difteróides e *Clostridium difficile*. A potência de ação é semelhante à da **vancomicina** contra os estafilococos e, cerca de quatro vezes maior, contra os estreptococos, enterococos e *C. difficile*. Apesar destas diferenças, observadas *in vitro*, os estudos clínicos disponíveis sugerem eficácia semelhante. Cepas de enterococos com sensibilidade diminuída aos glicopeptídeos, particularmente entre os *E. faecium*, têm sido descritas desde 1986. De fato, a **teicoplanina** pode ser ativa contra cepas de enterococos resistentes à **vancomicina**, quando expressam o fenótipo Van B ou Van C, mas não quando expressam Van A; infelizmente, são estas as cepas resistentes mais comumente recuperadas de amostras clínicas. As espécies de *E. gallinarum* e *E. casseliflavus* são intrinsecamente resistentes aos glicopeptídeos. Entre os estafilococos, a resistência aos glicopeptídeos, especialmente à teicoplanina, é mais comumente observada em *S. haemolyticus* e *S. epidermidis* (coagulase negativos); entretanto, algumas cepas de *S. aureus* com sensibilidade diminuída à **vancomicina**, já foram descritas no Japão, França e EUA, a partir de 1996. Não há, até o momento, relato de cepas de pneumococos resistentes à **vancomicina**.

Em relação à **vancomicina**, a **teicoplanina** apresenta as vantagens da posologia em uma a duas vezes ao dia, a possibilidade da aplicação tanto por via intramuscular quanto endovenosa e as menores taxas de nefro e ototoxicidade. A ausência de penetração no líquido (mesmo em pacientes com meningite) e o elevado custo (cerca de quatro vezes maior), representam desvantagens para a **teicoplanina**; contudo, ao contabilizar a economia proporcionada pela alta hospitalar mais precoce e a manutenção do tratamento em nível domiciliar, a diferença de custo pode diminuir ou desaparecer.

A recomendação para adultos é de 6 mg/kg/dose (400 mg), 12/12 horas por três vezes e a cada 24 horas, posteriormente. Em pacientes com sepse, endocardite ou osteoartrite, esta dose deve ser aumentada para 12 mg/kg. Nas crianças, a dose recomendada de 10 mg/kg (12/12 horas no ataque e a cada 24 horas, posteriormente), deve ser aumentada para 15 a 20 mg/kg no tratamento de sepse, endocardite, osteoartrite e neutropenia febril. À semelhança do que ocorre com a **vancomicina**, a associação com a gentamicina (contra estafilococos e enterococos) ou com a ceftriaxona (contra o pneumococo), pode ser sinérgica.

IX. LINCOSAMINAS

A **clindamicina** é derivada da lincomicina, a quem substituiu devido à melhor biodisponibilidade, espectro e potência de ação. É ativa contra a maioria dos cocos Gram positivos, tais como estreptococos, pneumococos e estafilococos e contra muitas bactérias anaeróbias, entre as quais estão *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Clostridium perfringens*, *C. tetani*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella* e *Porphyromonas*. Os protozoários *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, *Babesia microti* e *Pneumocystis carinii*, são também inibidos pela clindamicina. As bactérias aeróbias Gram negativas (incluindo *H. influenzae*, meningococo e gonococo), um número variável de cepas de *S. aureus* resistentes à oxacilina e de pneumococo resistentes à penicilina, os enterococos e espécies de *Clostridium difficile* (a maioria) e *Bacteroides fragilis* (até 25% das cepas), são resistentes.

As principais indicações clínicas são as infecções polimicrobianas, com provável participação de anaeróbios, tais como as supurações abdômino-pélvicas e abscessos pulmonares. Apesar do elevado custo, da maior toxicidade e do menor espectro de ação, a clindamicina representa uma alternativa ao metronidazol, à cefoxitina (infecções abdômino-pélvicas) ou à penicilina (infecções pulmonares), nos esquemas empíricos, nos quais se associa, em geral, um aminoglicosídeo. Esquemas monoterápicos, de maior custo e semelhante eficácia, consistem no emprego da ampicilina/sulbactam, ticarcilina/clavulanato, imipenem ou meropenem. Outras importantes indicações são a faringo-amigdalite estreptocócica e a infecção pneumocócica (exceto meningite), em pacientes alérgicos aos lactâmicos, a fasciíte necrotizante, gangrena bacteriana progressiva, mionecrose ou Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico, todas causadas pelo *S. pyogenes* (nas quais exerce eficácia superior à penicilina) e as infecções estafilocócicas de pele, tecido subcutâneo, partes moles e osso. Uma vantagem do emprego da clindamicina na osteomielite aguda hematogênica, consiste na transição do esquema parenteral para oral, com o mesmo medicamento, facilitando o tratamento domiciliar. A posologia habitual é de 10 a 20 mg/kg/dia (máximo de 1,8 g/dia), por via oral, a cada oito horas, para as infecções leves e, 30 a 50 mg/kg/dia (máximo de 2,7 g/dia), intramuscular ou endovenosa, a cada seis horas (por quatro a seis semanas), para as formas mais graves.

A associação da clindamicina com a pirimetamina tem sido usada na toxoplasmose e infecção pelo *P. carinii*, em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, alérgicos aos sulfamídicos, e a associação com o quinino, em indivíduos com babesiose ou com malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina. Indicações adicionais são a vaginose bacteriana em adultos, como alternativa ao metronidazol, e o tratamento tópico da acne pustular.

A colite pseudomembranosa é um processo inflamatório tóxico, provocado pelo crescimento exagerado do *C. difficile*, em decorrência da alteração na flora intestinal, por ação de antimicrobianos. A clindamicina está particularmente envolvida com esta condição, em adultos; nas crianças, outros agentes mais comumente empregados têm sido implicados, tais como a ampicilina, a penicilina, as cefalosporinas, os aminoglicosídeos e o cotrimoxazol.

X. SULFAMETOXAZOL/TRIMETOPRIM

A **sulfametoxazol-trimetoprim (cotrimoxazol)** é recomendada para o tratamento de infecção urinária não complicada, causada por *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *P. mirabilis* e *P. vulgaris*; de gastroenterite aguda, provocada por *Shigella flexneri*, *S. sonnei* ou *E. coli* enterotoxigênica; de infecções respiratórias agudas, causadas por *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e pneumococo (otite média aguda, sinusite aguda, exacerbações de bronquite crônica) e da infecção pulmonar pelo *P. carinii*, em pacientes imunocomprometidos. Como a eficácia clínica está na dependência da sensibilidade do agente etiológico à droga, o cotrimoxazol vem diminuindo seu espectro de atuação, em função da resistência cada vez maior, observada entre espécies de enterobactérias e cepas de *H. influenzae* e pneumococo

(resistentes à penicilina). Assim, a droga não deve ser recomendada para crianças com infecção urinária complicada ou otite média refratária ao tratamento com lactâmico. A posologia habitual é de 40 mg/kg/dia da sulfa (máximo de 800 mg/dia), por via oral, de 12/12 horas.

O emprego do cotrimoxazol na profilaxia de episódios recorrentes de infecção urinária e otite média tem demonstrado eficácia clínica variável, em pacientes susceptíveis; contudo, esta medida deve ser restrita a casos rigorosamente selecionados, em decorrência da indução de resistência bacteriana proporcionada a médio e longo prazo. Quando empregada, a dose é de 20 mg/kg da sulfa (máximo de 400 mg), por via oral, uma vez ao dia.

Nos pacientes imunocomprometidos, o cotrimoxazol é a droga de escolha para o tratamento e a profilaxia da infecção pelo *P. carinii*. A posologia terapêutica é de 100 mg/kg/dia da sulfa (máximo de 1,6 g/dia), por via endovenosa, a cada seis horas e a profilática, de 750 mg/m²/dia da sulfa, por via oral, em uma ou duas doses diárias, por três dias consecutivos ou alternados, durante a semana. Constitui também, a droga de escolha para nocardiose e isosporíase, e uma das poucas opções atualmente disponíveis, para infecções pela *Stenotrophomonas maltophilia*. Recentemente, a droga tem sido empregada em casos selecionados de infecções causadas por *S.aureus* resistente à oxacilina, quando esgotadas as demais alternativas, tais como vancomicina, teicoplanina, quinupristina-dalfopristina e linezolida.

XI. CLORANFENICOL

Apesar do amplo espectro de ação do **cloranfenicol**, suas indicações clínicas são bastante restritas, em decorrência do potencial mielotóxico. É ativo, in vitro, contra a maioria das bactérias Gram positivas (com exceção dos enterococos e cepas de *S.aureus* resistentes à oxacilina e de pneumococos resistentes à penicilina), bactérias Gram negativas (exceção de espécies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* e cepas de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*), anaeróbios, riquetsias, clamídias e micoplasma. Não é a droga de escolha para infecção alguma, mas devido ao baixo custo e elevada biodisponibilidade oral, tem sido empregado para o tratamento de:

- infecções severas (hematogênicas) por salmonelas (febre tifóide ou paratifóide). A ceftriaxona, cefotaxima, ciprofloxacina, ampicilina, amoxicilina ou cotrimoxazol são alternativas menos tóxicas e igualmente eficazes. Crianças com quadros severos e/ou infectadas com cepas resistentes à ampicilina, cloranfenicol e cotrimoxazol devem ser tratadas com uma cefalosporina de terceira geração. A ampicilina ou amoxicilina, em crianças, ou uma fluorquinolona, em adultos, são as drogas recomendadas para a erradicação do estado de portador.
- meningite purulenta, em crianças com idade de três meses a cinco anos (os agentes mais comumente isolados são o *H. influenzae B*, o pneumococo e o meningococo). O esquema empírico inicial, com cloranfenicol associado ou não à ampicilina, representa uma alternativa à ceftriaxona. Tão logo o agente etiológico e sua sensibilidade in vitro sejam determinados, o esquema deve ser ajustado, evitando o uso prolongado e desnecessário do cloranfenicol.
- abscesso cerebral, causado por germe sensível (salmonelas, pneumococo, *H. influenzae B*, anaeróbios). Apesar do risco do uso prolongado, o cloranfenicol apresenta as vantagens da administração oral e a excelente penetração líquórica.
- riquetsioses, como a febre maculosa brasileira, causada pela *R. rickettsii*. A tetraciclina (doxiciclina, em especial) constitui a primeira opção; entretanto, o cloranfenicol é mais comumente empregado em nosso meio, em virtude da disponibilidade do produto para aplicação endovenosa.

A posologia habitual é de 50 a 100 mg/kg/dia (máximo de 2 g/dia), por via oral ou endovenosa, a cada seis horas.

XII. RIFAMPICINA

É um antibiótico de amplo espectro e elevada potência, cuja aplicação clínica é restrita, em decorrência do rápido desenvolvimento de resistência. É particularmente ativa contra os cocos Gram positivos e germes intracelulares, incluindo *Mycobacterium tuberculosis* e *M. leprae*. As principais indicações são;

- tratamento da tuberculose e lepra, em esquemas politerápicos;
- erradicação do estado de portador de meningococo e *H. influenzae B*, em contatos íntimos de pacientes infectados. A dose é de 10 mg/kg (máximo de 600 mg), por via oral, aplicada por quatro vezes: a cada 24 horas para o *H. influenzae B* (quatro dias) e a cada 12 horas, para o meningococo (dois dias). O caso índice também deve receber a quimioprofilaxia (nos dias que antecedem a alta), caso não tenha sido tratado com ceftriaxona ou cefotaxima.
- erradicação do estado de portador de *S. aureus*, em situações epidemiológicas especiais. O ben