

**Disciplina: FARMACOLOGIA**

**Professor: Edilberto Antonio Souza de Oliveira (www.easo.com.br)**

**Ano: 2008**

## **APOSTILA Nº 05**

### **RESUMO DOS ANTIBIÓTICOS QUE ATUAM COMO ANTIBACTERIANOS**

#### **Introdução**

O termo *microrganismo* ou *micróbio* é utilizado, geralmente, para descrever bactérias, fungos e vírus. E, a palavra *parasita* é utilizada quando referimos, principalmente, a helmintos e protozoários, embora também este termo parasita possa ser utilizado para se referir a qualquer organismo capaz de provocar uma ou mais doenças.

A palavra **quimioterapia** é utilizada atualmente tanto para o uso de produtos químicos, naturais ou sintéticos, utilizados para inibir o crescimento de células malignas ou cancerosas no organismo humano, assim como, para as substâncias produzidas por alguns microrganismos (principalmente bactérias e cogumelos) que tem a capacidade de destruir ou inibir o crescimento de outros microrganismos, sendo, nestes casos, denominados também de antibióticos, principalmente, quando agem contra as bactérias, pois, a maioria das doenças infecciosas são causadas por bactérias.

O termo quimioterapia foi introduzido em 1907 por Paul Ehrlich descrevendo os seus estudos iniciais sobre o parasita (*Trypanosoma brucei*) transmitido pela mosca conhecida como tsé-tsé, e, que causa a tripanosomíase africana (doença do sono).

Podem também ser usados outros termos como: **anti-infecciosos** (significando os fármacos que agem contra a infecção); **bacteriostáticos** (agem contra os microrganismos inibindo o crescimento e a duplicação mas não provoca a destruição, podendo o microrganismo voltar a crescer com a suspensão do uso do antibiótico); **bactericidas** (agem com efeito letal e irreversível sobre os microrganismos sensíveis); **fungistáticos** (inibindo o crescimento e duplicação dos fungos mas não provoca a destruição, podendo o microrganismo voltar a crescer com a suspensão precoce do uso do antibiótico); **fungicidas** (agem com efeito letal e irreversível sobre os fungos sensíveis).

**Em caso de tratamento com fármaco bacteriostático, os níveis plasmáticos devem ser mantidos em concentração terapêutica até que a população bacteriana tenha sido reduzida a um nível subclínico.**

#### **Estrutura e funções da célula bacteriana**

Os agentes quimioterápicos devem ser tóxicos para os micróbios invasores, e, inócuos para o organismo humano, sendo útil o conhecimento das diferenças estruturais e bioquímicas entre o microrganismo e o hospedeiro.

De acordo com o método de Gram utilizado para corar os microrganismos, são classificados como Gram-positivos os micróbios que são corados por esse método, e, são considerados como Gram-negativos os que não são corados pelo referido método. O que determina a coloração ou não corresponde às diferenças estruturais entre as bactérias e as conseqüentes implicações em relação às ações dos antibióticos.

A célula de uma **bactéria gram-positiva** é circundada pela **parede celular** onde se encontra o *peptidoglicano* em todas as formas de bactérias, com exceção dos micoplasmas.

O peptidoglicano é formado por cadeias dissacarídicas, ligadas entre si através de pontes peptídicas.

Internamente à parede celular existe a *membrana plasmática* formada por dupla camada de fosfolipídios e proteína, onde toda a energia da célula é produzida.

Não existe qualquer tipo de esterol na membrana plasmática.

No interior da célula bacteriana existe o citoplasma contendo as proteínas solúveis, os ribossomos que participam da síntese de proteínas, entretanto, a célula bacteriana não contém mitocôndria, nem núcleo, nem histonas, existindo somente um cromossomo onde se encontra toda a informação genética da bactéria.

A célula de uma **bactéria gram-negativa** além de apresentar as estruturas da gram-positiva, possui de fora para dentro, uma *membrana externa* à parede celular com dupla camada de lipídios, contendo proteína, semelhante à membrana plasmática, possuindo também polissacarídeos que diferem nas diferentes cepas de bactérias, sendo importantes fatores que determinam a antigenicidade da bactéria, constituindo as endotoxinas que podem desencadear reações inflamatórias, ativar o sistema complemento, provocar a febre e/ou outros aspectos da inflamação.

Entre a membrana externa e a membrana plasmática existe o espaço periplasmático que contém enzimas e outros componentes.

Portanto, a complexidade da membrana externa da bactéria gram-negativa também dificulta a penetração de antibióticos, sendo que alguns destes são menos ativos contra gram-negativos do que contra gram-positivos.

Os antibióticos que apresentam problemas de penetração na bactéria gram-negativa, são: **Penicilina G, meticilina, rifampicina, ácido fusídico, vancomicina, bacitracina, novobiocina**, e, os **macrolídeos**.

Os principais microrganismos **gram-negativos** são:

Cocos: *neisserias (gonococos – meningococos)*.

Bacilos: *Bacteroides – Enterobacter – Escherichia – Klebsiella – Proteus – Salmonella – Shigella – Providencia – Acinetobacter – Bordetella – Brucella – Haemophilus ducreyi – Francisella tularensis*.

Os principais microrganismos **gram-positivos** são:

Cocos: *estafilococos – estreptococos*.

Bacilos: *Clostridium – Bacillus – Listeria – Corynebacterium*.

São divididas em três classes gerais, as reações bioquímicas que envolvem a formação das bactérias **gram-negativas e gram-positivas**:

Classe I – corresponde a utilização de glicose ou de alguma outra fonte de carbono para a produção de energia (ATP) e de compostos simples de carbono, que são utilizados como precursores na classe seguinte de reações.

Classe II – compreende a utilização da energia (adquirida na reação bioquímica classe I) e dos precursores para produzir todas as pequenas moléculas, como os aminoácidos, nucleotídeos, fosfolipídios, carboidratos, aminoaçúcares, e, fatores de crescimento.

Classe III – as pequenas moléculas produzidas na reação classe II são agrupadas em moléculas maiores (macromoléculas), como as proteínas, RNA, DNA, polissacarídeos e peptidoglicano.

A enzima denominada *DNA girase* ou *topoisomerase II* é a responsável pela iniciação da síntese de DNA na bactéria.

Portanto, o conhecimento dessas classes de reações bioquímicas que ocorrem na bactéria, também são importantes para o estudo das ações dos antibióticos.

### **Resumo sobre DNA recombinante, plasmídios, transposons, e, biofilme**

O **DNA recombinante** consiste em um novo tipo de molécula de DNA construída a partir de dois ou mais segmentos diferentes de DNA, ou seja, consiste na habilidade de construir novas combinações de moléculas de DNA que não existiam na natureza. Novas técnicas de recombinação de DNAs estão sendo desenvolvidas e cada vez mais, está sendo possível manipular a engenharia genética.

Testes de DNA para determinação de paternidade são hoje em dia realizados por meio da tecnologia de PCR (*polymerase chain reaction* ou reação de polimerase em cadeia).

O PCR consiste em fazer cópias de DNA “in vitro”, usando os elementos básicos do processo de replicação natural do DNA.

Em exames clínicos a técnica de amplificação de DNA pela reação da polimerase em cadeia (PCR, *Polymerase Chain Reaction*) é muito utilizada. **No diagnóstico de infecção de um paciente por um determinado vírus, por exemplo, a técnica permite a amplificação específica de material genético do vírus. A especificidade da reação é garantida pelos oligonucleotídeos iniciadores, complementares à seqüência do DNA viral.**

Frequentemente, as **bactérias** são utilizadas como hospedeiros para a manutenção e amplificação de moléculas de DNA recombinante derivadas de bactérias ou até mesmo de organismos superiores. Mas existem diferentes métodos para se criar moléculas de DNA recombinante, onde cada um explora as propriedades de enzimas diferentes.

O **organismo recombinante** corresponde ao que tem inserido em seu material genético gene(s) de organismo(s) da mesma espécie a qual pertence (contrapondo-se ao organismo transgênico que recebe material genético de organismo de espécie distinta).

O **organismo transgênico** compreende o que tem inserido em seu material genético gene(s) de organismo(s) de outra espécie. É usado também de uma maneira mais ampla, abrangendo organismos que têm seu material genético manipulado.

Os **plasmídeos** (também denominados **Plasmídios**) são moléculas de DNA circulares, covalentemente ligadas, com tamanhos variando entre a mil vezes menores a dez vezes menores que o cromossomo bacteriano. A maioria das bactérias conhecidas transporta um ou mais tipos de plasmídios. Os genes que transportam não são essenciais à sobrevivência da bactéria, mas podem condicionar características adicionais tais como fatores de virulência, resistência a agentes antimicrobianos, bacteriocinas, toxinas, fixação de nitrogênio e utilização de fontes não usuais de carbono.

Muitas das características condicionadas por genes plasmídicos contribuem para a adaptabilidade da bactéria em condições especiais. As bactérias não constroem seus próprios plasmídios, mas os adquirem através do fenômeno da conjugação bacteriana, na qual uma bactéria transportando um plasmídio o transfere para uma outra bactéria, mantendo para si uma cópia deste.

O **transposon** corresponde à pequena seqüência de DNA que é capaz de se mover dentro do genoma de uma localização para outra, portanto, os **transposons** são fragmentos de DNA linear considerados elementos genéticos móveis capazes de se inserirem em diferentes pontos do cromossomo bacteriano. Após inserir-se em um determinado sítio do cromossomo, o transposon pode deixar uma cópia neste sítio, e, inserir-se em outro ponto do cromossomo, um fenômeno denominado transposição. Os transposons codificam uma ou mais proteínas que conferem características como resistência a drogas antimicrobianas, enterotoxinas, e, enzimas degradativas.

O **Biofilme** consiste na comunidade estruturada de células aderentes a uma superfície inerte (abiótica) ou viva (biótica). A maior parte da atividade bacteriana na natureza ocorre, não com as células individualizadas, mas com as bactérias organizadas em comunidades sob a forma de um biofilme.

As bactérias estão presentes nos ambientes ou como células livres ou formando comunidades microbianas que variam em complexidade. Como células livres encontram-se em suspensão no ar, mergulhadas na água, associadas a tecidos animais ou vegetais, sobre ou no interior de partículas de solo, sobre rochas e objetos. Contudo, a vida microbiana na forma de células isoladas não é freqüente na natureza, inclusive a maioria das bactérias encontradas em condições naturais ou em equipamentos clínicos ou industriais vivem em comunidades aderidas às suas superfícies. Comunidades microbianas complexas são responsáveis pelos ciclos biogeoquímicos que mantêm a vida no planeta.

**Os biofilmes também têm importância clínica**, por exemplo, a placa bacteriana que se forma sobre a superfície dos dentes, a colonização bacteriana de cateteres, e, implantes plásticos são exemplos de biofilmes que podem causar doenças. Infecções hospitalares em pacientes com cateteres urinários ou venosos são geralmente precedidas pela formação de biofilmes nas paredes internas dos cateteres, pois, fragmentos liberados do biofilme podem penetrar na bexiga ou na corrente sanguínea. Biofilmes também se formam sobre implantes plásticos contaminados como em válvulas cardíacas artificiais.

Instrumentos esterilizados podem ser contaminados com membros da microbiota orgânica durante sua inserção. Se o cateter permanecer no local por um período de tempo, os biofilmes desenvolvem-se, e, servem de fonte de infecções duradouras por liberam células bacterianas continuamente.

Os membros de biofilmes são mais refratários a antibióticos que organismos livres, e, são parcialmente protegidos da ação destruidora dos fagócitos. Implantes plásticos contaminados com bactérias são removidos cirurgicamente ao invés de se tratar o paciente com antibióticos. Pesquisas são feitas para o desenvolvimento de plásticos que inibam a formação de biofilmes.

Os fatores que contribuem para que as bactérias tenham grande capacidade de se aderir, e, colonizar quase qualquer tipo de superfície com a qual entrem em contato incluem flagelos, fímbrias, adesinas e polímeros da cápsula bacteriana, além de forças de adesão como atração eletrostática e hidrofóbica, força de Van der Waals, pontes de hidrogênio, e, ligações covalentes.

### **Resistência bacteriana**

A resistência bacteriana ocorre quando a bactéria evolui para combater o mecanismo de ação do fármaco.

**Acredita-se que o desenvolvimento da resistência bacteriana a antibióticos foi acelerada pelo uso indiscriminado desses medicamentos tanto nos seres humanos, quanto no gado.**

Estudos têm mostrado que existem três tipos de resistência bacteriana: Resistência intrínseca, resistência por mutação, e, resistência mediada por plasmídeo.

A resistência intrínseca é descrita quando a bactéria evolui para a produção de uma enzima capaz de degradar o fármaco, por exemplo, a enzima *b*-lactamase, sendo uma resistência intrínseca ao microrganismo.

A resistência por mutação ocorre com a evolução, e, mutação que leve a alteração estrutural do microrganismo impedindo as ações do fármaco.

A resistência mediada por plasmídeo é a que envolve a passagem de informação da resistência por mutação de um microrganismo para outro, assim, o DNA alterado, que confere a resistência, é envolvido (empacotado) dentro de um plasmídeo que pode ser transferido a outros organismos.

### **Sepse**

A **infecção** é conceituada como a reprodução, e, o desenvolvimento de micróbios patogênicos levando à resposta do organismo.

A palavra séptica vem do grego *septikos* que significa “que causa putrefação”, atualmente interpretado como o que causa infecção. A palavra sepsia também vem do grego *sepsis* significando “podridão”.

A **sepsis** é conceituada como uma reação de adaptação inadequada infecção grave em que ocorre a liberação de uma variedade de mediadores inflamatórios (conhecidos também como agentes inflamatórios).

Esses mediadores tanto podem ser produtos metabólicos bacterianos, como citocinas produzidas pelos seres humanos durante a inflamação ou outra doença inflamatória. Assim, podem causar a falência de vários sistemas orgânicos, como por exemplo, a supressão da função cardíaca, e, a síndrome de angústia respiratória aguda, sendo comum o desenvolvimento de insuficiência renal, além da possibilidade de provocar a coagulação intravascular disseminada.

### **Antibióticos antibacterianos bacteriostáticos e bactericidas**

Alguns antibióticos antibacterianos podem ser bactericidas ou bacteriostáticos, na dependência do microrganismo ou da associação com outros antibióticos, por exemplo, o **cloranfenicol**, que age como bacteriostático contra muitos microrganismos, é bactericida contra o *Haemophilus influenzae*. As sulfas e a trimetoprima, isoladamente, são bacteriostáticas, entretanto, quando associadas tornam-se bactericidas.

Os principais antibióticos que são considerados **bactericidas**, são: Amoxicilina – ampicilina – bacitracina – canamicina – carbenicilina – cefalosporinas – estreptomicina – gentamicina – oxacilina - penicilina - polimixina - rifampicina.

Os principais antibióticos que são considerados **bacteriostáticos** são: Ácido nalidíxico - eritromicina – lincomicina – nitrofuranos – tetraciclina.

### Sensibilidade da bactéria ao antibiótico

A sensibilidade da bactéria ao antibiótico constitui fator importante para o sucesso terapêutico da respectiva infecção bacteriana, e, o ideal é que o antibiótico a ser usado para o tratamento de determinada infecção seja selecionado após a identificação e determinação de sua sensibilidade ao fármaco. No entanto, em pacientes críticos em que a espera possa ser fatal ou que faltem recursos para a realização destes exames, deve ser indicada a terapia empírica imediata.

Assim, a **escolha do antibiótico na ausência de dados da sensibilidade deve ser fundamentada pela história clínica, e, o respectivo local da infecção**, além de levar em consideração o estado geral do paciente, as condições do sistema imunológico, da função renal, da função hepática, e, inclusive, em caso de mulher, deve ser observada se existe a contra-indicação do uso do fármaco em caso de gravidez ou lactação.

Quando se refere a um antibiótico, o termo *amplo espectro* significa que o fármaco é eficaz contra muitos micróbios, enquanto um antibiótico é considerado de *espectro limitado* quando a eficácia é limitada a alguns microrganismos.

A sensibilidade da bactéria ao antibiótico não deve ser confundida com a hipersensibilidade do indivíduo ao antibiótico, o que corresponde a reação alérgica.

O local e a natureza da infecção são fatores importantes na escolha do antibiótico, por exemplo, uma infecção na pele causada por estafilococo pode responder bem ao uso de antibiótico bacteriostático, entretanto, se o mesmo microrganismo provocar uma septicemia, deve ser utilizado um antibiótico bactericida, inclusive em altas doses.

**A resistência microbiana aos antibióticos tem recebido cada vez mais a atenção do Sistema Público de Saúde devido aos altos índices presentes nos hospitais no Brasil.**

A determinação da sensibilidade de bactérias aos antimicrobianos é uma das principais funções do microbiologista clínico. Vários tipos de exames podem ser solicitados ao laboratório para auxiliar a escolha terapêutica, por exemplo, o teste laboratorial **mais** adequado para cada situação clínica como:

1 – Em caso de paciente ambulatorial, mulher jovem, com sua primeira infecção urinária, torna-se recomendável o **antibiograma de difusão em disco**.

O antibiograma corresponde à determinação, em laboratório de Microbiologia, do grau de sensibilidade de um microrganismo a determinados antibióticos ou antibacterianos. Serve como orientação para a prescrição da droga mais adequada para o tratamento.

2 - Paciente com infecção hospitalar por bactéria multirresistente deve ser verificada a **concentração mínima inibitória do antibiótico**.

3 – Em caso de paciente com osteomielite crônica fazendo uso de antibióticos nefrotóxicos, deve ser avaliado o **poder bactericida do soro do paciente**, durante tratamento

### Resumo sobre os Fármacos Antineoplásicos

Estudos revelam que a quimioterapia antineoplásica começou a ser utilizada no final do século XIX, com a descoberta da solução de Fowler (arsenito de potássio) por Lissauer, em 1865, e, da toxina de Coley (associação de toxinas bacterianas), em 1890.

Entretanto, foi a partir da observação dos efeitos da explosão de um depósito de gás mostarda em Bari, Itália, em 1943, durante a Segunda Guerra Mundial, ocasionando mielodepressão intensa e morte por hipoplasia de medula óssea entre soldados expostos, foi estudada a administração do gás mostarda em pacientes com linfoma de Hodgkin, e leucemia crônica, constituindo um

projeto de pesquisa desenvolvido por farmacologistas do Pentágono, o que acelerou, então, inúmeras pesquisas buscando-se ampliar o potencial de ação, e reduzir a toxicidade dessas drogas.

As neoplasias recebem nomes diferentes de acordo com a localização e forma:

Tecido epitelial - CARCINOMA

Tecido conjuntivo – SARCOMA

Gânglios linfáticos – LINFOMA

Glóbulos brancos – LEUCEMIA (que pode variar o nome de acordo com o quadro sanguíneo)

### **Classificação dos Fármacos Antineoplásicos.**

**AGENTES ALQUILANTES** (são os que interferem principalmente na replicação do DNA):

Mostardas nitrogenadas (Ciclofosfamida, clorambucila, ifosfamida, melfalano)

Alquil sulfonatos (Bussulfano)

Nitrosouréias (Carmustina, fotemustina, lomustina, semustina, estreptozocina)

Etileniminas (Tiotepa)

Triazenos (Dacarbazina, temozolomida)

**ANTIMETABÓLITOS** (inibem a reprodução celular pela interferência na produção de proteínas):

Antagonista do folato (Metotrexato, raltrexato)

Análogo das purinas (Cladribina, fludarabina, mercaptopurina, tioguanina)

Análogos das pirimidinas (Citarabina, capecitabina, fluorouracila, gencitabina)

Compostos de platina (Carboplatina, cisplatina, oxaliplatina)

**ANTIBIÓTICOS** (são os fármacos antineoplásicos obtidos pela fermentação microbiana):

Bleomicina, doxorubicina, daunorrubicina, dactinomicina, epirubicina,

idarrubicina, mitomicina

**PRODUTOS VEGETAIS** (são os extraídos dos vegetais, e, tem a ação de inibir a divisão celular na metástase):

Vincristina, vimblastina, vinorelbina, etopósido, tenipósido

**HORMÔNIOS E ANÁLOGOS** (influenciam nos processos ligados à síntese de RNA e proteínas):

Esteróides adrenocorticais – Androgênios – Antiandrogênios - Estrógenos - Antiestrógenos

Progestinas

### **Outros medicamentos antineoplásicos diversos:**

Hidroxiuréia – Procarbazina – Hexametilamina – BCG intravesical – Extrato metanólico de BCG – Imatinib – Fármacos imunomoduladores – Fatores do crescimento celular.

Os profissionais de saúde que manipulam estes fármacos devem lembrar das medidas de segurança (o uso equipamentos de proteção individual, por exemplo), devendo estar devidamente qualificados, e, cientes dos riscos, pois, as evidências científicas comprovam que os riscos advindos da manipulação de quimioterápicos antineoplásicos podem envolver a inalação de aerossóis, o contato direto da droga com a pele, e, mucosas, além de outras formas de contaminação que podem provocar danos à saúde dos trabalhadores, como mutagenicidade, infertilidade, aborto, malformações congênitas, disfunções menstruais, assim como, sintomas imediatos como tontura, cefaléia, náusea, alterações de mucosas, e, reações alérgicas em trabalhadores que manipularam essas drogas.

### **CLASSIFICAÇÃO DOS AGENTES ANTIBACTERIANOS**

Os agentes antibacterianos são classificados nos seguintes grupos:

**Inibidores da síntese da parede celular – antagonistas de folato – inibidores da síntese de proteínas – quinolônicos e antissépticos do trato urinário – fármacos antimicobactérias – antibióticos com ação predominante sobre protozoários.**

**INIBIDORES DA SÍNTESE DA PAREDE CELULAR** - constituem os bactericidas que interferem na síntese de peptidoglicanos que formam a parede celular dos microrganismos, sendo que este grupo se subdivide em:

*Antibióticos beta-lactâmicos;*

*Inibidores da beta-lactamase;*

**Outros antibióticos que inibem a síntese da parede celular.**

**Antibióticos beta-lactâmicos** – (apresentam o anel beta-lactâmico fundido com o anel tiazolidínico): correspondentes aos subgrupos das **penicilinas, cefalosporinas, carbapanêmicos, monobactâmicos.**

As penicilinas e as cefalosporinas possuem estruturas similares.

## PENICILINAS

As penicilinas obtidas de culturas dos fungos *Penicillium notatum* e *Penicillium chrysogenum*, possuem em sua composição um ácido penicilínico, e, tendo como núcleo o ácido penicilânico (derivadas do ácido 6-aminopenicilânico)

São consideradas **penicilinas naturais**: Benzilpenicilina ou penicilina G; penicilina G procaína; penicilina G benzatina; penicilina V ou Fenoximetilpenicilina.

A benzilpenicilina é usada nas formas livre, de sais sódico ou potássico.

Todos os produtos naturais, após sofrerem transformações químicas, originaram os derivados semi-sintéticos.

As principais indicações da penicilina são: Infecções cutâneas, articulares, ósseas, vias urinárias, sendo também frequentemente utilizadas em casos de faringite, laringite, meningite, bronquite, sífilis, gonorréia, endocardite.

Constituindo a primeira escolha para muitas infecções, algumas vezes o tratamento com penicilinas é iniciado de modo empírico quando se acredita que o microrganismo é sensível à penicilina, enquanto são aguardados os resultados dos exames laboratoriais necessários para a identificação do microrganismo responsável pela infecção, e, a respectiva sensibilidade a antibióticos.

A oxacilina, a nafcilina, a cloxacilina e a dicloxacilina são consideradas *penicilinas antiestafilocócicas* porque são resistentes as penicilinases.

A ampicilina e a amoxicilina são eficazes contra bactérias gram-negativas sendo denominadas *penicilinas de espectro ampliado*.

A amoxicilina é menos afetada pela presença do alimento no trato gastrointestinal do que a ampicilina. A amoxicilina possui boa atividade contra a *Salmonella*, enquanto a ampicilina apresenta boa atividade contra a *Shigella*. Raramente são utilizadas as penicilinas no tratamento da meningite em função da incapacidade de atravessar a barreira hematoencefálica.

A carbenicilina, a ticarcilina, e, a piperacilina são denominadas *penicilinas antipseudomonas* porque tem ação contra *Pseudomonas aeruginosa*.

| Nomes de alguns fármacos   | Alguns nomes comerciais:  |
|--|---|
| <b><i>Benzilpenicilina potássica</i></b><br>(IM e IV em casos de infecções graves como meningite bacteriana, e, endocardite) | <i>Cristalpen</i><br><i>Megapen</i>                                       |
| <b><i>Benzilpenicilina benzatina ou Penicilina G benzatina</i></b>   | <i>Benzetacil</i><br><i>Longacilin</i>                                    |
| <b><i>Benzilpenicilina procaína ou Penicilina G procaína</i></b>   | <i>Linfocilin</i><br><i>Wycillin</i><br>(são associações com a potássica) |
| <b><i>Penicilina V ou fenoximetilpenicilina</i></b> (oral)   | <i>Meracilina – Pen-ve-oral</i>   |
| <b><i>Ampicilina</i></b> (oral, IM e IV)   | <i>Binotal – Ampicil</i>  |
| <b><i>Amoxicilina</i></b> (oral)   | <i>Amoxil – Novocilin</i>   |
| <b><i>Carnenicilina</i></b> (IM e IV)  | <i>Carbenicilina</i>  |
| <b><i>Metampicilina</i></b>  | <i>Pravacilin</i>   |
| <b><i>Oxacilina</i></b> (oral, IM e IV)  | <i>Staficilin-N</i>   |
| <b><i>Dicloxacilina</i></b> (oral, IM e IV)  | <i>Dicloxacilina</i>  |
| <b><i>Piperacilina</i></b> (IM e IV)   | <i>Tazocin</i>  |
| <b><i>Mezlocilina</i></b> (IM e IV)  | <i>Mezlin</i>   |
| <b><i>Ticarcilina</i></b> (IM e IV)  | <i>Ticar</i>  |

|                            |                |
|----------------------------|----------------|
| <i>Nafcilina</i> (IM e IV) | <i>Unipen</i>  |
| <i>Cloxacilina</i> (oral)  | <i>Tegopen</i> |

A benzilpenicilina não atravessa a barreira hematoencefálica quando não há inflamação no SNC porque a penicilina circula ligada a albumina do plasma, mas, em caso de inflamação do SNC, como meningite, a barreira hematoencefálica fica comprometida tornando as aberturas (da barreira) grandes o suficiente que viabilizam a passagem da penicilina.

A **ampicilina** e a **amoxicilina** são consideradas aminopenicilinas, sendo que a amoxicilina é menos afetada pela presença do alimento no trato gastrointestinal do que a ampicilina. A amoxicilina possui boa atividade contra a *Salmonella*, enquanto a ampicilina apresenta boa atividade contra a *Shigella*.

Raramente são utilizadas as penicilinas no tratamento da meningite em função da incapacidade de atravessar a barreira hematoencefálica.

A **penicilina G** é ineficaz na terapia das infecções causadas por organismos produtores de penicilinase como estafilococos, bacilos, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *M. tuberculosis*. Pois, a penicilinase provoca a hidrólise do anel beta-lactâmico da penicilina G originando o ácido penicilóico inativo.

O uso das penicilinas resistentes à penicilinase deve ser reservado para as infecções causadas por estafilococos produtores de penicilinase.

A **oxacilina** (*Staficilin-N*) é específica para bactérias gram-positivas. **Oxacilina, cloxacilina, nafcilina e dicloxacilina** são resistentes à penicilinase (produzida pelos microrganismos), sendo eficazes contra os estafilococos, principais produtores da penicilinase.

### Efeitos adversos das penicilinas

Geralmente, as penicilinas apresentam elevado índice terapêutico e relativamente são atóxicas para o organismo humano.

As **reações alérgicas** constituem os principais efeitos adversos do uso das penicilinas, freqüentemente, a sensibilização é resultante do tratamento prévio com uma penicilina.

A maioria das reações alérgicas a penicilina é resultante da sensibilidade ao anel beta-lactâmico na estrutura da penicilina. A penicilina é biotransformada em peniciloíla que se liga a albumina plasmática, e, essa combinação ativa uma reação imune, o que resulta em grande quantidade de liberação de histamina.

Quando as reações ocorrem imediatamente são denominadas **reações imediatas**, em até trinta minutos após a administração da penicilina, sendo as mais perigosas, e, os sintomas são provocados principalmente pela liberação de histamina e outras substâncias produzidas por mastócitos e basófilos. Neste caso, os sintomas mais freqüentes correspondem à urticária, asma, rinite, angioedema, anafilaxia e edema de laringe. São denominadas de **reações aceleradas** quando ocorrem entre uma e setenta e duas horas após a administração de penicilinas, sendo que, embora estas reações, na maioria dos casos não provoquem a morte, pode também causar o edema de laringe e levar ao óbito.

As **reações tardias** são consideradas quando ocorrem após as setenta e duas horas e até semanas após a administração da penicilina podendo também provocar erupção, artralgia, e, urticária.

Em pacientes com insuficiência renal, podem ocorrer convulsões ao serem administradas doses elevadas de penicilinas.

As penicilinas não são nefrotóxicas, porém, principalmente com o uso da meticilina pode ocorrer a nefrite intersticial alérgica.

Geralmente, doses elevadas de penicilinas podem provocar prolongamento do tempo de sangramento devido prejudicar as funções das plaquetas.

A **meticilina** deve ser administrada por via parenteral, não devendo ser administrada por via oral devido ser ácido-lábil, ou seja, sofre a inativação pelo ácido gástrico, sendo este antibiótico efetivo contra praticamente todas as linhagens de *S. aureus*.

### CEFALOSPORINAS



As **cefalosporinas** apresentam maior atividade em geral contra bactérias gram-negativas em comparação com os compostos do tipo da penicilina G, sendo consideradas como segunda escolha para muitas infecções.

As cefalosporinas possuem um ácido cefalosporínico, e, são obtidas por *Cephalosporium acremonium* e *Streptomyces lactamdurans*.

As principais indicações clínicas das cefalosporinas são: Pneumonia (causada por microrganismos sensíveis; infecções das vias urinárias, principalmente na gravidez ou em pacientes que não respondem a outros antibióticos); sinusite (como exemplo, o cefadroxil por via oral); infecção do trato biliar; meningite, como a ceftriaxona (*Rocefin*) (*Triaxin*), e, a cefotaxima (*Claforan*); septicemia, por exemplo, a cefuroxima (*Zinnat*) (*Zinacef*).

A cefazolina (*Kefazol*) (*Cefamezin*) é o antibiótico mais utilizado como profilático na maioria das cirurgias.

Os efeitos adversos das cefalosporinas consistem principalmente na hipersensibilidade, muito semelhantes às que ocorrem com a penicilina. Portanto, devem ser administradas com precaução a pacientes com história de alergia à penicilina. Principalmente com a cefradina (*Velosef*) foi relatada a ocorrência de nefrotoxicidade.

Atualmente, as cefalosporinas estão classificadas em quatro grupos: *Cefalosporinas de primeira geração – de segunda geração – de terceira geração – de quarta geração*.

**Cefalosporinas de primeira geração** – consistem nas primeiras cefalosporinas com espectro de atividade mais estreito do que as de 2ª e 3ª geração, sendo eficazes contra micróbios como os estreptococos, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*. Embora possua boa atividade contra os cocos gram-positivos e algumas cepas de estafilococos, os enterococos e os estafilococos resistentes à meticilina não são sensíveis a este grupo de fármacos. Constituem alternativa às penicilinas antiestafilocócicas ou antiestreptocócicas quando o paciente é alérgico à penicilina, e, são também usadas em infecções leves a moderadas do trato respiratório, do trato urinário, da pele e ósseas quando são provocadas por microrganismos sensíveis.

Nomes de alguns fármacos de 1ª geração

Alguns nomes comerciais:

|  |   |
|--|---|
| <b>Cefazolina</b> (oral, IM e IV)<br>(antibacteriano mais usado como profilático na maioria das cirurgias devido apresentar ação mais prolongada, com boa penetração óssea – via parenteral) | ( <i>Cefamezin</i> )( <i>Kefazol</i> )                |
| <b>Cefadroxil</b> (oral)   | ( <i>Cefamox</i> ) ( <i>Drocef</i> )                  |
| <b>Cefalexina</b> (oral)   | ( <i>Cefalexin</i> ) ( <i>Keflex</i> )                |
| <b>Cefalotina</b> (IM e IV)  | <i>Keflin</i>   |
| <b>Cefapirina</b> (IM e IV)  | <i>Cefadyl</i>  |
| <b>Cefradina</b> (oral, IM e IV)   | <i>Velosef</i>  |
| <b>Cefaclor</b> * (uso oral)<br>(tem sido associada à doença do soro)  | ( <i>Ceclor</i> ) ( <i>Faclor</i> ) ( <i>Plecor</i> ) |

\*O cefaclor tem sido classificado por alguns autores como cefalosporina de primeira geração, enquanto outros autores classificam como de segunda geração, e, cefaclor tem sido utilizada principalmente para tratamento da otite média aguda e sinusite aguda.

A ocorrência de tromboflebite com a administração endovenosa de **cefalotina** é considerada quase universal.

**Cefalosporinas de segunda geração** – além do espectro semelhante as cefalosporinas de primeira geração, são mais ativas contra bactérias gram-negativas, sendo também eficazes contra o *Haemophilus influenzae* que freqüentemente provoca infecções no trato respiratório e ouvido médio. Entretanto, nenhuma destas cefalosporinas apresenta atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter*.

Nomes de alguns fármacos de 2ª geração

Alguns nomes comerciais:

|                             |                |
|-----------------------------|----------------|
| <b>Cefonicida</b> (IM e IV) | <i>Manocid</i> |
| <b>Ceforanida</b> (IM e IV) | <i>Precef</i>  |

|   |                |
|---|----------------|
| <b>Cefotetan</b> (IM e IV)<br>(pode apresentar intolerância a bebida alcoólica, o efeito tipo dissulfiram, e, também pode provocar hemorragia devido provocar a hipoprotrombinemia) | <i>Cefotan</i> |
| <b>Cefoxitina</b> (IM e IV)<br>(Utilizada em infecção intra-abdominal e ginecológica, além de apresentar boa atividade contra os anaeróbios, como o <i>Bacteroides fragilis</i> )   | <i>Mefoxin</i> |
| <b>Naftato de cefamandol</b> (IM e IV)<br>(apresenta os mesmos efeitos adversos do cefotetan)   | <i>Mandol</i>  |
| <b>Cefprozila</b> (oral)  | <i>Cefzil</i>  |
| <b>Cefuroxima</b> (oral e parenteral)   | <i>Zinnat</i>  |

**Cefalosporinas de terceira geração** – consistem em um grupo que é mais eficaz contra as bactérias gram-negativas do trato gastrointestinal e do trato respiratório. Embora sejam menos ativas contra cocos gram-positivos do que as cefalosporinas de primeira e segunda geração, as cefalosporinas de terceira geração são mais potentes contra as Enterobacteriaceae, incluindo as cepas produtoras de beta-lactamases.

Nomes de alguns fármacos de 3ª geração

Alguns nomes comerciais:

|  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| <b>Ceftriaxona</b> (IM e IV)<br>(apresenta a meia-vida mais longa de todas as cefalosporina, podendo ser administrada uma vez ao dia, e, apresenta boa penetração óssea) | <i>(Ceftriax) (Rocefin) (Triaxin)</i> |
| <b>Cefotaxima</b> (IM e IV)<br>(apresenta boa penetração no LCR)   | <i>Claforan</i>                       |
| <b>Ceftazidima</b> (IM e IV)   | <i>(Kefadim) (Fortaz) (Taziden)</i>   |
| <b>Ceftizoxima</b> (IM e IV)<br>(possui atividade contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )   | <i>Cefizox</i>                        |
| <b>Moxalactama</b> (IV)  | <i>Moxam</i>                          |
| <b>Cefetamet</b> (oral)  | <i>Globocef</i>                       |
| <b>Cefixima</b> (oral)   | <i>(Cefnax) (Plenax)</i>              |
| <b>Cefoperazona</b>  | <i>(Cefobid) (Tricef)</i>             |
| <b>Cefpodoxima</b>   | <i>Orelox</i>                         |

Neste grupo, a ceftazidima é a que possui maior atividade contra a *Pseudomonas aeruginosa*. No tratamento da meningite e outras infecções provocadas por *Haemophilus influenzae*, tem sido eficazes a ceftazidima e a ceftriaxona (substituindo a associação penicilina+cloranfenicol no tratamento da meningite pediátrica causada pelo *Haemophilus*).

**Cefalosporinas de quarta geração** – apresentam espectro de ação semelhante aos da cefalosporinas de terceira geração, entretanto, são mais ativas contra estafilococos, enterococos, *Citrobacter*, algumas Enterobacteriaceae e *Pseudomonas aeruginosa*.

Este grupo apresenta íons dipolares e alterações no ácido carboxílico que contribuem para a penetração mais rápida nas membranas dos microrganismos gram-negativos.

As cefalosporinas de quarta geração apresentam espectro mais amplo de atividade antibacteriana e são menos sensíveis à hidrólise por algumas beta-lactamases do que as de terceira geração.

Nomes de alguns fármacos de 4ª geração

Alguns nomes comerciais:

|                            |               |
|----------------------------|---------------|
| <b>Cefepima</b> (IM e IV)  | <i>Maxcef</i> |
| <b>Cefpiroma</b> (IM e IV) | <i>Cefrom</i> |

A cefepima é ativa contra microrganismos gram-positivos, e, gram-negativos.

Também a maioria das cefalosporinas apresenta baixa penetração no sistema nervoso central, entretanto, a **ceftriaxona** (*Rocefin*) (*Triaxin*), que constitui uma cefalosporina de terceira geração, é altamente eficaz no tratamento de meningite bacteriana em crianças, por exemplo, provocada pelo *H. Influenzae*.

Em cerca de 5% dos pacientes que recebem cefalosporina ocorre uma reação de hipersensibilidade que se caracteriza por febre, eosinofilia, doença do soro, erupção, e, anafilaxia, sendo também freqüente um resultado positivo do teste de Coombs, entretanto, raramente, ocorre associação com anemia hemolítica. As cefalosporinas são consideradas agentes potencialmente nefrotóxicos.

A administração intravenosa de **cefalotina** (*Keflin*) freqüentemente provoca a tromboflebite.

Principalmente, quando o **cefamandol** (*Mandol*), a **Moxalactama** (*Moxam*), a **cefoperazona** (*Cefobid*) **Cefatriaxona** (*Rocefin*), e, a **cefradina** (*Velosef*) são utilizados, os pacientes devem ser avisados sobre a ocorrência do **efeito dissulfiram**, em caso de uso de bebida alcoólica ou mesmo outro medicamento que contenha álcool (bloqueio da segunda etapa da oxidação do álcool, provocando o acúmulo de acetaldeído). Também devido à possibilidade do **efeito dissulfiram** deve ser recomendado evitar o uso de etanol a todos os pacientes que utilizarem qualquer fármaco do grupo das cefalosporinas.

Também o cefamandol e a cefoperazona podem provocar a hemorragia devido aos efeitos antivitaminas K, sendo necessária a suplementação desta vitamina.

## CARBAPANÊMICOS

Constituem os antibióticos beta-lactâmicos sintéticos que diferem das penicilinas, sendo que um átomo de carbono substituindo o átomo de enxofre no anel tiazolidina. O antibiótico **imipenem** ou **imipenema** constitui o principal representante deste grupo, administrado por via endovenosa, com atividade contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos, e é resistente à hidrólise provocada pela maioria das beta-lactamases. A maioria das bactérias aeróbicas são muito sensíveis ao imipenem, como a *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Haemophilus influenzae*. O imipenem é considerado o antibiótico beta-lactâmico mais potente contra os anaeróbios *Bacteroides*, *Fusobacterium* e *Peptococcus*.

A **cilastatina**, análogo estrutural imipenem, encontra-se associada na preparação deste fármaco, formando a **imipenem/cilastatina** (*Tienam*) porque a cilastatina bloqueia a biotransformação renal do imipenem, aumentando sua concentração no trato urinário.

O imipenem e a cilastatina são administrados unicamente por via parenteral, pois, não são completamente absorvidos por via oral.

Os efeitos adversos do imipenem são: náuseas, vômitos, diarreia, e, em alta concentração pode provocar convulsões.

Outro exemplo de carbapanêmico comercializado no Brasil é o **meropenem** (*Meronem*).

## MONOBACTÂMICOS

Constituem também outro grupo de antibióticos beta-lactâmicos sintéticos, com diferença química no anel beta-lactâmico, sendo o **aztreonam** (*Azactam*) atualmente, o único antibiótico disponível deste grupo, tendo sua principal atividade contra as enterobactérias (gram-negativas), entretanto, não possui atividade contra gram-positivos e anaeróbios. Pode ser administrado por via intramuscular e endovenosa, e, embora seja considerado atóxico, pode provocar urticária e flebite.

### Inibidores da beta-lactamase

Alguns microrganismos provocam a hidrólise do anel beta-lactâmico, destruindo a atividade antibiótica, através da produção das enzimas beta-lactamases (que provocam a hidrólise da ligação amida do anel beta-lactâmico das penicilinas e cefalosporinas) ou produção de um ácido, assim, este grupo de inibidores de beta-lactamase, embora não possua significativa ação antibiótica, quando associado a um antibiótico beta-lactâmico, possui a propriedade de ligar-se à

enzima inibidora beta-lactamase existente em alguns micróbios, inativando esta enzima, e, conseqüentemente, favorecendo a ação do antibiótico beta-lactâmico.

Os estafilococos são os principais produtores das enzimas beta-lactamases dentro do grupo das bactérias gram-positivas (inativando principalmente as penicilinas).

No grupo das bactérias gram-negativas existem variados microrganismos produtores das enzimas beta-lactamases.

Os principais representantes deste grupo de inibidores da beta-lactamase são: **ácido clavulânico**, o **sulbactam** e o **tazobactam**.

O antibiótico **ácido clavulânico** (produzido pelo *Streptomyces clavuligerus*) é um potente inibidor das beta-lactamases, num processo de inibição irreversível, tendo sido muito utilizado em associação com uma penicilina sensível à beta-lactamase para potencializar sua atividade.

Como exemplos, temos a associação do ácido clavulânico com a amoxicilina (*Clavulin*) (*Novamox*) que aumenta a ação deste último contra a *Escherichia coli* produtora da enzima beta-lactamase, e, existem também outras associações, como: **Sulbactam+ampicilina** (*Unasyn*); **Piperacilina+tazobactam** (*Tazocin*); **Ticarcilina+Clavulanato de potássio** (*Timentin*).

#### **Antibióticos polipeptídios que inibem a síntese da parede celular.**

Os principais antibióticos polipeptídios que inibem a síntese da parede celular são: a **vancomicina** (*Vancocina*) (*Vancocid*); **bacitracina** (*Nebacetin*) (*Cicatrene*); **polimixina B** (*Lidosporin*) (*Otosynalar*) (*Elotin*); **teicoplanina** (*Targocid*).

A **vancomicina** (*Vancocina*)(*Vancocid*) isolada do *Streptomyces orientalis*, consiste em um fármaco tóxico, sendo indicado principalmente no tratamento de infecções graves provocadas por cocos Gram-positivos resistentes aos antibióticos que são comumente empregados, e, que são menos tóxicos. Principalmente em caso de infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, incluindo abscesso cerebral, meningite (estafilocócica e estreptocócica), septicemia bacteriana, endocardite bacteriana. Tem sido freqüentemente utilizada no tratamento das enterocolites (associada a outros antibióticos) especialmente causadas por *C. difficile*.

A vancomicina somente pode ser administrada por via intravenosa devido ser não ser absorvida pelo trato gastrointestinal, e, não existir preparação satisfatória para uso intramuscular. Entretanto, embora o uso oral da vancomicina não seja eficaz para infecções sistêmicas, também tem sido utilizada para suprimir a flora intestinal, e, para combater a colite pseudomembranosa provocada por outros antibióticos.

Inclusive pode provocar a denominada “Síndrome do homem vermelho” que consiste em provocar rubor em grande parte do corpo do paciente, devido a liberação da histamina, principalmente, quando a vancomicina é administrada por via endovenosa rapidamente. A prevenção desta síndrome consiste em administrar uma infusão mais lenta, e a administração prévia de anti-histamínicos.

**Alguns cuidados de enfermagem que devem ser considerados para garantir a administração segura da Vancomicina** são:

- 1 - Reconstituir o medicamento em água destilada;
- 2 – Aspirar, e, rediluir em Soro Glicosado a 5% ou Soro Fisiológico 0,9% ou Solução de Ringer lactato;
- 3 – Realizar a infusão. Não associar com aminoglicosídeo.

A toxicidade da vancomicina consiste em ototoxicidade com surdez, reações alérgicas até mesmo reação anafilática, e, segundo alguns pesquisadores, tem levado também à nefrotoxicidade. O uso oral da vancomicina tem sido relatado para suprimir a flora intestinal, e, para combater a colite pseudomembranosa provocada por outros antibióticos.

A **bacitracina** (*Nebacetin*) (*Cicatrene*), isolada do *Bacillus subtilis* e *Bacillus licheniformis*, é utilizada somente por via tópica para infecções na pele e no olho, não devendo ser administrada por outras vias devido ser altamente tóxica. Os microrganismos sensíveis à bacitracina constituem a maioria das bactérias Gram-positivas, especialmente os estafilococos e

estreptococos. Tem sido utilizada também associada a outros fármacos pouco absorvidos, como a neomicina e a polimixina B, com o objetivo de ampliar seu espectro antimicrobiano.

A **polimixina B** (*Lidosporin*) (*Otosynalar*) (*Elotin*) é utilizada somente por via tópica, geralmente associada a outro fármaco, no tratamento de infecções da pele, dos olhos e dos ouvidos, pois, a polimixina ser extremamente nefrotóxica e neurotóxica. Como não é absorvida de maneira significativa pela pele, pode ser utilizada por gestantes e lactantes para uso dermatológico. A atividade principal da polimixina é contra microrganismos gram-negativos, especialmente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter aerogenes*.

A **teicoplanina** (*Targocid*) é utilizada no tratamento de infecções bacterianas graves, e, como alternativa à vancomicina no tratamento de infecções graves por microrganismos Gram-positivos. Administrada unicamente por via parenteral, pode ocorrer dor, eritema e tromboflebite no local da administração.

## ANTAGONISTAS DE FOLATO

Os microrganismos também precisam do ácido fólico para crescer ou reproduzir, sintetizando o folato a partir do PABA (ácido p-aminobenzóico), da pteridina e do glutamato. (Enquanto o organismo humano não tem a capacidade de sintetizar o ácido fólico, devendo captar o folato pré-formado na forma de vitamina da dieta). Os antibióticos antagonistas de folato são considerados bacteriostáticos, e, inibem a síntese do ácido fólico, constituindo, principalmente, os seguintes antibióticos: **sulfonamidas** e **trimetoprima**.

### Sulfonamidas:

As sulfonamidas, primeiros agentes quimioterápicos eficazes usados no ser humano para a profilaxia e a cura de infecções bacterianas, e, comumente conhecidas como **sulfas**, apresentam semelhança estrutural com o PABA impedindo a formação do ácido fólico pelo microrganismo, pois, a sulfa compete com o PABA pela enzima diidropteroato sintetase, e conseqüentemente inibe a síntese do precursor ácido tetraidrofólico.

Geralmente, as sulfonamidas são utilizadas na forma de sais sódicos facilmente solúveis em água. As sulfas mais utilizadas são as de ação intermediária, com meia-vida de dez a doze horas, principalmente o **sulfametoxazol** que tem sido associado à **trimetoprima** (*Bactrim*) (*Infectrin*). A **sulfadiazina** também é utilizada associada ao trimetoprim (*Triglobe*). A **trimetoprima** também inibe a síntese do ácido tetraidrofólico através da inibição da enzima redutase do ácido diidrofolico. Esta associação sulfa + trimetoprima é também denominada de **cotrimoxazol**, possui maior atividade antimicrobiana do que quantidades equivalentes de qualquer dos dois fármacos separadamente. A **trimetoprima** é cerca de 20 a 50 vezes mais potente do que o sulfametoxazol, entretanto, é observada resistência à trimetoprima em bactérias Gram-negativas. As principais indicações clínicas desta associação são as seguintes: Infecções das vias urinárias e respiratórias; infecção pelo *Pneumocystis carinii*, que causa pneumonia em pacientes com AIDS. A **trimetoprima** é indicada para o tratamento da prostatite bacteriana (muitos antibióticos não conseguem atravessar o epitélio prostático e penetrar na próstata, como a penicilina), e, a trimetoprima concentra-se na próstata onde o fármaco torna-se ionizado não retornando de volta para o plasma.

A **sulfassalazina** (*Azulfin*), considerada uma sulfonamida intestinal, é utilizada no tratamento da colite ulcerativa e também na artrite reumatóide, possuindo ação antiinflamatória através da inibição da enzima cicloxigenase.

As sulfonamidas, em sua maioria, são rapidamente absorvidas no trato gastrointestinal, e, atingem concentrações plasmáticas máximas em 4 a 6 horas, entretanto, não devem ser utilizadas em gestantes a termo em função da permeabilidade da placenta a esses agentes e do contato com o feto podendo provocar efeitos tóxicos, inclusive as sulfonamidas não devem ser ministradas a recém-nascidos, especialmente prematuros, nem a crianças com menos de dois anos de idade, porque estes fármacos competem com a bilirrubina pela albumina sérica, resultando em níveis

aumentados de bilirrubina livre, o que provoca a icterícia. Neste caso, a bilirrubina livre pode penetrar no sistema nervoso central provocando o kernicterus.

O termo **kernicterus** vem do alemão significando “núcleo icterico” consistindo no aumento de bilirrubina (impregnação bilirrubínica) nos gânglios da base, tronco cerebral, e, cerebelo. Clinicamente, corresponde a uma síndrome associada com hiperbilirrubinemia (altas concentrações sanguíneas de bilirrubina não conjugada) que penetra no cérebro, e, age como uma neurotoxina, geralmente em associação com condições que prejudicam a barreira hematoencefálica, por exemplo, em caso de sepse, provocando: Letargia, recusa alimentar, e, vômitos (principalmente nos recém-nascidos). A seguir, podem ocorrer opistótono, convulsões, e, óbito.

Outros sinais do Kernicterus são: Atetose, espasticidade muscular ou hipotonia, olhar fixo na vertical, e, surdez.

O **opistótono** consiste no espasmo grave e prolongado dos músculos causando a curvatura acentuada das costas, enquanto a cabeça se inclina para trás sobre o pescoço; os braços e mãos flexionam rigidamente nas articulações; e, os calcanhares curvam-se sobre as pernas.

A **atetose** consiste em uma discinesia (distúrbio do movimento) caracterizada pela incapacidade em manter os dedos das mãos e pés, língua ou outras partes do corpo em uma posição estável, resultando em movimentos involuntários flutuantes, e, lentos.

Outra condição clínica que pode provocar o kernicterus é a **eritroblastose fetal** (tipo de anemia hemolítica, ou seja, a destruição rápida das hemácias resultante da reação antígeno-anticorpo em recém-nascidos devido à incompatibilidade do grupo sanguíneo fetal-materno).

Fisiologicamente, as hemácias quando são destruídas, parte dos anéis pirrólicos (que existem na estrutura das hemácias) são aproveitados pelo fígado para formar a bilirrubina que é importante para a formação da bile. Normalmente, existe bilirrubina na corrente sanguínea, mas, em quantidade limitada.

As sulfonamidas possuem também várias aplicações tópicas, seja em queimaduras contra microrganismos Gram-negativos e Gram-positivos, como a **sulfacetamida** associada à trietanolamina (*Paraqueimol*), a **sulfadiazina de prata** (*Dermazine*); assim como em outras infecções como em otites, como a **mafenida** (4-aminometilbenzenossulfonamida) (*Otosulf*); no tratamento de vaginites, como o **sulfatiazol + sulfabenzamida + sulfacetamida** (*Vagi-Sulfa*).

Os efeitos adversos das sulfonamidas consistem em náusea, vômitos, cefaléia e depressão. Devendo ser observado o aparecimento de erupções cutâneas alérgicas. Podendo também ocorrer de reações de hipersensibilidade, inclusive o aparecimento de febre. Podem ocorrer também efeitos adversos graves, como a hepatite, depressão da medula óssea, e, cristalúria que pode provocar a nefrotoxicidade.

Para evitar a cristalúria, torna-se necessário que o paciente em uso de sulfas que mantenha ingestão adequada de líquidos, inclusive para também a manutenção de uma urina alcalina, pois, as sulfonamidas tendem a se cristalizar na urina, e, provocar depósitos nos rins devido à precipitação de metabólitos acetilados na urina, podendo lesar os túbulos renais, causar dores e riscos ao paciente. Embora acelere a excreção urinária da droga, a alcalinização da urina com bicarbonato ou lactato reduz a tendência em causar a cristalúria.

A **trimetoprima** também pode provocar alguns efeitos adversos como: náuseas, vômitos, distúrbios hematológicos e erupções cutâneas.

## INIBIDORES DA SÍNTESE DE PROTEÍNAS

Os inibidores da síntese de proteínas são podem divididos nos seguintes fármacos ou grupos de fármacos: **1. Aminoglicosídeos; 2. tetraciclina; 3. macrolídeos; 4. anfenicóis; 5. lincosamidas.**

**Aminoglicosídeos ou Aminociclitóis:**

O termo aminoglicosídeo (ou aminociclitol) é originado da estrutura destes fármacos que possuem dois aminoaçúcares unidos por ligação glicosídica a um núcleo central hexose

(aminociclitol), e, são produzidos por espécies dos gêneros *Streptomyces* e *Micromonospora*, sendo que alguns são semi-sintéticos.

Todos os aminoglicosídeos não são bem absorvidos no trato gastrointestinal, pois são polícatões altamente polares, sendo administrados por via parenteral, sendo rapidamente bactericidas. Não atravessam a barreira hematoencefálica para o SNC. São transportados ativamente através da membrana celular bacteriana, unem-se irreversivelmente a uma ou mais proteínas receptoras específicas dos ribossomos do microrganismo (unidade 30S), o que provoca leitura errada do DNA, resultando na biossíntese de proteínas não-funcionais, o que causa a morte do microrganismo, com ação bactericida, embora a maioria dos demais antibióticos que interferem na síntese de proteínas sejam predominantemente bacteriostáticos.

Embora sejam eficazes contra muitos microrganismos aeróbicos gram-negativos, e, alguns gram-positivos, os microrganismos anaeróbicos são resistentes aos aminoglicosídeos (baixa atividade contra estreptococos e pneumococos). A resistência aos aminoglicosídeos tem se tornado um problema, principalmente pela inativação do antibiótico provocada por enzimas microbianas (calculadas em número de nove ou mais). Esta resistência tem sido superada pelo uso simultâneo de **penicilina** e/ou **vancomicina**.

Os principais aminoglicosídeos são: **estreptomina** (o mais antigo do grupo); **gentamicina** (*Garamicina*), **amicacina** (*Novamin*), **tobramicina** (*Tobramina*) (*Tobrex*), **netilmicina** (*Netromicina*), **neomicina** (*Neomicina*), **espectinomina** (*Trobicin*).

A **estreptomina** que no passado foi um importante antibiótico, atualmente tem sido pouco utilizada, pois, existem aminoglicosídeos mais eficazes contra outros microrganismos, inclusive vem sendo substituído no tratamento da tuberculose por tuberculostáticos mais eficazes.

A **gentamicina** é o mais comumente utilizado; a **amicacina** é o que possui mais amplo dos espectros antibacterianos, e, assim como a **netilmicina** tem sido eficaz em infecções resistentes à gentamicina e a tobramicina.

A **neomicina** é muito tóxica, não devendo ser administrada por via parenteral. A **neomicina** não é significativamente absorvida no trato gastrointestinal, tem sido utilizada, por via oral, nos pacientes com coma hepático tendo efeito benéfico devido reduzir a produção e excreção de amônia, conseqüentemente, reduzindo os níveis de nitrogênio livre na corrente sanguínea devido à ação da neomicina em reduzir os coliformes fecais, sendo que este antibiótico é excretado nas fezes.

A **espectinomina** (*Trobicin*) tem sido utilizada como segunda escolha no tratamento da gonorréia endocervical, retal e uretral, quando o paciente é alérgico à penicilina ou a *Neisseria gonorrhoeae* é penicilino-resistente.

Em pneumonia provocada por cepas sensíveis de *Escherichia coli* pode se utilizar a associação de um aminoglicosídeo com uma ampicilina. No tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* tem sido utilizada a tobramicina, gentamicina ou amicacina isolada ou em associação com uma penicilina que age contra *Pseudomonas* (piperacilina ou ticarcilina).

Todos os aminoglicosídeos são potencialmente tóxicos para ambos os ramos do oitavo nervo cranial, envolvendo, principalmente as porções sensorio-receptoras da orelha interna. Portanto, devido a ototoxicidade, que freqüentemente é irreversível, pode ocorrer vertigem, ataxia e perda de equilíbrio (nos casos de lesão vestibular) e surdez (no caso de lesão coclear). A nefrotoxicidade que também pode ocorrer, pode ser revertida com a suspensão do uso do antibiótico.

### **Tetraciclina**

O nome tetraciclina está relacionado a existência de quatro anéis fusionados com um sistema de duplas ligações conjugadas que formam estes compostos, derivados de diversas espécies de *Streptomyces*. As substituições nestes anéis levam às variações farmacocinéticas. O mecanismo de ação das tetraciclina, que são bacteriostáticas, consiste na ligação do fármaco com estruturas (subunidade 30S) do ribossoma inibindo a síntese de proteína pelo microrganismo.

**Atualmente, as tetraciclina são utilizadas no tratamento da Doença de Lyme, nas infecções por clamídia, e, por riquetsias.**

Os principais fármacos deste grupo são: **tetraciclina** (*Tetrex*), **oxitetraciclina** (*Terramicina*), **doxiciclina** (*Vibramicina*), **minociclina** (*Minomax*). A tetraciclina e a oxitetraciclina possuem ação curta (entre 8 a 9 horas em pacientes normais), enquanto a doxiciclina e a minociclina apresentam ação longa (entre 11 a 23 horas em pacientes normais).

As tetraciclinas devem ser administradas antes das refeições, pois, a absorção é dificultada quando administrada nas refeições principalmente com a presença de leite e derivados, antácidos (contendo Ca, Mg ou Al), preparações vitamínicas (contendo ferro), e, catárticos devido à formação de quelatos não-absorvíveis de tetraciclina com íons cálcio. Sendo recomendado o uso de tetraciclina uma hora antes dos citados fármacos ou três horas após a administração.

A tetraciclina é utilizada no tratamento da acne, e, possui atividade contra microrganismos que causam infecções não complicadas do trato geniturinário, como *Chlamydia trachomatis* e *Ureaplasma urealyticum*, e, é utilizada no tratamento de outras patologias como amebíase extra-intestinal (concomitante ou subseqüentemente com metronidazol), conjuntivite. A maioria das cepas de estreptococos é resistente às tetraciclinas.

A **minociclina** é útil na erradicação do meningococo (*Neisseria meningitidis*) em portadores, pois, aparece na saliva e na lágrima, além de penetrar no cérebro onde alcança níveis mais elevados do que as demais tetraciclinas, entretanto, não é eficaz em infecções do SNC. A toxicidade vestibular da minociclina limita o seu uso, devido se concentrar na endolinfa do ouvido interno e afetar sua função, provocando tonturas, náuseas, e, vômitos.

A maioria das tetraciclinas passa para a urina por filtração glomerular, com exceção da **doxiciclina**, a única destas que pode ser utilizada no tratamento de infecções em pacientes com comprometimento renal, pois, seu metabólito é eliminado preferencialmente pelas fezes, após ser secretada pela bile.

As tetraciclinas não devem ser administradas por via intramuscular porque provoca muita dor, e, em qualquer apresentação não devem ser administradas durante a gestação ou a qualquer criança com a idade inferior a oito anos devido a tetraciclina além de atravessar a barreira placentária, se concentrar nos ossos, dentes fetais, e, esmalte dos dentes em desenvolvimento, produzindo uma coloração marrom ou amarela, e, hipoplasia do esmalte.

Principalmente com a **tetraciclina** e a **doxiciclina** pode ocorrer a fototoxicidade (queimaduras solares graves) se o paciente em tratamento com um destes fármacos se expõe à luz solar ou ao raio ultravioleta.

Como a **doxiciclina**, e, a **minociclina** são lipofílicas, e, são excretadas pela bile, apresentam longa duração (sujeitas ao ciclo êntero-hepático) podendo ser utilizadas por pacientes com a função renal comprometida, pois, não são eliminadas pelo rim.

Qualquer microrganismo resistente a uma das tetraciclinas passa a ser resistente a todas, inclusive a maioria dos estafilococos produtores de penicilinase, e, a maioria das cepas de estreptococos são também resistentes às tetraciclinas.

## **Macrolídeos ou Macrolídicos**

Produzidos por espécies de *Streptomyces*, os macrolídeos ou macrolídicos consistem em antibióticos que se caracterizam por apresentar cinco traços químicos comuns: uma lactona macrocíclica, um grupo cetônico, um ou dois aminoaçúcares, um açúcar neutro e grupo dimetilamino no resíduo de açúcar. Inibem a síntese de proteínas pelos microrganismos, e, dependendo do tipo de microrganismo e do efeito da concentração, podem ser bactericidas ou bacteriostáticos. Os macrolídeos não penetram no SNC, entretanto, **todos os macrolídeos não devem ser utilizados em gestantes nem em lactantes.** Os macrolídeos também não são recomendados em pacientes em uso de anticoncepcionais orais, pois, ocorrer interferência com o citocromo P-450, e, provocar prurido e icterícia. Os principais macrolídeos são: **Eritromicina, claritromicina, azitromicina, roxitromicina, espiramicina, miocamicina, dicitromicina.** Possuem espectro bacteriano semelhante aos das penicilinas, principalmente a eritromicina sendo freqüentemente o fármaco de escolha para pacientes alérgicos à penicilina.

A **eritromicina** (*Pantomicina*) (*Ilosone*) constitui a alternativa à tetraciclina no tratamento das infecções não complicadas devido à *Chlamydia* na uretra, endocérvix, reto e epidídimo.



Inclusive na gravidez, avaliando os riscos e benefícios, nas infecções urogenitais provocadas por este microrganismo, a eritromicina pode ser o fármaco de escolha, (não usar as tetraciclina, nem as sulfonamidas devido às complicações), assim como na pneumonia atípica (provocada por *Mycoplasma*). Deve-se lembrar que a maioria das cepas de estafilococos que ocorrem em hospitais são resistentes a este fármaco. Existem formas comercializadas mais adequadas, pois, sendo a eritromicina destruída pelo ácido gástrico, para a administração oral, é importante, com a apresentação de comprimidos revestidos para absorção entérica ou em formas esterificadas, e, os alimentos interferem na absorção da eritromicina.

O desconforto gástrico é o efeito adverso mais freqüente, levando à suspensão do tratamento. A eritromicina pode estimular os receptores de motilina no intestino, e, pode provocar náuseas levando a recusa do paciente pela continuidade do tratamento com esse antibiótico.

Embora a eritromicina também possa ser administrada por via parenteral (intravenosa), as injeções intravenosas podem provocar tromboflebite local, inclusive com alta incidência, e, o uso parenteral da eritromicina tem sido muito criticado por alguns autores devido provocar a ototoxicidade.

Em altas doses, a eritromicina pode provocar surdez temporária, e, pacientes com disfunção hepática não devem ser tratados com este fármaco devido a possibilidade de acúmulo no fígado.

**A eritromicina não deve ser administrada a pacientes em uso de carbamazepina (Tegretol) devido à possibilidade de ocorrer vômitos, torpor e ataxia.** Paciente em uso de **warfarin** (anticoagulante) não é recomendável o uso de eritromicina devido ao risco de aumento da ação anticoagulante levando à hemorragia.

A **claritromicina (Klaricid) (Lagur)** é derivada da eritromicina e penetra melhor a membrana externa das bactérias gram-positivas do que a eritromicina, sendo a claritromicina duas a quatro vezes mais potente, além de ser resistente ao meio ácido, inclusive o alimento aumenta a absorção da claritromicina. Embora tenha espectro semelhante ao eritromicina, a claritromicina possui maior atividade contra microrganismos intracelulares, como a *Chlamydia*, *Legionella* e *Ureaplasma*. Em pacientes com AIDS que freqüentemente são acometidos pelo *Mycobacterium avium*, a claritromicina é mais eficaz do que a azitromicina. A claritromicina é administrada unicamente por via oral, e, seus efeitos adversos consistem em cefaléia, dispepsia, náusea, dor abdominal, paladar anormal, podendo provocar em pacientes sensíveis erupção cutânea trombocitopenia e hepatite.

Em pacientes com função renal comprometida, a dose deve ser ajustada, pois, a claritromicina é eliminada por via renal e hepática. A eritromicina e a azitromicina são primariamente concentradas e eliminadas em forma ativa na bile. (Alguns autores contra-indicam o uso da eritromicina e das tetraciclina em pacientes com disfunção hepática devido estes antibióticos se concentrarem no fígado).

A **azitromicina (Clindal) (Novatrex) (Zitromax)**, obtida por semi-síntese, é considerada o primeiro membro da classe de antibióticos denominados *azalídios*. Os demais azalídios são: roxitromicina e diritromicina.

Como possui um átomo de nitrogênio (o que não existe na eritromicina), apresentando dois grupamentos amínicos básicos, possui maior facilidade de atravessar as membranas celulares aumentando a concentração nos tecidos, além de possuir maior espectro contra os microrganismos Gram-positivos, tem maior atividade contra alguns Gram-negativos, como *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. A azitromicina é muito mais estável em meio ácido (os antiácidos reduzem sua concentração máxima), mas, é menos ativa contra estreptococos e estafilococos do que a eritromicina. A via de administração da azitromicina é exclusivamente oral, e, seus efeitos adversos consistem em diarreia, fezes amolecidas, flatulência, desconforto abdominal, podendo em alguns casos provocar náuseas e vômitos, além de erupções cutâneas, angiodema, e, pode também levar a anafilaxia em pessoas sensíveis.

**Roxitromicina (Floxid) (Rotram) (Rulid)**, outro derivado semi-sintético da eritromicina, com espectro de ação semelhante ao eritromicina, administrado somente por via oral, a absorção diminui se ingerido depois da refeição, entretanto, utilizado antes da refeição não interfere na absorção. Os efeitos adversos são semelhantes aos da eritromicina.

A **espiramicina** (*Rovamicina*) consiste em mistura de três antibióticos macrolídicos isolada de culturas de *Streptomyces ambofaciens*, com ação antimicrobiana semelhante aos da eritromicina, entretanto, embora seja bacteriostática nas concentrações séricas, pode ser bactericida nas concentrações altas. Administrada por unicamente via oral, é absorvida irregularmente e parcialmente, devendo ser ingerida duas a três horas antes das refeições. Em pessoas sensíveis, pode apresentar os seguintes efeitos adversos: náuseas, vômitos, diarreia, hepatotoxicidade, fadiga, epistaxe, opressão no tórax.

A **miocamicina** (*Mecacin*) (*Midecamin*) consiste em outro macrolídeo semi-sintético, bacteriostático, e, apresenta atividade contra o *Staphylococcus aureus* inclusive contra cepas resistentes à eritromicina. Administrado somente por via oral, é utilizado no tratamento de amigdalites e outras infecções bacterianas do trato respiratório provocadas por germes sensíveis. Pode inibir a ação bactericida de penicilinas e cefalosporinas, e, também antagoniza os efeitos das lincosamidas. Os efeitos adversos da miocamicina consistem náuseas, vômitos, diarreia, desconforto abdominal, podendo provocar em pacientes sensíveis exantemas, prurido, urticária angioedema, fenômenos respiratórios.

A **diritromicina** (*Dynabac*) derivado da eritromicina possui o mesmo mecanismo de ação, entretanto, é mais lipossolúvel permitindo concentrações teciduais mais altas e prolongadas do que a eritromicina, podendo inclusive ser administrada em dose única diária, sempre exclusivamente por via oral. Não é recomendável o uso em crianças menores do que cinco anos, e, os principais efeitos adversos são semelhantes aos da eritromicina.

### **Anfenicóis**

Compreende o grupo do cloranfenicol e seus análogos embora seja bacteriostáticos nas concentrações séricas, pode ser bactericidas nas concentrações altas. Devido ser lipossolúveis, atravessam a membrana da célula das bactérias, ligando-se (de modo reversível) aos ribossomos bacterianos (especialmente à subunidade 50 S), impedindo a transferência de aminoácidos, e, conseqüentemente bloqueando a biossíntese protéica pelos microrganismos. Os principais anfenicóis são o **cloranfenicol** e o **tianfenicol**.

**Cloranfenicol** (*Farmicetina*) (*Quemicetina*) (*Sintomicetina*).

Inicialmente isolado do *Streptomyces venezuelae*, e, atualmente produzido por síntese, o cloranfenicol inibe a síntese protéica nas bactérias através da ligação à subunidade 50S do ribossoma bacteriano, sendo considerado um antibiótico de amplo espectro, ativo também contra outros microrganismos, além das bactérias, como as riquetsias.

O cloranfenicol é o fármaco de escolha em caso de febre tifóide e também na meningite provocada por *H.influenzae* em crianças pequenas, especialmente quando a cepa é resistente à ampicilina.

Pode ser administrado por via oral, parenteral e tópica (incluindo ocular e canal do ouvido). Entretanto, devido à toxicidade, o uso sistêmico, encontra-se restrito às infecções graves, principalmente, quando não existe outro fármaco para o respectivo tratamento. Portanto, não deve ser usado em infecções que não sejam graves, nem também como uso profilático.

Como efeitos adversos, além de problemas gastrintestinais, pode ocorrer superinfecção com *Candida albicans* em membranas mucosas. Outros efeitos adversos do cloranfenicol consistem em anemias hemolítica e na freqüentemente fatal anemia aplásica (devido a depressão idiossincrásica da medula óssea) independente da dose utilizada, e, mesmo após ter sido suspenso o tratamento. Em recém-nascidos, devido à baixa capacidade de conjugação hepática (glicuronidação) e as funções renais não se encontrarem completamente desenvolvidos, o cloranfenicol pode provocar a Síndrome cinzenta do recém-nascido (também denominada Síndrome do bebê cinza ou Síndrome do bebê cinzento) devido a cianose que pode ocorrer, além de má alimentação, depressão da respiração (principal causa da cianose), colapso cardiovascular e morte, provocados pelo acúmulo do antibiótico nas mitocôndrias.

Deve ser evitado o uso por gestantes e lactantes porque o cloranfenicol atravessa a placenta e é excretado pelo leite materno, e, deve ser evitado o uso de bebidas alcoólicas devido ao **efeito dissulfiram** provocado pela interação das drogas.

O **tianfenicol** (*Glitisol*) (*Flogitisol*) embora possua atividade semelhante ao cloranfenicol, o tianfenicol é mais eficaz contra a *Neisseria* e *Haemophilus*. Parece não provocar a anemia aplástica nem a síndrome cinzenta em recém-nascidos. A administração pode ser por via oral, intramuscular, intravenosa e via retal (supositórios), devendo a dose ser reduzida em pacientes com insuficiência renal. Os demais efeitos adversos são semelhantes aos do cloranfenicol.

### Lincosamidas

As lincosamidas são antibióticos derivados do aminoácido propil-higrínico e, em suas estruturas contém uma função básica, o nitrogênio pirrolidínico, pela qual formam facilmente sais hidrossolúveis. São considerados bacteriostáticos, entretanto, quando usados contra microrganismos muito sensíveis ou em altas doses, podem ser bactericidas. Possuem mecanismo de ação semelhante ao observado para os macrolídios e o cloranfenicol, inibindo a síntese protéica pelos microrganismos.

As lincosamidas são ativas contra a maioria das bactérias Gram-positivas e diversas Gram-negativas anaeróbias. Não devem ser usadas por gestantes e lactantes.

O efeito adverso mais grave das lincosamidas é a colite pseudomembranosa, causada pela toxina necrosante secretada por cepas de *Clostridium difficile*, ocorrendo principalmente em mulheres de meia-idade e idosas, muitas vezes após intervenção cirúrgica. (A colite pseudomembranosa também pode ser provocada por ampicilina e cefalosporinas, e, é tratada com a vancomicina). Atualmente, as lincosamidas devem ser somente utilizadas para as infecções graves em que os antimicrobianos menos tóxicos não são apropriados.

As principais lincosamidas são: **lincomicina** e a **clindamicina**.

A **lincomicina** (*Frademicina*) (*Macrolin*), obtida de culturas do actinomiceto *Streptomyces lincolnensis*, embora utilizada no tratamento de infecções graves causadas por cepas sensíveis de estafilococos, estreptococos e pneumococos, tem sido considerada uma droga obsoleta, embora em casos restritos ainda possa ser ministrada, por via oral e parenteral, pois, a clindamicina (seu derivado) apresenta maior atividade contra os microrganismos e causa menos efeitos adversos.

A **clindamicina** (*Dalacin*), derivado da lincomicina, é considerado um fármaco antibacteriano e antiprotozoário, administrado por via oral, parenteral e em creme vaginal, ativo contra a maioria das bactérias Gram-positivas e diversas Gram-negativas anaeróbias, incluindo a toxoplasmose do sistema nervoso central.

### QUINOLÔNICOS e ANTI-SÉPTICOS E ANALGÉSICOS DO TRATO URINÁRIO

A enzima denominada *DNA girase* ou *topoisomerase II* é a responsável pela iniciação da síntese de DNA na bactéria, enquanto os quinolônicos interferem na ação desta enzima, inibindo a duplicação do DNA necessária à duplicação do microrganismo. Embora verifica-se uma elevada resistência dos estafilococos, este grupo de fármacos são indicados principalmente em infecções complicadas das vias urinárias; e, são também indicados no tratamento de infecções provocadas pelo *Pseudomonas aeruginosa* como em infecções respiratórias e otite externa; osteomielite bacilar Gram-negativa crônica; e, erradicação de salmonelas em portadores.

Os **quinolônicos** ou **quinolonas** são subdivididos em **não fluorados**, e, **fluorados**.

Os **quinolônicos não fluorados** são: **ácido nalidíxico** (*Wintomylon*); **ácido oxolínico** (*Urilin*); **ácido pipemídico** (*Balurool*) (*Pipram*) (*Pipurool*); e, **rosoxacino** (*Eradacil*).

Os **quinolônicos fluorados**, também denominados **fluoroquinolônicos** ou **fluorquinolonas**, são: **Ciprofloxacino** (*Ciflox*) (*Procin*); **gatifloxacino** (*Tequin*); **levofloxacino** (*Levaquim*) (*Tavanic*); **lomefloxacino** (*Maxaquin*); **moxifloxacino** (*Avalox*); **norfloxacino** (*Floxacin*) (*Respexil*); **ofloxacino** (*Floxstat*) (*Oflox*); **pefloxacino** (*Peflacin*).

A presença do flúor aumenta a atividade inibidora da DNA-girase e a atividade contra os estafilococos. A maioria destes fármacos é administrada por via oral, mas, alguns destes são também administrados por via parenteral, como o ciprofloxacino, e, o levofloxacino

Os fármacos quinolônicos (fluorados ou não) não devem ser utilizados na gravidez, nem em fase de lactação, e, inclusive a idade mínima para o uso dos fármacos fluoroquinolônicos é de 18

anos, pois, pode provocar lesões articulares permanentes, devido a erosão da cartilagem que tem ocorrido em crianças e adolescentes com estas drogas.

Quanto à terminologia, alguns autores referem que todos os quinolônicos devem escritos com a terminação em artigo masculino (o), como ciprofloxacino, rosaxacino, pefloxacino, embora possa ser também encontrada na literatura, a grafia destes fármacos no gênero feminino como ciprofloxacina, pefloxacina e demais drogas deste grupo.

O **norfloxacino** e o **ofloxacino** também são utilizados no tratamento da gonorréia; o **norfloxacino** no tratamento da prostatite bacteriana; e, o **ofloxacino** é utilizado no tratamento da cervicite.

Os quinolônicos não fluorados são administrados unicamente por via oral, concentram-se somente na urina, portanto, devem ser indicados apenas para o tratamento de infecções do trato urinário. E, todos os quinolônicos (fluorados ou não), não devem ser administrados em gestantes e lactantes, nem é recomendável para pacientes com a idade inferior a quinze anos, nem como a pessoas com o histórico de crises convulsivas. Devido ao risco de fotossensibilização, durante o tratamento deve-se evitar exposição aos raios ultravioletas. anti-sépticos do trato urinário.

A cefaléia, tontura e a dor abdominal podem como efeitos adversos com o uso de todos os quinolônicos.

Estudos recentes revelam que alguns pacientes podem apresentar excitação do SNC (neuroexcitação) devido ao uso de **ciprofloxacino** levando a irritabilidade, confusão, agitação, e, até mesmo convulsões. Estes efeitos adversos (quando ocorrem) são provocados devido a possibilidade do ciprofloxacino interferir de modo significativo na fisiologia normal do GABA.

(O GABA corresponde ao ácido gama-aminobutírico que consiste no principal transmissor inibitório no cérebro, possuindo uma distribuição bastante uniforme em todo o cérebro, e, ocorre em quantidade muito pequena nos tecidos periféricos. O GABA é formado a partir do glutamato pela ação do ácido glutâmico descarboxilase conhecido como GAD, e, que é uma enzima encontrada somente em neurônios que sintetizam GABA no cérebro. Possivelmente, cerca de 30% de todas as sinapses no SNC tem como transmissor o GABA).

Os **anti-sépticos e analgésicos do trato urinário** mais utilizados, são: **nitrofurantoína** (*Macrodantina*); e, **metenamina** (*Neohexal*); (*Sepurin*); e, **fenazopiridina** (*Pyridium*).

A **nitrofurantoína** apresenta atividade contra uma variedade de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos que acometem às vias urinárias, com mecanismo de ação provavelmente sobre as flavoproteínas bacterianas podendo causar dano ao DNA das bactérias. Administrada somente por via oral, a nitrofurantoína é mais ativa na urina ácida.

Recomenda-se que a acidez urinária deve ser mantida a pH de 5,5 ou ainda mais baixo, o que pode ser obtido com o ácido ascórbico (vitamina C), arginina, metionina e dieta rica em proteínas. Podendo também ser utilizado o cloreto de amônio, lembrando que doses excessivas de acidificantes em pacientes portadores de insuficiência renal, podem provocar a acidose metabólica. Para facilitar a acidificação da urina deve-se evitar antiácidos à base de carbonato de sódio ou de bicarbonato, a ingestão de frutas, de leite e derivados.

Os principais efeitos adversos da nitrofurantoína são: náuseas, vômitos e diarreia. Tem sido também relatados pneumonite aguda e efeitos neurológicos (cefaléia, nistagmo e polineuropatias, provocando no paciente tendência a tropeçar) com o uso da nitrofurantoína.

A **metenamina** é utilizada em associação com o ácido ascórbico (para a acidificação da urina) em infecções crônicas das vias urinárias, embora não seja um fármaco útil em infecções agudas do trato urinário. Deve-se evitar o uso prolongado de doses altas de metenamina porque pode provocar a liberação de formaldeído o que irrita a mucosa do trato urinário.

A **fenazopiridina** é considerada apenas um analgésico sobre a mucosa do trato urinário, e, pode ser utilizada em associação com a terapia antibacteriana, entretanto, não deve ser administrada por mais de 48 horas, nem deve usada por gestantes. O uso deste fármaco pode provocar coloração vermelha ou alaranjada da urina, assim como manchas da roupa.

## FÁRMACOS ANTIMICOBACTÉRIAS

Os fármacos antimicobactérias consistem nas drogas que agem contra o *Mycobacterium tuberculosis* (causa a tuberculose pulmonar e extrapulmonar), e, contra *Mycobacterium leprae* (que provoca a Doença de Hansen).

#### **Drogas utilizadas no tratamento da tuberculose.**

A resistência bacteriana aos fármacos é um importante problema na quimioterapia da tuberculose, por este motivo, é recomendada a administração de duas ou mais drogas para retardar o surgimento de cepas resistentes à droga. Consideram-se **fármacos de primeira linha** os que possuem menor toxicidade e maior eficácia, enquanto os **fármacos de segunda linha** são o que possuem maior toxicidade, além de menor eficácia.

Os principais fármacos também denominados de **primeira linha** utilizados no tratamento da tuberculose são: **Isoniazida (INH)**, **etionamida (ETH)**, **pirazinamida (PZA)**, **etambutol (EMB)**, **rifamicinas (RMP)**, e, **estreptomicina (SM)**.

Os fármacos chamados de **segunda linha** para o tratamento da tuberculose são: **Ciclosserina (CS)**, e, **o ácido amino-salicílico**

A **isoniazida (INH)** consiste na hidrazida do ácido isonicotínico, um análogo sintético da piridoxina, que inibe a síntese da parede celular da micobactéria por inibir a síntese do ácido micólico. A isoniazida é administrada por via oral, e, difunde-se para todos os líquidos orgânicos inclusive no LCR, sendo usada no tratamento de todos os tipos de tuberculose.

**Os fármacos mais utilizados no tratamento da Tuberculose não têm como contra-indicação a gravidez, inclusive é imprescindível o tratamento da gestante devido às complicações da doença, embora deva ser evitada a lactação.**

A toxicidade da INH ocorre mais freqüentemente no nível do SNC e periférico devido à competição entre o INH e o fosfato de piridoxal pela enzima apoptriptofanase, provocando uma deficiência relativa de piridoxina, o que causa neurite periférica, insônia e contração muscular. Para evitar estes e outros efeitos adversos, a piridoxina deve ser administrada em doses suplementares aos pacientes submetidos a tratamentos prolongados com a isoniazida.

Pode ocorrer também a hepatite provocada pela isoniazida, principalmente em pessoas idosas que pode ser fatal. Tem sido relatados também anormalidades mentais e convulsões.

**Etionamida (ETH)** – fármaco do grupo das amidas heterocíclicas, age inibindo a síntese protéica pelo bacilo de Koch. Não é recomendada em pacientes com diabetes mellitus, em lactantes, nem em crianças. Alguns autores recomendam a etionamida como fármaco de segunda linha devido à toxicidade.

**Pirazinamida (PZA)** – trata-se de outro fármaco do grupo das amidas heterocíclicas, entretanto, pouco se conhece sobre o mecanismo de ação. Administrada por via oral, também está contraindicado em crianças. Devido provocar a retenção de uratos não é recomendável o uso em pacientes com a doença Gota. Em altas doses pode provocar a hepatotoxicidade.

**Etambutol (EMB)** – ainda com mecanismo de ação desconhecido, o etambutol é administrado por via oral. Como penetra no LCR é utilizado também no tratamento da meningite tuberculosa. Não são comuns os efeitos adversos, que podem ocorrer como distúrbios gastrintestinais, artralgia, cefaléia, e, neurite óptica. E, pode provocar a exacerbação da doença Gota, pois, diminui a excreção de uratos.

#### **Rifamicinas ou ansamicinas.**

Derivadas do fungo do solo *Streptomyces*, constituem o grupo de antibióticos que possuem um grupamento aromático e uma longa ponte macrocíclica alifática (chamada ansa, que em latim, significa alça) entre duas posições não adjacentes do núcleo aromático. Possuem atividade contra bactérias gram-positivas, o *Mycobacterium tuberculosis*, e, o *Mycobacterium leprae*.

As rifamicinas são administradas por via oral, e, apresentam atividade contra muitas espécies Gram-positivas e Gram-negativas, sendo que as comercializadas no Brasil, são: **Rifamicina (Rifocina)**, **rifamida (Rifocina M)**, **rifampicina (Rifaldin)**.

As rifamicinas podem provocar a coloração laranja-avermelhado na urina, fezes, e, inclusive as lentes de contato podem ser coloridas permanentemente através da lágrima. Os demais efeitos adversos não são freqüentes, como erupções cutâneas e distúrbios gastrintestinais.

Pode ocorrer diminuição da eficácia de anticoncepcionais a administração de **rifampicina**.

A **estreptomicina** já foi estudada no grupo dos aminoglicosídeos, sendo raramente utilizada devido a ototoxicidade, principalmente vestibular, e, também a nefrotoxicidade.

A **cicloserina** constitui um fármaco tuberculostático administrado por via oral, que age sobre inibindo a síntese da parede bacteriana. Pode ocorrer acúmulo desta droga no rim, em caso de insuficiência renal. Os efeitos adversos incluem: neuropatias periféricas, e, pode ocorrer exacerbação de crises convulsivas em pacientes com a epilepsia.

O **ácido amino-salicílico** não tem sido tolerado por muitos pacientes, sendo raramente utilizado.

### **Drogas utilizadas no tratamento da Doença de Hansen.**

No tratamento da Doença de Hansen também conhecida como Hanseníase são recomendados os seguintes fármacos: **Dapsona, clofazimina, e, rifampicina.**

A **dapsona**, quimicamente relacionada com as sulfonamidas, inibe a síntese de folato pela *Mycobacterium leprae*, sendo administrada por via oral, entretanto, os efeitos adversos são freqüentes, como a hemólise, o que pode provocar a anemia, dermatite, neuropatia, anorexia, náuseas e vômitos.

A **clofazimina** trata-se de um corante que não passa para o SNC, parece que tem ação sobre o DNA da micobactéria, e, os efeitos adversos incluem a discromia marrom-avermelhada da pele, e distúrbios gastrintestinais.

A **rifamicina** já foi estudada como droga usada no tratamento da tuberculose, sendo também utilizada no tratamento da Doença de Hansen.

No tratamento da hanseníase tuberculóide são utilizadas a **dapsona** e a **rifampicina**. No tratamento da hanseníase lepromatosa (com muitos bacilos) são utilizadas a **dapsona, a rifampicina e a clofazimina.**

### **ANTIBIÓTICOS COM AÇÃO PREDOMINANTE SOBRE PROTOZOÁRIOS**

Os antibióticos mais utilizados com ação predominante sobre os protozoários são: **Metronidazol, e, a furazolidona.**

O **metronidazol** (*Flagyl*) (*Ginovagin*) é um composto de baixo peso molecular (5-nitroimidazólico) que penetra em todos os tecidos e líquidos do corpo humano, considerado como fármaco de escolha para a tricomoniase em mulheres, e, nos estados de portador em homens, sendo também utilizado no tratamento da giardíase e amebíase.

Em relação às bactérias, o uso deve ser limitado às bactérias anaeróbicas, incluindo o *B. fragilis*. Os *Clostridium* que provocam a colite pseudomembranosa podem ser tratados com o metronidazol. O metronidazol é indicado também no tratamento da vaginite por *Gardnerella vaginalis*, assim como, na profilaxia de infecção pós-operatória, em pacientes que vão submeter-se a cirurgia colorretal eletiva classificada como contaminada.

Conforme a apresentação e necessidade, a administração pode ser oral, parenteral e em creme vaginal.

Os efeitos adversos mais comuns com o uso do metronidazol, são: náuseas, vômitos, desconforto abdominal, e, a sensação de gosto metálico. O **efeito dissulfiram** pode ocorrer, devendo o paciente ser advertido para evitar o uso concomitante com bebidas alcoólicas. Em caso de parestesia deve ser suspenso imediatamente o tratamento.

A **furazolidona** (*Giarlam*) corresponde à oxazolidinona de derivado do 5-nitrofurano, com ação que provoca a formação de ácidos livres nas células dos parasitas, entretanto, produz menos efeitos danosos às células dos mamíferos. A furazolidona é indicada no tratamento da giardíase e de enterites e disenterias causadas por bactérias sensíveis como *Salmonella e Shigella*.

A furazolidona é administrada unicamente por via oral, e, deve-se evitar a ingestão de álcool durante e até quatro dias após o tratamento devido ao **efeito dissulfiram**. Não deve ser usada por gestantes nem lactantes.

Os principais efeitos adversos são: náusea, vômitos, hipotensão, urticária, artralgia, cefaléia e mal-estar.

## RESUMO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS ANTIBIÓTICOS COM ALIMENTOS

| Antibióticos que têm a absorção diminuída pela presença de alimentos   | Antibióticos que não têm a absorção diminuída pela presença de alimentos   |
|--|--|
| Azitromicina - penicilina V – estearato de eritromicina – fosfomicina – ampicilina – norfloxacino - novobiocina – lincomicina – tetraciclina | Amoxicilina – bacampicilina – cefalosporinas – estolato de eritromicina – clindamicina – cloranfenicol – doxiciclina – minociclina – rifampicina |

Geralmente, embora a amoxicilina possa ser administrada com alimentos, alguns estudos não recomendam o uso com cereja, pois, o corante vermelho pode interagir com este fármaco reduzindo a potência.

### PROFILAXIA COM ANTIBIÓTICOS ou QUIMIOPROFILAXIA

O uso profilático com antibióticos (e, não propriamente para o tratamento de infecções) deve ser restringido às situações em que os benefícios superem os riscos potenciais, lembrando que a duração da profilaxia deve ser restrita a duração do risco da infecção. O uso indiscriminado de antibióticos pode provocar a resistência bacteriana e superinfecções.

Assim, a **quimioprofilaxia para doenças infecciosas** refere-se ao uso de uma droga por um paciente com risco aumentado para o desenvolvimento de infecção, tendo por objetivo reduzir a incidência de doença, e, de morte.

Existem cinco situações clínicas mais freqüentes em que o uso de antibiótico torna-se necessário com o objetivo da prevenção de doenças, que são:

1 – Em pacientes com doença cardíaca reumática (**Febre Reumática**) para a prevenção de infecções estreptocócicas (estreptococo beta-hemolítico do grupo A). Nessa patologia, também a prevenção é importante até cinco anos após a última crise de Febre Reumática, mesmo sem a doença cardíaca, principalmente em menores de 18 anos de idade, para evitar a cardite.

A penicilina G benzatina (*Benzetacil*) é a recomendada para o paciente que não é alérgico à penicilina, enquanto a eritromicina é a droga de escolha para os alérgicos à penicilina. Alguns autores não recomendam a sulfa devido ser bacteriostática.

2 – No pré-tratamento de pacientes que necessitam ser submetidos a **procedimentos dentários**, principalmente que possuam prótese cardíaca ou doença cardíaca preexistente (como a estenose da valva mitral), sendo necessária a administração prévia de antibióticos como a amoxicilina, inclusive em doses de ataques mais elevadas.

3 – Prevenção de doenças contagiosas bacterianas como a **Tuberculose**, a **Meningite meningocócica**, e, a **Doença de Hansen (Hanseníase)** em pessoas que tenham mantido contato íntimo com pacientes infectados. Em caso da Tuberculose é utilizada a **isoniazida (INH)**, e, na Meningite meningocócica (prevenção e tratamento de portadores assintomáticos de meningococo) é utilizada a **rifampicina** (alguns autores também citam que a **minociclina** pode ser utilizada na profilaxia meningocócica). Na quimioprofilaxia da **Doença de Hansen** é utilizada a **dapsona**.

Objetivando a quimioprofilaxia da **Tuberculose**, é recomendado principalmente em crianças que tiveram contato com adultos com infecção tuberculosa, e, em indivíduos soropositivos para HIV, (devendo também ser pesquisados indícios da doença como febre recorrente, perda de peso, tosse e adenopatia) o *teste tuberculínico intracutâneo*, que consiste no *derivado protéico purificado (PPD)* ou *Teste de Mantoux*, extraído do bacilo, aplicado na face anterior do antebraço, utilizando 0,1 ml.

Entre 48 a 72 horas após é interpretado, sendo considerado *não reator* se a endureção medida com régua milimetrada, apresentar até 4 mm; *reator fraco* se apresentar 5 a 9 mm; e, *reator forte* se alcançar 10 ou mais mm.

Em indivíduos soropositivos para HIV, deve ser iniciada a quimioprofilaxia com a Isoniazida, levando em consideração apenas o PPD. E, atualmente, em crianças com idade inferior a quinze anos, mesmo sem HIV, e, sem sintomas de Tuberculose, mas, que seja reator forte ao PPD também deve ser administrada a **isoniazida** de modo profilático (geralmente, durante seis meses).

A gestante que for diagnosticada com a Tuberculose deve ser tratada imediatamente, e, administrar Piridoxina (Vitamina B6) durante toda a gestação (na dose de 50 mg/dia) para evitar a neurite medicamentosa induzida pela isoniazida.

### **Resumo sobre a Meningite meningocócica**

A *doença meningocócica* é uma infecção bacteriana aguda, rapidamente fatal, causada pela *Neisseria meningitidis*. Esta bactéria pode causar inflamação nas membranas que revestem o sistema nervoso central (*meningite*) e infecção generalizada (*meningococemia*). Existem 13 sorogrupos identificados de *N. meningitidis*, porém os que mais frequentemente causam doença são o A, o B, o C, o Y e o W135.

Estima-se a ocorrência de pelo menos 500 mil casos de *doença meningocócica* por ano no mundo, com cerca de 50 mil óbitos. É uma doença de evolução rápida e com alta letalidade, que varia de 7 até 70%. Mesmo em países com assistência médica adequada, a *meningococemia* pode ter uma letalidade de até 40%. Geralmente acomete crianças e adultos jovens, mas em situações epidêmicas, a doença pode atingir pessoas de todas as faixas etárias.

A quimioprofilaxia, quando indicada, deve ser iniciada o mais precocemente possível, de preferência nas primeiras 24 horas, pois a chance de um indivíduo evoluir com doença invasiva é maior nos primeiros cinco dias após a infecção. A eficácia da quimioprofilaxia, quando feita adequadamente, é de 90 – 95%. Portanto, mesmo os contactantes que receberam a quimioprofilaxia podem vir a adoecer e devem estar alerta para o aparecimento dos primeiros sintomas, pois o retardo no início do tratamento implica em maior letalidade.

A *doença meningocócica* tem início abrupto e evolução rápida, podendo levar ao óbito em menos de 24 a 48 horas.

As manifestações iniciais da *meningite meningocócica* são: Febre alta, prostração, dor de cabeça, vômitos, aparecimento na pele de pequenas manchas violáceas (petéquias) que inicialmente são semelhantes às picadas de mosquitos mas que rapidamente aumentam de número e de tamanho, dor e dificuldade na movimentação do pescoço (rigidez de nuca).

Em crianças com menos de um ano de idade, as manifestações da *meningite* podem ser mais inespecíficas como febre, irritação, choro constante e abaulamento da fontanela (“moleira”) sem rigidez de nuca. Se não for rapidamente tratada com antibióticos, a doença pode evoluir com confusão mental, e, coma.

Quando se identifica um caso de **Doença de Hansen** tornam-se necessários que todos os contactantes sejam submetidos a exame físico realizando biópsias nas lesões suspeitas, e, como o perigo de contágio é muito maior em jovens com menos de 16 anos de idade, o uso profilático de **dapsona** tem sido recomendado.

#### 4 – Prevenção de infecção em pacientes de determinados procedimentos cirúrgicos, por exemplo, substituição de articulação, cirurgia de bexiga urinária e algumas intervenções ginecológicas.

A escolha do melhor esquema do uso de antibióticos como profiláticos deve ser fundamentada em trabalhos publicados, e, em dados fornecidos pelo laboratório de microbiologia local. Muitas vezes não há consenso em relação aos protocolos, com diferenças de orientação entre diversas instituições, devendo a escolha ser feita, sempre que possível, após ampla discussão com os profissionais responsáveis pela sua indicação.

#### 4 – Prevenção de infecção em pacientes de determinados procedimentos cirúrgicos, por exemplo, substituição de articulação, cirurgia de bexiga urinária e algumas intervenções ginecológicas.

A escolha do melhor esquema do uso de antibióticos como profiláticos deve ser fundamentada em trabalhos publicados, e, em dados fornecidos pelo laboratório de microbiologia local. Muitas



vezes não há consenso em relação aos protocolos, com diferenças de orientação entre diversas instituições, devendo a escolha ser feita, sempre que possível, após ampla discussão com os profissionais responsáveis pela sua indicação.

**5 – Em gestantes infectadas pelo HIV.** Recomenda-se a realização do teste anti-HIV com aconselhamento, e, com consentimento para todas as gestantes na primeira consulta pré-natal.

**As gestantes infectadas pelo HIV deverão sempre receber a profilaxia com drogas anti-retrovirais** com o objetivo de reduzir a transmissão vertical, sendo que a orientação do tratamento, e, assim como a profilaxia dependem de critérios clínicos e laboratoriais.

O fármaco **zidovudina** (ou azidotimidina) conhecido também por **AZT** (*Retrovir*) devido à sigla do nome químico 3'-**azido**-2',3'-didesoxitimidina (as letras em negrito foram colocadas nessa Apostila para identificar a sigla) é recomendado para a quimioprofilaxia, sempre que possível, em gestantes infectadas com HIV para proteger o feto, a partir da 14ª semana de gestação, e, continuar durante o trabalho de parto até o clameamento do cordão umbilical.

Estudos indicam que, sem qualquer intervenção, a transmissão vertical do HIV situa-se em torno de 20%. Enquanto com a quimioprofilaxia adequada ocorre uma redução de zero a 2% de risco para a citada transmissão vertical. Devendo lembrar também a necessidade de outras intervenções como a cesariana, e, a substituição do aleitamento materno.

Se a oportunidade de profilaxia com drogas anti-retrovirais no início da gestação for perdida, a referida quimioprofilaxia poderá ser iniciada em qualquer idade gestacional, incluindo o momento do parto.

A repetição da sorologia para HIV, seja ao longo da gestação ou na admissão para parto, deverá ser considerada em situações de exposição constante ao risco de aquisição do vírus ou quando a mulher se encontra no período de janela imunológica.

**Janela imunológica** consiste no período de tempo entre a aquisição do vírus (da infecção), e, a presença de anticorpos na corrente sanguínea (também chamada de janela biológica). Lembrando que os testes diagnósticos mais precoces detectam a presença de anticorpos para o HIV, e, devem ser realizados somente após este período.

Denominamos de **soroconversão** a positivação da sorologia para o HIV (presença de anticorpos), que, muitas vezes, ocorre entre 6 a 12 semanas após o contágio.

Hoje, para fins de identificação de anticorpos anti-HIV no exame de sangue do doador, com os métodos laboratoriais existentes no País, esse período fica entre 15 dias e 16 dias (após o contágio do doador), mas, possivelmente, o Ministério da Saúde deve lançar até 2007 um novo método que reduz de 15 dias para 11 dias.

Assim, as vezes, as informações obtidas na entrevista do doador constituem o único método para evitar a janela imunológica, pois, se o doador for contaminado muito recentemente, por exemplo, cerca de dez dias antes de doar o sangue, e, não informar essa possibilidade, torna-se difícil (ou impossível) a identificação de anticorpos no sangue doador, enquanto a quantidade do vírus ainda é muito reduzida na corrente sanguínea, o que pode levar à contaminação do paciente que utilizar o respectivo sangue.

Em recém-nascido de gestante com HIV também é administrada a zidovudina na apresentação oral de modo profilático nas primeiras oito horas após o nascimento (preferencialmente nas primeiras duas horas após o nascimento), e, mantida a medicação durante as primeiras seis semanas de vida (42 dias).

Os principais efeitos colaterais da zidovudina são: Anemia, neutropenia, náusea, cefaléia, insônia dores musculares, e, astenia.

**Obs: Objetivando reduzir o quantitativo de folhas a serem impressas pelo profissional de saúde ou aluno(a), as referências bibliográficas de todas as Apostilas encontram-se separadamente na Bibliografia nesse site ([www.easo.com.br](http://www.easo.com.br))**