

Princípios básicos em antibioticoterapia

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.007-022>

Felício de Freitas Netto

Graduado em Medicina
Universidade Estadual de Ponta Grossa

André Saad Cleto

Graduando em Medicina
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Fabiana Postiglione Mansani

Doutora em Ciências Bioquímicas
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Tatiana Menezes Garcia Cordeiro

Mestre em Cirurgia
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Jorge Antonio Matkovski

Graduado em Medicina
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Polyana Yasmin Hanke

Graduada em Medicina
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Jessica Mainardes

Graduada em Medicina
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Rusllan Ribeiro de Paiva Ferreira

Graduado em Medicina
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

Bruno Antunes Brogiatto

Graduando em Medicina
Centro Universitário Integrado

Isabela Hess Justus

Graduada em Medicina
Universidade Estadual de Ponta Grossa

RESUMO

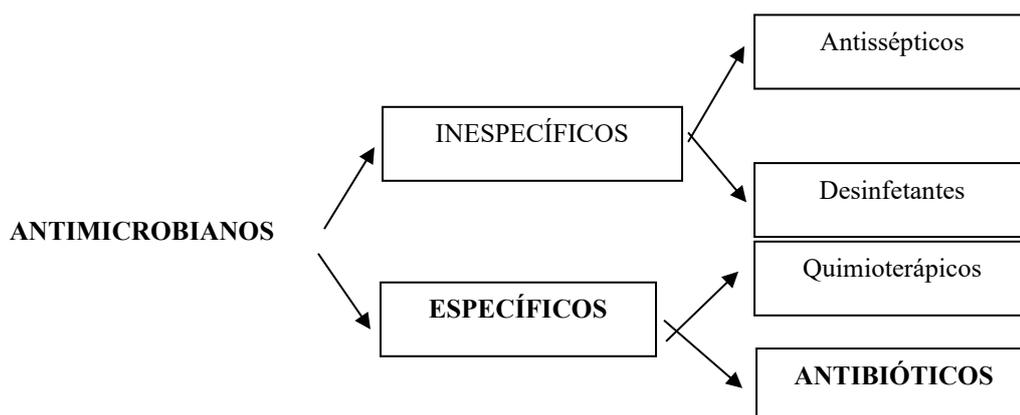
Em 1877, Louis Pasteur estudava o fenômeno da antibiose, ou seja, a relação interespecífica desarmônica; porém, apenas anos mais tarde, a primeira substância antibiótica foi desenvolvida, no ano de 1929, por Alexander Fleming, a qual consistiu em uma colônia leveduriforme que se reproduziu nas proximidades de uma árvore de Petri. O espectro antimicrobiano é capaz de exprimir a amplitude de ação do medicamento, ou seja, ele expressa o percentual de grupos bacterianos sensíveis à droga. A resistência dos microrganismos representa um fenômeno de adaptação evolutiva dos mesmos, podendo ser de caráter natural ou adquirido. O aumento do número de bactérias resistentes pode estar vinculado ao mecanismo de “seleção induzida”, ou seja, os antibióticos lisam os organismos sensíveis, deixando ilesos os resistentes; ou através de disseminação, que acontece pela ingestão e/ou contato com alimentos compostos por antimicrobianos.

Palavras-chave: Antibióticos, Prescrição, Farmacologia.

1 INTRODUÇÃO

Em 1877, Louis Pasteur estudava o fenômeno da antibiose, ou seja, a relação interespecífica desarmônica; porém, apenas anos mais tarde, a primeira substância antibiótica foi desenvolvida, no ano de 1929, por Alexander Fleming, a qual consistiu em uma colônia leveduriforme que se reproduziu nas proximidades de uma árvore de Petri. Desenvolveu-se, pois, a penicilina. Esse medicamento teve aplicação clínica apenas em 1941 com os cientistas Chain e Florey, concluindo-se que as penicilinas – apesar de terem sido as primeiras drogas antibióticas desenvolvidas – não inauguraram as prescrições clínicas desse grupo de fármacos, salientando-se que foram as sulfonamidas as primeiras a serem utilizadas seis anos mais cedo, em 1935. Ver-se-á adiante que a antibioticoterapia revolucionou a terapêutica médica, demonstrando uma subversão dos flagelos da humanidade, mesmo porque esses medicamentos, desde que sejam corretamente administrados, possuem uma toxicidade seletiva ao parasita invasor, poupando – ao máximo – o hospedeiro. Observe na Figura 1 a origem definidora dos antibióticos.

Figura 1. Origem definidora dos antibióticos e sua distinção entre os antissépticos, desinfetantes e quimioterápicos.



FONTE: Os Autores, 2024.

Os antibióticos e os quimioterápicos são vocábulos muito presentes em boa parte da população. Contudo, elas não remetem à mesma definição, tanto é que a principal divergência consiste em suas origens, pois um quimioterápico tem sempre uma origem química; um antibiótico, por sua vez, possui uma matriz biológica, a qual – quando necessário – pode ser modificada em laboratório, passando a receber a nomenclatura de *sintobiótico*; como é o caso da maioria das penicilinas. Sendo assim, pode-se dizer que os quimioterápicos consistem em substâncias químicas obtidas artificialmente para o tratamento de doenças não infecciosas, como neoplasias, entretanto, o mesmo tem como efeito colateral a ação nas células do próprio hospedeiro.

Referindo-se, neste capítulo, exclusivamente ao estudo da antibioticoterapia, deve-se saber que existem dois tipos gerais de mecanismos de ação desses fármacos: aqueles que destroem os microrganismos patogênicos e, por outro lado, os que atuam apenas na paralisação de seu processo

reprodutivo. Todavia, existe uma semelhança entre essas duas “classes”: ambas agem como moléculas químicas que interferem na via metabólica do alvo terapêutico, seja na reação da síntese proteica, do peptídeo glicano, dos ácidos nucleicos, dos folatos. Dessa maneira, pode-se classificar a ação antibiótica em dois grandes grupos:

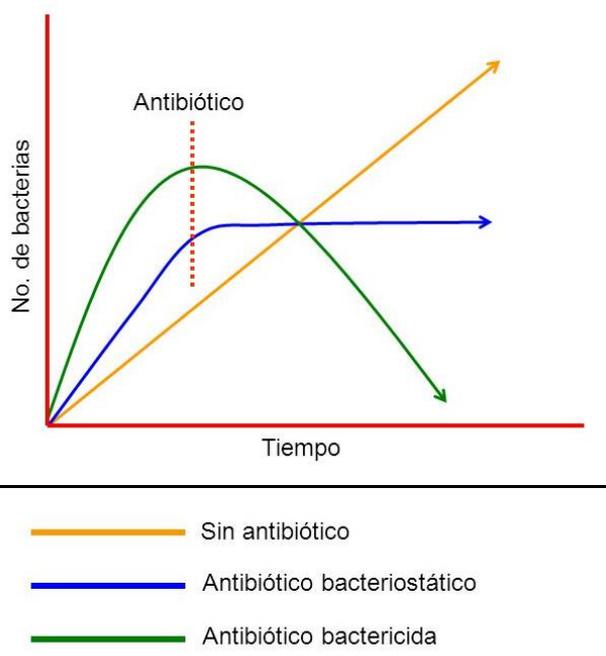
- **Bacteriostática:** os medicamentos caracterizados como *bacteriostáticos* inibem a multiplicação bacteriana, porém não a destruindo. Baseando-se nisso, é possível afirmar que a suspensão desse tipo de droga é mais propensa ao desenvolvimento de novo crescimento do microrganismo (MO) e, conseqüentemente, de maior resistência a essas drogas. Dessa maneira, o uso de um medicamento bacteriostático faz com que sua substância ativa fique armazenada no interior da parede celular das bactérias, mas como será visto adiante, os MO podem expulsá-la, por meio de proteínas integrais de evasão, transformando-a em uma droga ineficaz.
- **Bactericida:** os fármacos bactericidas possuem ação total e letal sobre as bactérias, tendo efeito irreversível sobre os invasores sensíveis, contrapondo-se aos medicamentos bacteriostáticos.

Esses conceitos sufixados com *-cida* e *-stático* são aplicados também ao estudo dos medicamentos que atuam no combate aos fungos e vírus: fungicidas e fungistáticos; virucidas e viriostáticos; respectivamente. A *evidência da ação dos antibióticos sobre a bactéria* é verificada a partir da CMI (concentração mínima inibitória) e CMB (concentração mínima bactericida). Aquela é conceituada como sendo “a mais fraca concentração de antibiótico capaz de inibir completamente, *in vitro*, o crescimento visível desse ser vivo”; enquanto que a CMB se refere a “mais fraca concentração de fármaco que após 18h de contato com a população bacteriana seja capaz de eliminar 99,9% desta”.

Pode-se estabelecer, portanto, o regime posológico dos medicamentos, pois a partir da CMI e CMB, averiguar-se-á – *in vitro* – a sensibilidade de determinada droga perante certo microrganismo, isto é, o MO pode ser sensível, intermediário ou resistente aos fármacos testados. A sensibilidade ocorre quando a CMI é nitidamente inferior à concentração sanguínea obtida após administração de uma dose conhecida das terapêuticas convencionais, ou seja, quanto menor a CMI, maior a potência do antibiótico, logo quanto maior sua potência, maior a dificuldade ao desenvolvimento de resistência. Por outro lado, refere-se a um MO resistente ao se encontrar a CMI superior às concentrações máximas que se podem obter *in vivo* sem a administração de doses tóxicas.

Tendo-se conhecimento das características expostas acima, pode-se elaborar um gráfico que evidencie a diferença do crescimento bacteriano sem e com o uso de antimicrobianos, como pode ser visto na Figura 2.

Figura 2. Gráfico mostrando o crescimento da população bacteriana em unidades formadoras de colônia (UFC) sem o uso de ATB, com o uso de um ATB bactericida e de um bacteriostático (a morte do MO requer a ação do sistema imunológico, mesmo porque essa modalidade antibiótica apenas bloqueia a proliferação bacteriana).



2 ESPECTRO ANTIMICROBIANO

O espectro antimicrobiano é capaz de exprimir a amplitude de ação do medicamento, ou seja, ele expressa o percentual de grupos bacterianos sensíveis à droga. Um fármaco de *pequeno espectro* é capaz de atingir um número reduzido de bactérias, como por exemplo, apenas gram-positivas ou gram-negativas. Já uma droga de *amplo espectro* é dotada da capacidade de inibir tanto gram-positivas, gram-negativas, bem como outros MO, tais quais anaeróbios.

Um ponto importante, já que o assunto se refere às infecções, é a diferenciação entre *infecções comunitárias* e *hospitalares*, mesmo porque o correto discernimento das mesmas é auxiliador, *a posteriori*, nas condutas diagnósticas e terapêuticas. Aquelas são constatadas como adquiridas fora de ambiente nosocomial, isto é, não têm relação com a manutenção do paciente no hospital. Admite-se, ainda, que uma infecção comunitária pode ser contraída no momento de admissão de um indivíduo neste ambiente.

As infecções hospitalares, por outro lado, têm características de incubação após o internamento, possuindo relação com procedimentos, com o próprio ambiente hospitalar, alterando-se a flora microbiana normal, ou seja, para fins práticos são adquiridas após 48 horas da admissão hospitalar ou 24 horas se tiver sido realizado algum procedimento invasivo (acesso venoso central, por exemplo).

3 RESISTÊNCIA BACTERIANA

Não há possibilidade de falar – corretamente – sobre antibióticos sem mencionar a respeito de resistência. Desde quando essa classe farmacológica surgiu, seu uso foi em larga escala, deixando

grande parte de seus usuários resistentes a esses fármacos, ou seja, quando os mesmos realmente precisassem do medicamento, ele não possuiria o efeito desejado. Por esse motivo “não transforme um aliado de sua saúde em um inimigo”. Em 2011, a Anvisa decretou por meio da RDC 20/2011 a comercialização dessas drogas somente com a retenção da receita médica por parte do estabelecimento, o que teve – e tem – como objetivo a queda do número de automedicações.

Falou-se tanto em *resistência bacteriana*, contudo a mesma não foi definida. A resistência dos microrganismos representa um fenômeno de adaptação evolutiva dos mesmos. Com o passar do tempo, eles foram adquirindo mutações e mudanças estruturais mantenedoras de sua sobrevivência, de modo que a resistência pode ocorrer naturalmente (sem ocorrência de mutações, como é o caso de *Moraxella catarrhalis* perante às penicilinas, devido à produção de beta-lactamases). Porém, a resistência pode ser de caráter adquirido, ou seja, a bactéria que era sensível, em decorrência de inúmeros motivos (terapêutica inadequada, pecuária – tetraciclina em rações) acabou tornando-se resistente.

Existem alguns mecanismos bioquímicos importantes de fármaco-resistência aos antibióticos por parte dos microrganismos. Para iniciar, temos a *produção de uma enzima inativadora dos antimicrobianos*, como as beta-lactamases, as quais destroem os anéis beta-lactâmicos das penicilinas (99,9% das cepas de *M. catarrhalis* e 50% de *Haemophilus influenzae* e 30% do *Streptococcus pneumoniae*), sendo possível a observação de bactérias produtoras dessas enzimas nas placas de cultura; algumas bactérias são capazes de *alterar seus sítios sensíveis aos ATB* por meio de mutações cromossômicas, como ocorre perante os aminoglicosídeos: os MO modificam o local de ação desses fármacos, alterando a subunidade 30S do ribossomo.

Outro mecanismo de evasão bacteriana consiste nas *proteínas integrais de efluxo*, ou seja, os microrganismos conseguem reduzir o acúmulo de medicamentos em seu interior, por meio dos canais de expulsão criados na membrana plasmática destes. Ademais, alguns MO conseguem confeccionar uma *via metabólica alternativa* visando o impedimento da inibição de uma determinada reação de metabolismo, modificando-a. A trimetoprima (TMP) acaba tendo que enfrentar esse problema ao longo de seu mecanismo de ação, mesmo porque suas bactérias-alvo são capazes de transferirem, via plasmídeos, essa informação às células-filhas: “tal enzima será o foco terapêutico de tal combatente”, dessa forma haverá alteração da via metabólica convencional.

Os antibióticos são usados em larga escala no mundo todo, sendo que alguns casos requerem a associação dos mesmos, mas para isso se deve estipular um consenso, como ocorre para a tuberculose, por exemplo. Por conseguinte, determina-se como possibilidade de se associar dois ou mais antibióticos quando existirem:

- Infecções graves sem diagnóstico;
- Infecções mistas;

- No momento em que se deseja reduzir a dose de um antimicrobiano em decorrência de sua toxicidade, pode-se associá-lo a outro (s), a fim de se evite uma possível resistência bacteriana.

Deve-se saber que a associação antimicrobiana pode ocorrer entre um bactericida e um bacteriostático gerando um antagonismo associativo, de tal modo que o bactericida agir na destruição das bactérias em multiplicação; e o bacteriostático atuará inibindo a multiplicação do MO. Entretanto, aquele antibiótico não poderá agir sobre a bactéria sob multiplicação latente (paralisada) pela ação desse medicamento. Uma associação sinérgica ocorrerá entre duas ou mais drogas bactericidas, tal qual o tratamento para tuberculose composto pelos seguintes representantes: isoniazida; rifampicina; e pirazinamida. Para finalizar o estudo acerca das associações, tem-se aquela denominada de *aditiva*, isto é, entre dois bacteriostáticos. Esse tipo de aliança é utilizado como possibilidade ao tratamento de ITU (Infecção do Trato Urinário): sulfametoxazol (SMZ) + trimetoprima (TMP).

Pode-se perceber, claramente, que a escolha do antimicrobiano ideal não é uma tarefa fácil. Por esse motivo, deve-se fazer uma série de perguntas, a fim de que se prescreva, com segurança, esses fármacos.

- É mesmo necessário o uso de um ATB?
- Quais as bactérias mais prováveis no caso em questão?
- Caso existam vários ATB a serem escolhidos, qual a melhor escolha?
- A associação entre ATB é adequada?
- Quais são os fatores importantes do hospedeiro que podem determinar o uso ou não de determinado antimicrobiano?
- Qual a melhor via de administração?
- Qual a dose apropriada?
- O tratamento inicial precisa ser modificado após o resultado da cultura?
- Qual a duração da terapia? Há possibilidade de aparecimento de resistência durante um tratamento prolongado?

4 TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIBIÓTICOS (TSA)

Já foi visto que algumas bactérias podem se tornar resistentes a determinados medicamentos por acúmulo de mutações genéticas, as quais podem ser transmitidas à população descendente por meio dos plasmídeos, a partir dos processos de transdução, transformação ou conjugação. O aumento do número de bactérias resistentes pode estar vinculado ao mecanismo de “seleção induzida”, ou seja, os antibióticos lisam os organismos sensíveis, deixando ilesos os resistentes; ou através de disseminação, que acontece pela ingestão e/ou contato com alimentos compostos por antimicrobianos.

Dessa forma, a realização do TSA ou antibiograma, em alguns casos, vê-se necessária, com o intuito de verificação do comportamento *in vitro* de determinado microrganismo perante alguns antibióticos.

Os profissionais responsáveis pela escolha dos ATB testados para a constatação do comportamento *in vitro* das bactérias são infectologistas, microbiologistas, membros das comissões de controle de infecção hospitalar (CCIH), farmacêuticos hospitalares, ressaltando-se que essa tarefa é de extrema relevância, mesmo porque uma placa de TSA, para um MO, comporta na maioria das vezes apenas 12 (doze) antimicrobianos.

Além disso, é importante ter o conhecimento de *quando* solicitar o antibiograma, pois MO com sensibilidade constante a determinado ATB não exigem a confecção do mesmo, como é o caso de *Streptococcus pyogenes* perante a benzilpenicilina, por exemplo. Por outro lado, existem bactérias com variação de sensibilidade, tais quais enterobactérias, estafilococos – entre outras – as quais, de certa forma, impõem a necessidade de um TSA comprobatório, a fim de que se saiba qual será o ATB com mais eficácia no combate a esses representantes do Reino Monera.

Somente no ano de 2016, o Brasil criou um documento regulamentador do que *fazer frente a cada MO e a cada processo infeccioso específico*. Até então, os exames de TSA eram baseados nos regulamentos americano e europeu, fato que poderia gerar *vieses* nos resultados obtidos, visto que a epidemiologia sofre variação nessas diferentes localidades. Dessa maneira, os dados obtidos em um antibiograma são emitidos “em grupos”:

- **Grupo A:** representa os fármacos mais baratos e de menor resistência para o combate do MO em questão: são os de primeira escolha, testados e reportados;
- **Grupo B:** são os medicamentos de segunda escolha, utilizados em situações de inviabilidade da administração dos representantes do grupo A: testados e reportados seletivamente;
- **Grupo C:** refere-se às drogas suplementares e reportadas de modo seletivo. São os fármacos mais caros e com maior possibilidade de resistência;
- **Grupo U:** medicamentos testados em isolados de urina.

5 CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS

A classificação das variadas classes de antibióticos pode ser feita a partir de diversos critérios: mecanismo de ação, espectro de ação, estrutura química, fontes de origem, organelas atingidas. No entanto, o presente capítulo irá obedecer a divisão estabelecida a partir do mecanismo de ação dos fármacos.

- **Inibição da síntese de parede celular:** beta-lactâmicos;
- **Inibição da síntese proteica:** tetraciclina, macrolídeos;



- **Provocação de leitura equivocada do RNA com consequente codificação errônea das proteínas:** aminoglicosídeos;
- **Inibição da DNA girase:** quinolonas;
- **Interferência no metabolismo intermediário:** sulfonamidas.



REFERÊNCIAS

Marshall JC, al Naqbi A: Principles of source control in the management of sepsis. *Critical care clinics* 2009, 25(4): 753- 768, viii-ix.

Kumar A: Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Critical care clinics* 2009, 25(4): 733-751, viii.

Hujer AM, Bethel CR, Hujer KM, Bonomo RA: Antibiotic resistance in the institutionalized elderly. *Clinics in Laboratory Medicine* 2004, 24(2): 343-361.

Drusano GL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Infect Dis* 2007, 45 Suppl 1: S89-95.

Drusano GL. Human pharmacodynamics of beta-lactams, aminoglycosides and their combination. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1990; 74: 235-248.

Baquero F, Baquero-Artigao G, Canton R, Garcia-Rey C: Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2002, 50 Suppl S2: 27-37.

Chastre J, Luyt CE, Combes A, Trouillet JL: Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimens for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006, 43 Suppl 2: S75-81.