

## ESQUEMA GERAL DE ORIENTAÇÃO PARA O USO APROPRIADO DE ANTIBIÓTICOS

**Carlos Grossmann**

Internista. Instrutor na Cadeira de  
Terapêutica Clínica da Fac. de Me-  
dicina. UFRGS.

### ADVERTÊNCIA AO LEITOR

Julgo indispensável que o leitor tenha, preliminarmente, uma idéia sobre os propósitos deste trabalho, para que não se sinta frustrado por não encontrar certas informações nas quais pode estar interessado. O propósito do trabalho é o de mostrar e explicar os vários fatores que influem no uso apropriado e na escolha de antibióticos, num dado paciente. Em alguns tópicos o caráter da exposição é mais provocativo do que explicativo, uma vez que o seu entendimento depende de estudo extenso, aprofundado em bibliografia acessível. Noutros aspectos, dei grande ênfase e extensão, seja pela importância que atribuo ao tópico, seja por considerar que haja

dificuldade relativa de encontrar discussão apropriada sobre o mesmo nos textos.

Alguns poderão achar a exposição prolixa, repetitiva, por vezes radical ou angustiada. Efetivamente, não pretendi ser sumário, como também não tive a intenção de «escrever um tratado». Simplesmente procurei ser claro e enfático e se aqui ou ali parece que estou «martelando» determinado ponto, é apenas porque sinto que isso é necessário, como de resto, a observação do panorama geral da prática médica assim o indica.

### PRIMEIRA PARTE — IDÉIAS CENTRAIS

How can I make a patient vomit,  
and how

---

Trabalho apresentado no Curso de Atualização Odontológica promovido pela Associação de Instrutores, Assistentes e Professores Adjuntos e Centro de Estudos Odontológicos da Faculdade de Odontologia da UFRGS, em outubro de 1967.

I can purge or sweat him, are matters which  
a druggist's shopboy can tell me  
offhand.

When, however, I must use one sort  
of medicine  
in preference to another, requires an  
informant of a different kin — a man  
informant of a different kind — a  
man  
who has no little practice in the  
arena of his profession

— Sydenham (1624-1689)

Não obstante a escolha do antibiótico ser determinada predominantemente pela etiologia da infecção, a sua influência é mais importante no sentido de excluir drogas inúteis e menos importante em determinar qual, dentre vários agentes eficazes, deverá ser escolhido.

Modell, 1958

Ao escolher o antibiótico para o tratamento de um dado caso, deve-se ter sempre em mente que o propósito é tratar de um ser humano, e não de inibir o crescimento de um micróbio num meio de cultura. Portanto, consideração cuidadosa tem de ser dada aos aspectos salientes da situação clínica.

Modell, 1958

«Nenhuma das drogas das quais este livro trata pode ser administrada sem algum risco de efeitos adversos. Muitas delas são caras e muitas terão o seu valor preservado apenas se forem usadas com discriminação. Por estas e outras razões é injustificável prescrever uma dro-

ga antibacteriana potente para a maioria das infecções triviais. É impossível ser absolutamente dogmático sobre este ponto, porque é admissível que algum fator especial predisponente possa converter uma infecção pequena numa de maiores proporções, a não ser que se tomem medidas para evitar essa eventualidade. Tais situações são excepcionais e é preciso reconhecer que, lamentavelmente, muitas e muitas prescrições para infecções pequenas são feitas desnecessariamente. Uma proporção surpreendente das mortes por choque à penicilina, seguiu-se a uma injeção dada para o que parecem ser indicações inadequadas, incluindo mesmo resfriado comum, dor de dente e entorse de um artelho..

Barber e Garrod, 1963

## SÉGUNDA PARTE — CONCEITOS QUE FUNDAMENTAM A UTILIZAÇÃO APROPRIADA DE ANTIBIÓTICOS

O conhecimento das características dos antibióticos não é difícil de adquirir nos textos e não será o objeto principal deste trabalho. Evidentemente, é um dos pressupostos que o médico conheça as ações dos agentes terapêuticos que indica para as pessoas que solicitam o seu conselho. Mas dizer que a posse desse conhecimento significa poder utilizá-lo com propriedade, não corresponde. Para esse fim, é preciso integrar cinco áreas de conhecimento:

Área nº 1 — O conhecimento dos microrganismos produtores de infecção.

Área nº 2 — O conhecimento das doenças infecciosas e daquelas que as simulam.

Área nº 3 — O conhecimento genérico sobre o modo das pessoas reagirem às infecções e o conhecimento especial do paciente em foco num dado momento.

Área nº 4 — O conhecimento dos antibióticos, e de outras medidas terapêuticas preferenciais, substitutivas ou complementares aos antibióticos.

Área nº 5 — O conhecimento e o ajuizamento de outros fatores circunstanciais.

É necessário sempre tentar integrar, vincular ao máximo essas **informações**, procurando fazer com que essa síntese corresponda da forma mais aproximada à impressão clínico global que se tem da **situação**.

#### Área nº 1 — O microrganismo

Cada microrganismo se caracteriza por penetrar no corpo humano de uma **certa** forma para, seguindo certo pré-determinismo, reproduzir-se em dados órgãos e tecidos, exercendo ações locais e gerais típicas, permitindo freqüentemente a identificação **clínica** do germe. Em algumas afecções pode-se saber **antecipadamente** que mais de um micróbio está presente. Estes e outros elementos de ordem clínica, associados às informações laboratoriais bacteriológicas, geralmente levam à identificação dos agentes causadores

da infecção. É importante lembrar que o crescimento de uma bactéria no meio de cultura do laboratório **não estabelece** relação de causa e efeito. A relação é estabelecida pela análise crítica de tudo que caracteriza a situação clínica e das possibilidades de erro do setor bacteriológico.

Uma vez conhecida ou suspeitada a natureza do agente infectante, é **absolutamente indispensável** que uma consideração cuidadosa seja dada aos seguintes aspectos:

#### Significação prognóstica

Cada microrganismo tem potencialidades próprias, *sui generis*, que são conhecidas no que se refere à ocorrência de determinadas complicações graves e à possibilidade de êxito total pela infecção causada. Alguns germes produzem, caracteristicamente, infecções de menor importância e autolimitadas. A significação prognóstica do microrganismo poderá levar o médico a **modular** a intensidade de ação antibacteriana do seu esquema terapêutico, desde o **não uso** de antibióticos até o uso simultâneo e em doses elevadas de vários deles.

#### Infecção pura ou mista

Febre tifóide, Meningite, etc., são sempre infecções causadas por um organismo singular em cada caso. Bronquiectasias sempre são infectadas por vários germes. Na Febre ti-

fóide o agente é sempre o mesmo. Na Meningite diversos são os agentes possíveis mas em cada caso apenas um está presente. Nas Bronquiectasias a população bacteriana é habitualmente múltipla. A cada eventualidade, corresponderá uma atitude terapêutica completamente diferente quanto ao espectro das drogas a serem utilizadas. No primeiro caso a solução é cloranfenicol. Na Meningite é a instituição inicial de um espectro antimicrobiano amplo e especial — antes da identificação do germe — seguido de um espectro mais reduzido. Na última afecção o espectro de ação será sempre amplo.

#### Sensibilidade aos Agentes Antimicrobianos

Em primeiro lugar, deixar de lado, e não usar antibióticos, quando o agente infeccioso é insensível às drogas existentes.

É útil notar que os microrganismos sensíveis aos antibióticos apresentam alguns modelos de relações com essas drogas. Um primeiro tipo de relação, que podemos denominar de **relação favorável, simples e permanente**, é a que se observa entre as Salmonelas e o Cloranfenicol; entre o Pneumococo, o Gonococo e o Meningococo e a Penicilina, etc.; nesses casos, a terapêutica é praticamente padronizada: ao diagnóstico clínico e/ou bacteriológico corresponde uma dada droga ou hierarquia de drogas. Um segundo tipo de re-

lação, que podemos chamar de **relação favorável múltipla**, encontra-se por exemplo, nos casos de infecções mistas, nas quais vários esquemas terapêuticos de eficácia similar podem ser usados, em aproximada igualdade de condições. O terceiro tipo de relação entre germe e droga, que descreveríamos como **relação complexa**, se observa nas infecções por E. coli, A. aerogenes, A. fecalis, etc., e se caracteriza pela complexidade, pela irregularidade, pela imprevisibilidade da ação medicamentosa. Fatores geográficos, inclusive, podem ser importantes até o ponto de as sensibilidades serem diversas de um hospital para outro. O último tipo de relação é a **relação desfavorável**, na qual a atividade das drogas é geralmente pobre e, às vezes, nula. Um exemplo são as várias raças de Proteus.

É fácil de ver que nas duas últimas categorias é que será necessário um esforço máximo do ponto de vista de estudo bacteriológico para, juntamente com a experiência clínica prévia e a experiência clínica no caso, chegar-se a um tratamento adequado.

Na categoria de relação favorável, simples e permanente e na de relação favorável, múltipla, freqüentemente bastará, para que se possa tratar eficazmente, o diagnóstico clínico. Em alguns casos será necessário também a identificação do germe por meios laboratoriais. Infreqüentemente, ficará o médico na dependência dos testes de sensibilidade para escolher o tratamento melhor.

### Tendência a desenvolver raças resistentes

Enquanto que a maior parte dos microrganismos tem conservado, frente aos antibióticos, seja a sua sensibilidade, seja a sua resistência originais, outros passaram a apresentar, além das populações sensíveis, variantes resistentes aos antibióticos. Este é um tipo de resistência com a qual nos deparamos, por exemplo, no caso do Estafilococo dourado. As relações entre esse germe e a Penicilina G poderíamos denominar de **relação alternativa**, isto é, ab initio, teremos sensibilidade ou resistência.

Outro tipo de fenômeno é o aparecimento de resistência durante o curso do tratamento. Sejam quais forem os mecanismos em jogo, o fato é que isso ocorre com certos germes e não com outros e, preferentemente face à ação de alguns agentes antibacterianos. Assim, por exemplo, na Tuberculose se observa uma tendência nítida para o aparecimento de bacilos resistentes — esta é, pois, uma característica do B. K. Mas essa resistência ocorre em frequência muito diversa conforme as drogas que se usem e é muito frequente em relação à Estreptomomicina e rara para a Hidrazida. Ao tipo de relação descrito, entre Estreptomomicina e B. K., podemos denominar de **relação favorável temporária**, isto é, em que após algum tempo, geralmente curto, de exposição ao antibiótico, o microrganismo se torna insensível ao mesmo.

A essas duas variedades de relação corresponderão, necessariamente, atitudes bem definidas do terapeuta. Num caso em que a relação alternativa pode estar presente, impõe-se habitualmente duas medidas: primeiro, determinar a que grupo pertence aquele germe — sensível ou resistente; segundo, iniciar o tratamento com um esquema ativo contra os dois grupos. Nos casos em que se pode saber que ocorrerá uma relação favorável temporária o médico procurará, se possível, obviar e evitar esse caminho; isso não sendo possível, procurará diminuir a magnitude do problema mediante o planejamento de esquemas terapêuticos que se caracterizarão por dois aspectos: período de administração curto e a associação de outras drogas que têm a capacidade de prolongar o tempo de uso eficaz do antibiótico indicado, diminuindo e/ou retardando o aparecimento de formas resistentes.

### Sensibilidade in vitro

Já delineamos as indicações mais importantes para o estudo bacteriológico in vitro e não há dúvida que a identificação do microrganismo causador da infecção será útil, porque associado ao quadro clínico permitirá estabelecer mais precisamente o diagnóstico etiológico. Na maioria dos casos o diagnóstico etiológico será informação suficiente para a instituição de tratamento apropriado.

Noutros casos isso não será suficiente e, além de outras investi-

gações, terá interêsse verificar qual a atividade dos antibióticos contra o germe. Muito se discute sôbre a valia dêste exame, distribuindo-se as opiniões de um extremo ao outro na escala de valôres. Consideramos que essa modalidade de estudo é desejável e potencialmente útil. Em geral parece ser útil. Em certos casos parece não ser. Ocasionalmente poderá desorientar, confundir. O importante a nosso ver é considerar o resultado dessa investigação da mesma forma como consideramos os resultados de outras investigações — clínicas ou laboratoriais — isto é, nós primeiramente os analisamos criticamente quanto ao seu valor intrínseco ou interno e, numa segunda fase, ao procurarmos fazer a síntese da situação, ao tentarmos entendê-la de modo integral, verificaremos se êsses resultados se adaptam, se integram no quadro que temos diante de nós. Da mesma forma como a valorização adequada de um traçado eletrocardiográfico depende do conhecimento que se tenha das suas limitações e dos diversos fatores extracardíacos que o influenciam, assim também, no caso do teste de sensibilidade aos antibióticos é preciso além de conhecer bem o mecanismo do teste, levar em conta os fatores que perturbam, prejudicam ou impedem que as suas informações sejam úteis. Nessa área o trabalho conjugado com o bacteriologista é essencial para que se obtenha o máximo de informações do exame. Por trabalho conjugado entendemos, além do mais, a discussão entre ambos dos vários aspectos

do caso, procurando juntos correlacionar os achados clínicos e laboratoriais. Êsse trabalho freqüentemente é facilitado se se inicia precocemente, isto é, quando o clínico vai solicitar a colaboração do bacteriologista — que poderá desde logo participar no **planejamento** da investigação.

### Área nº2 — A doença

O conhecimento das características gerais das doenças infecciosas, dos aspectos clínicos que possibilitam a distinção entre as causadas por bactérias e as viroses, bem como uma noção segura sôbre os quadros clínicos e laboratoriais que simulam uma infecção, são três linhas de conhecimento intensamente convergentes no sentido de armar o clínico da capacidade de distinguir e definir as situações referidas. Êste conhecimento é o mais importante de todos para a profilaxia do uso indevido de antibióticos e de suas inúmeras conseqüências nocivas. Para tornar mais claro êste ponto que reputamos o mais importante e, também, o mais difícil para o médico — porque, para enfrentá-lo com sucesso, o médico necessita: primeiro estudar profundamente os temas acima mencionados, e, segundo, dominar a sua natural ansiedade face a um paciente com febre — podemos fazer uma comparação com o uso do digital em insuficiência cardíaca. Um quadro clínico aparente de insuficiência cardíaca pode às

vêzes, não o ser em realidade, isto é, poderemos ter um conjunto de sintomas e sinais que simulem patologia circulatória central mas ser na verdade um caso da assim chamada congestão circulatória, devida a patologia extracardíaca. E nesse caso digital não está indicada e será nociva. Mesmo quando, efetivamente, se trate de insuficiência cardíaca, a digital não está automaticamente indicada, não obstante a antiga regra de que insuficiência cardíaca é igual a digital. Assim, nem sempre se prescreverá um composto digitálico quando a causa da descompensação do coração é cardite reumática ou hipertireoidismo. Concluindo, assim como a síndrome da insuficiência cardíaca não é luz verde para digital, um quadro infeccioso ou com aspectos de doença infecciosa não autoriza pura e simplesmente a prescrição de um antibiótico. É preciso tentar distinguir, discriminar e ter a paciência de aguardar quando necessário.

Uma vez que a impressão do médico seja de que se trata de uma infecção causada por bactérias, cabem desde logo as considerações já feitas sobre o microrganismo e, simultaneamente, correlatamente, o estudo, a obtenção de informações sobre a doença de que o paciente é portador. É preciso — na base do conhecimento prévio sobre aquela moléstia e na base das manifestações que o paciente apresenta, da sua história, do seu exame físico e, eventualmente dos exames subsidiários — que o médico caracterize a doença que o paciente está tendo, de mo-

do a tão rapidamente quanto possível ter uma impressão definida sobre os seguintes pontos.

### Urgência

O tratamento das infecções é sempre urgente. Não se pode conceber — com raras exceções — que o tratamento indicado hoje seja iniciado amanhã ou depois. Não é um tratamento de eleição. Ainda assim, há graus de urgência, naturalmente, e cabe ao médico a determinação desses graus e o delineamento, e às vêzes, a execução pessoalmente, das medidas que correspondem à urgência presente no caso. A uma urgência maior não corresponde apenas a necessidade de iniciar a medicação num prazo mais curto. Este fator interfere em **todo o esquema terapêutico**, na escolha dos antibióticos, suas doses e vias de administração. Quanto mais urgente e mais grave a situação, mais se impõe o uso preferencial de drogas bactericidas, que deverão ser administradas pelas vias que mais rapidamente exponham o germe a concentrações indubitavelmente efetivas, através do emprêgo de doses altas dos medicamentos.

Um caso comum de Febre tifóide será tratado com doses médias de Cloranfenicol por via oral. Mas um caso grave não será tratado assim, mesmo porque provavelmente o paciente nem possa deglutir as cápsulas ou drágeas. Mas mesmo que possa, nós talvez preferiremos usar a via venosa — não dependeremos

da absorção intestinal e poderemos introduzir doses elevadas, produzindo instantaneamente concentrações sanguíneas e teciduais letais para a maioria dos micorganismos presentes.

Quanto maior a gravidade de uma dada situação clínica tanto maiores devem ser os cuidados e os esforços para defini-la melhor e poder assim administrar a medicação certa. Há casos, no entanto, nos quais a gravidade e conseqüentemente a urgência são tão grandes que **não é possível esperar** que se completem as investigações diagnósticas. É essencial que o médico tenha sempre em mente esta possibilidade, fazendo o **diagnóstico de urgência** mesmo quando não possa fazer outros diagnósticos com precisão. Nesses casos impõe-se a administração imediata de vários antibióticos simultaneamente, cobrindo assim um amplo espectro de germes. A combinação de drogas que será empregada para êsse fim **não é padronizada** e deverá ser estabelecida em cada caso de acôrdo com as informações obtidas da história, do exame físico e dos exames complementares que sejam factíveis realizar com rapidez. As doses serão sempre altas **para todos os antibióticos que forem utilizados** e as vias de administração as mais rápidas. Nestas situações poderá ser necessário freqüentemente, o uso de drogas com alto potencial tóxico e as doses muito elevadas também poderão facilitar o aparecimento de reações adversas. Tais riscos serão justificados pela condição clínica do paciente.

### Sede da Infecção

No diagnóstico e no tratamento de certas infecções o que importa mais não é a identidade do micorganismo mas a sede anatômica ou histológica da infecção. Este aspecto é de tamanha relevância que no texto clássico de medicina interna de T. R. Harrison há uma secção especial, de vinte e cinco páginas, sobre o assunto. Exemplificando: nas meningites não basta saber qual a droga mais ativa in vitro para se decidir da escolha do antibiótico. A escolha ficará adstrita àquelas substâncias que atravessem os invólucros cerebrais ou que possam ser introduzidas no espaço intratecal sem produzir dano nessa região. Ainda nas meningites, em face da dificuldade de acesso das drogas e da importância da região limitada por essas estruturas -- o encéfalo -- é imperioso que se planifique um espectro antimicrobiano inequivocamente eficaz e que as doses sejam altas. Se houver êrro no cálculo da dose, que seja por excesso e nunca por falta.

E muitas dessas infecções onde o componente local é importante, a cirurgia tem um papel igualmente importante ou dominante e em tais circunstâncias a indicação exclusiva de antibióticos é um erro grave. Freqüentemente êles nem são necessários se a drenagem, debridamento, ressecção, etc., forem realizadas por cirurgião experiente e se a limpeza da área cirúrgica fôr assegurada.

Áreas que merecem consideração especial são: o sistema nervoso central, o tracto urinário, as cavidades

serosas, as válvulas cardíacas. Abscessos e infecções limitadas, em qualquer parte do organismo.

Para finalizar este tópico, apenas uma observação sobre o tratamento de infecções por bactérias, no intestino delgado ou do cólon: não há superioridade clínica de efeitos em razão da droga ser pouco absorvível pela mucosa do tubo digestivo; não há inferioridade de efeitos quando se usa a via parenteral; quando se fizer uso de antibióticos pouco absorvíveis, como, por exemplo, certas sulfas, a neomicina e a paromomicina, é preciso estar alerta para a ocorrência de efeitos tóxicos sistêmicos, por ter havido absorção excessiva em virtude de lesões que acarretem solução de continuidade da barreira constituída pela mucosa intestinal.

#### **Duração provável da doença e do tratamento**

Infecções que evoluem em alguns dias, ou cujo tratamento pode ser realizado em poucos dias, podem ser tratadas se necessário, com antibióticos que se caracterizam pela emergência de resistência no decurso da sua administração, quando essa emergência ocorre em período mais longo. Reciprocamente, se o tratamento deverá ser prolongado se utilizarão de preferência drogas em relação às quais é mais rara a ocorrência de resistência, ou então, sendo indispensável o uso dos antibióticos inicialmente mencionados, procuraremos combiná-los com outra droga que tenha a virtude de impedir, retardar ou reduzir a intensi-

dade do fenômeno resistência. É o caso típico da Estreptomicina e suas combinações com os tuberculostáticos, com a penicilina ou com a eritromicina.

Nas infecções mais sérias e nas mais longas é preferível, em geral errar para mais no período de administração de antibióticos. O contrário deve ocorrer nas mais leves e curtas. A dose diária do remédio variará com a gravidade da moléstia mas não com a sua duração na maior parte das situações. Há porém exceções a essa regra: para certas drogas como a Estreptomicina e a Kanamicina é conveniente não exceder uma determinada dose total pois a partir desse quantum as reações adversas, tóxicas, passam a ter uma frequência muito alta. Para o Cloranfenicol não existe uma dose total determinada mas se sabe que quanto maior o período de administração ou quanto mais repetidamente a droga for empregada, tanto maiores as probabilidades de ocorrer perturbação da função hematopoiética.

#### **Uso profilático de antibióticos**

Nem todas as doenças suscetíveis de terapêutica eficiente por antibióticos podem ser evitadas pelo uso profilático destes medicamentos. Em algumas doenças a profilaxia é altamente eficaz, noutras não só não adianta nada como é prejudicial e, num terceiro grupo estão infecções nas quais o valor da profilaxia ainda não está definido.

O assunto é da máxima relevância, mas de grande complexidade e exige do médico que deseja beneficiar o seu paciente com a ação profilática dos antibióticos, não somente conhecimentos seguros como também a coragem necessária para não dar antibióticos quando, a seu critério eles não forem úteis, não obstante os seus próprios temores a respeito, bem como os temores e as pressões exercidas pelo paciente e sua família e, especialmente por outros médicos para os quais a solução é sempre fácil: dar. Mas uma situação inversa, também pode ocorrer atualmente, sendo preciso uma atitude firme do médico para fazer profilaxia, não obstante o que pensam os seus colegas menos avisados. É que nos últimos anos têm soprado os ventos da «anti-profilaxia», configurando-a — e ao seu eventual proponente — como manifestações de ignorância e atraso. O erro em que incidem os médicos assim radicalizados é elementar: esquecem a velha regra, tão válida em medicina, de que não há regra sem exceções.

Dada a importância e a dificuldade inerentes ao problema, bem como o modo como o mesmo é freqüentemente colocado atualmente, considero conveniente uma análise mais detida dos seus pontos principais, que são cinco:

1 — **Condições básicas que definem o sucesso e o insucesso da profilaxia:** Louis Weinstein, em 1955, formulou duas generalizações que de acordo com a sua experiência e a experiência geral acumulada até ho-

je, mantém a sua validade. Estas generalizações são:

a) Quando uma droga potente é usada para evitar a implantação de um determinado microrganismo, ou para erradicá-lo imediatamente ou logo após ele ter se estabelecido, a quimioprofilaxia é, com exceções incomuns, altamente bem sucedida.

b) Se o propósito da profilaxia é evitar a colonização e/ou infecção por qualquer ou por todos os microrganismos que possam estar presentes no ambiente interno ou externo do paciente, o fracasso é a regra.

2 — **Definição dos propósitos da profilaxia:** ainda de acordo com Weinstein, a profilaxia por meio de antibióticos tem sido empregada com os seguintes quatro propósitos.

a) Para proteger pessoas hígdas, individualmente ou em grupos, contra a invasão por microrganismos específicos aos quais essas pessoas foram expostas.

b) Para evitar infecção bacteriana secundária em pacientes portadores de doenças agudas, freqüentemente de origem viral, para as quais os agentes anti-infecciosos não são úteis.

c) Para reduzir o risco de infecção em pacientes com vários tipos de moléstias crônicas.

d) Para inibir a disseminação da doença a partir de áreas de infecção localizada, ou para evitar infecções em geral em pacientes que tenham sofrido trauma acidental ou cirúrgico.

3 — **Experiência acumulada até agora:** os elementos experimentais e

de observação clínica permitem agrupar as doenças ou situações em que a profilaxia por antibióticos tem interesse, em três categorias, conforme a impressão atual de que essa profilaxia seja eficaz ou não, ou tenha mérito duvidoso.

#### a) Quimioprofilaxia de valor comprovado

- Infecções pelo Estreptococo do grupo A e episódios de Febre reumática: Sulfas, Penicilina e Eritromicina.
- Disenteria bacilar: Sulfas e Cloranfenicol.
- Diarréia por *E. coli* enteropatógena: Neomicina.
- Gonorréia: Penicilina.
- Sífilis congênita (tratamento da mãe): Penicilina.
- Infecções por Meningococos: Sulfas.
- Extração dentária em presença de cardiopatia: Penicilina.
- Mucoviscidose: Tetraciclínas.
- Coma hepático: Neomicina e Paromomicina.
- Cirurgia contaminada ou infectada: Penicilina mais Estreptomomicina.
- Trabalho de parto, 24 a 48 horas após o rompimento das membranas: Penicilina mais Estreptomomicina.
- Terapêutica por esteróides em pacientes com alto risco de Tuberculose: Tuberculostáticos.

#### b) Quimioprofilaxia sem valor

- Infecções virais do tracto respiratório superior.

- «Pneumonia viral típica».
- Psitacose.
- Moléstias virais próprias da infância: sarampo, parotidite, rubéola, varicela.
- Poliomielite.
- Mononucleose infecciosa.
- Variola.
- Procedimentos cirúrgicos e obstétricos «limpos».
- Coqueluche.
- Queimaduras.
- Choque.
- Coma.
- Insuficiência cardíaca.
- Cateterismo ou outra instrumentação do tracto urinário.
- Crianças prematuras.
- Radioterapia.
- Administração de esteróides a não ser em paciente com alto risco de Tuberculose.

#### c) Quimioterapia de valor indeterminado

- Procedimentos cirúrgicos no coração ou no tracto urinário em presença de cardiopatia crônica.
- Gomerulonefrite difusa aguda.
- Sífilis — contacto venéreo.
- Doença pulmonar crônica não tuberculosa.
- Pessoas tuberculino-negativas em contacto com paciente portador de Tuberculose.
- Portadores de Estafilococo.
- Transmissão do Estafilococo dourado em berçários e outras áreas hospitalares.
- Redução do número de bactérias intestinais no pré-operatório de ressecção intestinal.

- Cateterismo cardíaco.
- Exsanguíneotransusão.

4 — **Exceções:** naturalmente é possível discutir a validade de várias das eventualidades mencionadas, sendo desejável mesmo que cada uma seja criticamente analisada antes de ser feita. Entretanto, a maior parte das discussões e divergências em torno do assunto, decorrem em geral de focalização imprecisa da situação, por parte do médico.

Podemos citar dois exemplos para procurar esclarecer o que acontece.

1º exemplo — em um debate sobre o uso profilático de antibióticos no pós-operatório de cirurgia «limpa», não contaminada e não infectada, a maioria dos cirurgiões presentes tomou posição radical contra-indicando o uso de drogas com esse propósito e considerando ilegítimas outras alternativas. No entanto, dois cirurgiões, um vascular e o outro de ouvidos, manifestaram as suas posições, claramente, no sentido de que, em determinados tipos de cirurgia dessas áreas do organismo, eles utilizavam a profilaxia por meio de antibióticos, seguindo aliás a orientação dos melhores profissionais do mundo nessas especialidades. A discussão continuava até que alguém perguntou ao bacteriologista presente sobre quais as características bacteriológicas do ar numa sala de cirurgia e quais as relações existentes entre essas bactérias e infecção adquirida trans-operatóriamente. A resposta foi de que havia estudos que documentavam claramente uma correlação positiva entre a frequência de

infecção pós-operatória e a **duração do ato cirúrgico**. O estudo mostrava, ainda, que o número de infecções era maior quanto mais idoso o paciente. Este esclarecimento teve a virtude de encerrar a discussão, uma vez que as cirurgias do tipo mencionado freqüentemente são muito longas — e as infecções pós-operatórias naquelas áreas, vasos e ouvido interno, serem altamente destrutivas e graves. **Comentário:** aparentemente ambos os tipos de cirurgia referidos caem dentro da categoria de Procedimentos cirúrgicos limpos», onde a quimioprofilaxia é considerada sem valor. Entretanto, cabe, desde logo a pergunta: o que é uma cirurgia limpa? Quando é que uma área operatória pode ser considerada limpa? Parece ser evidente que por aí existe um dilema cuja solução dependerá não da argumentação em termos de autoridade ou de radicalismos que não têm ambiente adequado para cultura em medicina, mas sim do estudo mais aprofundado dos diversos fatores que entram na equação das infecções em geral e, em especial, das equações particular, específica. Mas, de qualquer forma, mesmo não se conhecendo os detalhes algébricos das equações, a experiência clínica, a observação crítica de muitos casos, poderá aconselhar uma conduta de exceção em tais ou quais situações, ou mesmo retirá-las da categoria a que aparentemente pertencem.

2º exemplo — em certos casos como, por exemplo, nas infecções virais respiratórias, no choque ou no

coma, a ocorrência de infecções bacterianas pulmonares é freqüente e muito temida. As duas últimas situações clínicas são geradoras de grande ansiedade no médico e nos familiares do paciente tornando o manejo terapêutico bastante difícil, tudo se constituindo num cenário propício a «fazer coisas», «dar remédios», «não ficar parado», isto é, aliviar a ansiedade geral. Entre «as coisas», estão, os antibióticos. Por que será que os antibióticos são administrados com tanta freqüência e tanta sofreguidão, quando — segundo o que se sabe dos estudos a respeito do coma e do choque — a quimioprofilaxia não é eficaz? Primeiro, por angústia, somos levados a desejar uma arma potente — a mais potente possível — um canhão de bom diâmetro, para «não deixar pedra sobre pedra», bacteriológicamente falando. Segundo, por que não confiamos muito, não acreditamos muito, em que medidas simples como a drenagem postural, a mudança freqüente de decúbito, a aspiração das secreções, etc., etc., sejam capazes de resolver o problema, isto é, **fazer a profilaxia** da infecção bacteriana pulmonar. Mas faz. E fará na maior parte dos casos, desde que esta «mecânico-profilaxia» seja executada corretamente e com a freqüência exigida, pela enfermagem, a qual precisa ser exatamente instruída pelo médico assistente sobre o que e quando fazer.

Os casos de coma são às vezes bastante difíceis, quando aparecem **índícios** de que uma infecção respiratória esteja se iniciando. Nes-

ses casos a conduta a seguir dependerá do caráter da informação que leva à suspeita mencionada, da revisão crítica das medidas anteriormente planejadas e se sua execução foi satisfatória ou não. Freqüentemente uma falha de planejamento ou de execução será encontrada, correlacionável com o aparecimento dos achados suspeitos de infecção. Nesta hipótese, duas alternativas se apresentam à escolha do médico: 1º) Reinstaurar ou instituir corretamente a medida antes omitida ou deficiente — e observar com muito cuidado a situação e verificar se melhora. Se não melhorar dentro de 24 horas, há indicação para o uso dos antibióticos apropriados. 2º) Além de corrigir o tratamento prévio, acrescentar desde logo a medicação antibacteriana que fôr indicada. Se as manifestações clínicas sugerindo ou evidenciando infecção melhorarem e desaparecerem rapidamente, em um, dois ou três dias, não haverá necessidade de manter o antibiótico por um período longo — apenas alguns dias, cinco ou sete, serão provavelmente suficientes — a não ser que alguma evidência de ordem técnica, laboratorial ou radiológica indique persistência ou reaparecimento da doença.

Conduta semelhante, em suas linhas gerais pode ser seguida nos casos de infecção respiratória viral, quando se suspeita que um componente bacteriano se acrescentou ao viral o que freqüentemente é bastante difícil de caracterizar. Se a suspeita não se define claramente mas persiste a dúvida, o melhor curso,

principalmente em pacientes que oferecem menor resistência às infecções, é seguir a 2ª alternativa acima delineada.

**Comentário:** o essencial é partir de uma posição correta, observar meticulosamente o paciente e ter uma conduta flexível, instituindo, suspendendo e reinstituindo os antibióticos de acordo com a evolução do caso.

5 — **Novos desenvolvimentos:** é de interesse estarmos atentos ao progresso nesta área da quimioprofilaxia. Modificações certamente ocorrerão nas categorias existentes, principalmente na terceira, onde ainda persiste a dúvida.

### Área nº 3 — O paciente

O conhecimento sobre a maneira de as pessoas reagirem às infecções e a aplicação desse conhecimento ao caso particular, constituem, juntamente com o estudo do modo de os pacientes reagirem às drogas, elemento indispensável à formulação adequada do tratamento e da prescrição de antibióticos. Diversos aspectos que caracterizam o paciente que enfrenta uma moléstia bacteriana são discutidos sucintamente a seguir.

#### Estado geral do paciente

A situação de saúde prévia à moléstia atual e o impacto desta sobre a pessoa dão como resultante o que se chama estado geral do paciente, ou seja a maneira mais ou menos bem sucedida com que o paciente luta

com a infecção. Se o paciente estava previamente enfraquecida por outros processos patológicos, as suas condições de resistir, de lutar eficientemente, serão menores, deficientes. Em conseqüência, é necessário na medida das possibilidades suprir o déficit das resistências orgânicas naturais e, por outro lado, atuar com maior energia, maior rapidez e maior precisão no emprêgo das drogas de suporte e, em especial, na escolha, na via de administração, na dose e na duração do uso dos antibióticos. Quando o estado geral é grave se justifica, inclusive o emprêgo simultâneo de uma multiplicidade de antibióticos, excedendo-se, deliberadamente, os limites habituais das doses e do espectro de ação antibacteriana aparentemente necessário.

#### Outras doenças complicando o curso da infecção

Em pessoas portadoras de certas doenças se pode esperar e mesmo prever que a evolução de um processo infeccioso será diversa da habitual: mais severa ou mais cheia de complicações, mais longa ou mais difícil de curar ou de reduzir a sua intensidade. Várias são as afecções capazes dessa influência negativa sobre os mecanismos de defesa: diabetes melitus, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, Doença de Addison, uropatias obstrutivas, a nefropatia da gota, as leucemias, a agranulocitose de causas várias, etc. A conduta nessas situações é semelhante à exposta no tópico anterior, atribuindo-se, é evidente, ênfase es-

pecial à terapêutica mais adequada possível da doença complicante coexistente. Aos antibióticos caberá um papel variável. Em determinadas circunstâncias, de maior gravidade, eles serão desde logo prescritos, usando-se tôdas as suas potencialidades. Noutras circunstâncias, em que o estado do paciente permite que se aguarde e se observe, é possível e, às vezes, aconselhável uma atitude de «observação armada», enquanto se tomam providências que visem reduzir a um mínimo a influência da doença complicante e mesmo eliminar essa interferência. Agindo assim, será possível, muitas vezes, corrigir o defeito fisiopatológico da doença básica e, em decorrência disso, fazer desaparecer as condições propícias à continuação da infecção. Em algumas ocasiões nem se fará necessário usar antibióticos. Noutras, eles ainda estarão indicados mas, como é de se prever, terão uma ação muito mais pronunciada, um rendimento muito maior, pois terão as defesas do organismo humano ao seu lado e não contra, na tarefa de eliminar os microrganismos patogênicos. «É preciso lembrar que mesmo os mais potentes agentes antimicrobianos, não curam uma infecção em virtude da sua ação contra o germe infectante — com raras exceções. Mesmo os compostos bactericidas, com tôda probabilidade exigem a intervenção efetiva dos vários mecanismos humorais e celulares de defesa do hospedeiro. Isto é bem documentado pela alta incidência de fracassos terapêuticos nas infecções em pacientes portado-

res de agranulocitose, leucemia e linfoma, doenças nas quais as reações de imunidade estão frequentemente prejudicadas. (Weinstein).

### Idade

Os diferentes grupos etários apresentam certas características gerais em relação à frequência relativa das doenças, infecciosas ou não. É útil conhecer previamente o espectro mais freqüente de patologia de cada grupo para pesquisas a sua presença num dado paciente. Mas do ponto de vista do efeito exclusivo do fator idade, destacam-se dois grupos que têm freqüentemente maior dificuldade de enfrentar «com suas próprias forças uma infecção: são os indivíduos situados nos extremos da escala, as crianças nos seus primeiros tempos de vida, especialmente os prematuros, e as pessoas muito idosas, embora não portadoras de afecções crônicas. Por motivos diferentes, mas facilmente compreensíveis — seja por que a evolução integral dos mecanismos de defesa ainda não se completou, ou, no outro extremo, por involução desses mecanismos — o fato é que infecções nessas pessoas exigem grande cuidado e habilidade de parte do médico, que deverá agir com rapidez e com elevado grau de precisão, instituindo imediatamente as medidas corretas de apoio e os antibióticos.

Embora as viroses respiratórias repercutam mais intensamente nesses grupos extremos de idade, com maior morbidade e mortalidade, é também nessas situações que mais se

teme a infecção bacteriana secundária. O uso impreciso, isto é o abuso, da utilização de antibióticos na vigência de doenças virais, por temor de infecção bacteriana acrescentada, se faz de modo e em proporção semelhante em todos os grupos etários, mas mais intensamente nos extremos da vida, geralmente em virtude de evidências clínicas inaceitáveis ou equivocadas. **Entretanto**, nos grupos etários especiais de que estamos tratando, o médico andará acertado um maior número de vezes se prescrever antibióticos na base da dúvida. Mas é preciso haver uma **dúvida razoável** — ou uma situação grave que impulse o médico a atuar desta forma. De qualquer forma, será nesses indivíduos que se aplicará com propriedade e com energia apropriada o que foi dito na última parte do tópico anterior, sobre a importância das defesas orgânicas — e da necessidade de apoiá-las.

Se, como foi dito acima, achamos que a indicação de antibióticos nas pessoas muito idosas deve ser mais freqüente, mais «liberal», não podemos deixar de, ao mesmo tempo, chamar a atenção para a necessidade de fazer **profilaxia dos distúrbios e doenças frotogênicas** que os antibióticos são capazes de determinar. É muito mais fácil determinar surdez ao 70 do que aos 20 anos, assim como é muito mais difícil para o fígado de um prematuro metabolizar certos antibióticos. Em consequência, podemos apreciar que o fator idade influirá na freqüência da indicação, na escolha das drogas,

nas doses e no período de administração, de preferência o mais curto possível.

### **História de alergia ou toxicidade**

Como outras drogas potentes, os antibióticos também são capazes de determinar reações alérgicas ou tóxicas. É conveniente investigar em cada paciente se há antecedentes desse tipo, quais as drogas envolvidas, etc., e também se há passado mórbido de asma, urticária, e outras doenças de hipersensibilidade, no paciente e em sua família. Quando houver, é preciso respeitar as informações e não empregar as substâncias que forem incriminadas nem as suas congêneres químicas. Somente em circunstâncias extraordinariamente excepcionais se escolherá uma das drogas mais caracteristicamente antigênicas e, então, tomar precauções especiais. A administração de antialérgicos não obvia a necessidade de inquirir os pacientes sobre o seu passado e, em geral, não tem mérito.

### **A probabilidade de cura sem tratamento por antibióticos**

Uma laceração infectada, no pé ou na perna de uma criança hígida de 7 anos, tem praticamente 100% de probabilidade de evoluir para a cura, sem fazer antibióticos por qualquer via e sem outros cuidados quaisquer, incluindo o cuidado de não lavar os pés. Isto é ocorrência fre-

quente entre crianças e também em adultos como os agricultores, etc. Naturalmente, de quando em vez aparece um no consultório médico para queixar-se, não da laceração à qual êle nunca deu maior importância — pela sua freqüência e tendência natural para cura — mas do vergão, das «glândulas na virilha» e, eventualmente, da sede e da «febre por dentro». Neste momento existe uma indicação precisa para o uso de antibióticos. Poder-se-á dizer; mas por que não usá-los no início, quando ocorreu a laceração? A resposta é que, então, estaríamos administrando antibióticos inútilmente a dezenas e centenas de casos. Em alguns destes ainda teríamos a possibilidade, o risco, de uma infecção mais séria que a habitual, pela seleção de germes resistentes que poderiam tornar-se invasores.

Se perguntarmos a um especialista em diabete melitus qual a parte do corpo do seu paciente, já idoso, que mais o preocupa, êle responde: os pés. Por que o diabete através dos distúrbios metabólicos e circulatórios torna essa região anatômica especialmente suscetível às infecções de toda a espécie. Se lhe perguntarmos então, se usa antibióticos profílicamente nesses casos, êle responderá: não. Finalmente, se o questionarmos a respeito do uso de antibióticos em lesões infectadas nos membros inferiores dos seus pacientes, êle responderá: não; quem sabe, às vezes. Tudo isso significa que o seu tratamento será exclusiva ou predominantemente através de medidas ligadas à doença básica e de

medidas locais, que serão de dois tipos: aquelas que procuram melhorar as condições metabólicas e circulatórias locais e as que procuram estabelecer um clima de limpeza na zona infectada.

Existem muitas situações semelhantes, nas quais, a prescrição de um antibiótico é inútil e pode ser prejudicial, ao mesmo tempo que coloca em plano secundário as medidas que realmente estão indicadas. Antes de existirem os antibióticos muitos pacientes de infecção curaram apenas com a aplicação de medidas gerais e de apoio.

#### Área n.º 4 — Os antibióticos

A cada antibiótico correspondem alguns microrganismos suscetíveis à sua ação, a qual poderá ser bactericida ou bacteriostática, sendo que algumas drogas da última categoria podem também exercer efeito letal sobre os germes quando em concentrações elevadas. Cada antibiótico é caracterizado também por um «outro espectro», o das **Reações Adversas**, que são de três tipos: tóxicas, alérgicas, e biológicas. Das inúmeras reações adversas, duas são comuns a todas as drogas: as reações de hipersensibilidade e a ocorrência de superinfecções.

#### Uso simultâneo de dois ou mais antibióticos

Existe uma tendência para o emprego de mais de um antibiótico ao mesmo tempo, o que geralmente corresponde a um erro, principalmente

te quando essas associações tomam por base certas formas de apresentação comercial, onde aparecem misturas de drogas em doses fixas, subterapêuticas.

A associação de dois ou mais antibióticos pode ser útil no tratamento de infecções mistas, no tratamento de infecções graves cuja etiologia específica ainda não está determinada, e para reduzir e protelar a emergência de formas resistentes aos antibióticos. É importante notar que este último efeito não é universal, ocorrendo apenas para alguns antibióticos e em certas doenças.

Existem alguns casos, bem definidos, nos quais já está bem caracterizado um aumento da atividade antibacteriana de certas associações de drogas, obtendo-se com estas o que não se consegue com o uso isolado de cada um dos componentes. Os casos comprovados são: tuberculose, endocardite bacteriana subaguda por *Streptococo* do grupo D, meningite por *H. influenzae*, brucelose e infecções pelo bacilo de Friedländer.

### Erros

É freqüente errar no uso dos antibióticos. É possível em geral evitá-los ou reconhecê-los ainda em tempo hábil, desde que nós estejamos preocupados com os mesmos constantemente. Os erros mais comuns são os seguintes:

- 1 — Tratamento de febre de origem indeterminada, principalmente nos de curta duração.

- 2 — O antibiótico escolhido é ineficaz.
- 3 — As doses são muito altas ou, mais freqüentemente, muito baixas.
- 4 — A via de administração é inadequada.
- 5 — Continuar o tratamento com uma droga à qual se desenvolve resistência.
- 6 — Não interromper o uso da droga em face de reação tóxica ou alérgica, ou de superinfecção.
- 7 — Tratamento de infecções por vírus.
- 8 — Uso de combinações de drogas a não ser quando especificamente indicadas.
- 9 — Confiar nos antibióticos, excluindo outras medidas apropriadas no caso, como a cirurgia.
- 10 — Duração de administração inadequada — o erro mais sério quando os demais aspectos estão corretos. Duração muito curta é fonte de complicações da doença. Duração muito longa dá margem a complicações do antibiótico.

### Área nº 5 — Fatores circunstanciais

São inúmeras e imprevisíveis as circunstâncias que podem estar presentes num dado caso e é preciso estar atento às mesmas a fim de contorná-las ou utilizá-las em proveito do paciente. Alguns desses fatores são:

- 1 — Preferência por certos antibióticos.

- 2 — Preferência por certas apresentações (cápsulas, drágeas, líquidos, injeções, etc).
- 3 — Temor de certas drogas e de certas vias de administração.
- 4 — Probabilidade de o paciente executar fielmente o programa indicado.
- 5 — Custo do tratamento.
- 6 — Possibilidade de comunicação com o médico.
- 7 — Possibilidade e conveniência de hospitalização.

#### Fatores circunstanciais do médico

Cada profissional tem também as suas preferências e os seus temores. Da maior importância são os seguintes aspectos:

- 1 — Experiência prévia com a doença.
- 2 — Experiência prévia com antibióticos, o que deve resultar no uso mais freqüente de alguns deles sob certas apresentações comerciais, permitindo ao médico o conhecimento aprofundado dos mesmos e, conseqüentemente, maior segurança.
- 3 — Possibilidade de examinar o paciente com maior ou menor freqüência.

#### Terceira Parte — A escolha do antibiótico

Os antibióticos já constituem um grupo relativamente grande, possibilitando, quando todos são disponíveis, ampla escolha e flexibilidade para que o médico possa indicar uma droga «sob medida» para uma determinada situação clínica. Para poder escolher bem, é preciso seguir uma certa ordem, a qual via de regra é simples. **Primeiro:** o diagnóstico. Algum diagnóstico. Pelo menos uma impressão clínica definida de que tal ou qual infecção está presente ou de que tal ou qual área do organismo é sede de processo infeccioso. **Segundo:** de acordo com a impressão diagnóstica, vários antibióticos automaticamente ficam excluídos por não serem aplicáveis àquela infecção. A escolha é feita entre os demais que serão todos mais ou menos eficazes. A preferência recairá sobre aquele que melhor satisfizer as necessidades e as características do microrganismo, da doença e do paciente, que melhor respeitar os fatores circunstanciais do paciente e do médico, que produz menos efeitos adversos, mais fácil de administrar e mais barato.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Medical Association. New Drugs. 1965.
2. BARBER, M. and GARROD, L. — Antibiotic and Chemotherapy. Edinburgh and London, Livingstone; 1966.
3. BECKMAN, H. — Year Book of Drug Therapy. 200 E. Illinois St., Year Book Medical Publishers Inc. 1964-65.

4. DI PALMA, J.R. — Drill's Pharmacology in Medicine. 3<sup>rd</sup> Ed. New York, McGraw-Hill, 1965, part. 18.
5. DRILL, V.A. — Pharmacology in Medicine. 2<sup>nd</sup> Ed. New York, McGraw-Hill, 1958. cap. 82.
6. DUNLOP, D. and Alstead, S. — Textbook of Medical Treatment. 1<sup>st</sup> Ed. Edinburgh and London, Livingstone, 1966. p. 1-7, 53-85.
7. GALDSTON, I. — The Impact of the Antibiotics on Medicine and Society. New York, International Universities Press Inc., 1958.
8. GOODMAN, L.S. and GILMAN, A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics. 3<sup>rd</sup> ed. New York, Macmillan, 1965. cap. 56.
9. HARRISON, T.R. — Principles of Internal Medicine. 4<sup>th</sup> ed. N. York. McGraw-Hill, 1962. cap. 5. 110, 111, 149, 150, 151, 152.
10. LERNER, P.I. & WEINSTEIN, L. — «Infective endocarditis in the antibiotic era». New England J. Med., vol. 274, 10 Shattuck, Boston, 1960.
11. MODEL, W. — Drug of Choice. St. Louis, C.V. Mosby, 1964-6, cap. 9.
12. SICE, J. — General Pharmacology. Philadelphia, Saunders, 1962.