

## ATUALIZAÇÃO

# CONSIDERAÇÕES DE ORDEM GERAL SÔBRE A UTILIZAÇÃO PRÁTICA DE ANTIBIÓTICOS EM PEDIATRIA

Vicente Amato Neto (\*) e Guido Carlos Levi (\*\*)

A utilização terapêutica de antibióticos é atualmente muito intensa e êsses recursos medicamentosos, desde a descoberta da penicilina, têm proporcionado um incontável número de sucessos curativos, de molde a fazer com que êles sejam encarados como representantes de uma das etapas marcantes do progresso médico.

Com grande freqüência, novas drogas dêsse grupo são comercializadas, mas é necessário destacar que só algumas constituem significativos avanços, como os relativos às melhores possibilidades de curas de infecções estafilocócicas ou de outras causadas por *Proteus* e bacilo piocianico, ou seja, condições que estavam a aguardar perspectivas mais otimistas. De qualquer forma, o arsenal terapêutico disponível e constituído por antibióticos é realmente exuberante, o que não impede que êles devam ser criteriosamente manuseados; pelo contrário, justamente para que êsses recursos tenham seus atributos bem aproveitados, é indispensável que condutas criteriosas sejam adotadas, para preservar tais méritos e evitar inconvenientes colaterais desagradáveis. Por encarmos os fatos dessa maneira, modestamente registramos na presente publicação alguns detalhes relacionados com o emprêgo prático de antibióticos em Pediatria.

Uma das primeiras regras a considerar, para correta utilização de antibiótico no tratamento de criança, corresponde ao facto de que os órgãos e aparelhos do paciente têm suas próprias características, muitas vezes bastante diversas daquelas dos adultos, não se devendo, portanto, considerá-lo, meramente, como um "adulto pequeno". Se tal circunstância fôr esquecida e puramente receitarmos antibióticos com base apenas no pêso dêsses doentes, sem levar em consideração uma série de outros fatores, muitas vezes poderemos cometer erros lamentáveis. Na verdade, as crianças e, mais particularmente, os recém-nascidos possuem suas próprias peculiaridades quanto aos mecanismos de absorção, metabolização e excreção dos antibióticos.

Citaremos, a seguir, alguns exemplos de condições capazes de realçar as afirmações anteriores.

1 — Penicilina. — Em relação a recém-nascidos e, em geral, até o final do primeiro mês de vida, a eliminação renal de penicilina cristalina é bem mais lenta, devendo a droga, pois, ser administrada em doses menores ou mais espaçadamente. Enquanto que, no que concerne às crianças maiores ou adultos, a penicilina cristalina é administrada cada quatro ou seis horas, para manter níveis sanguíneos adequados

(\*) Médico-chefe do Serviço de Doenças Transmissíveis, do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Livre-docente de Clínica de Doenças Tropicais e Infectuosas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor de Doenças Transmissíveis, da Faculdade de Medicina da Universidade de Campinas.

(\*\*) Médico do Serviço de Doenças Transmissíveis, do Hospital do Serviço Público Estadual de São Paulo.

ela pode ser administrada somente cada 12 horas quando o doente tiver idade inferior a 30 dias. A não observância desta recomendação tem sido responsável por convulsões, ao ser efetuada a penicilino-terapia.

2 — Cloranfenicol. — O uso deste medicamento em doses elevadas, mas geralmente bem toleradas por crianças maiores ou adultos, foi o causador do aparecimento de numerosos casos de "gray-baby syndrome", relativamente a crianças com poucos dias de idade. Em face a tal fato, sendo absolutamente necessário utilizar o cloranfenicol neste grupo etário, convirá prescrever doses bem menores do que as habituais, correspondente a cerca de 25 mg/kg de peso.

3 — Sulfamídicos. — Em recém-nascidos e, sobretudo, em prematuros, por ligarem-se a proteínas plasmáticas, esses compostos competem com a bilirrubina e assim, levam à libertação da fração "livre", permitindo a passagem da mesma a vários tecidos e, particularmente ao sistema nervoso, motivando o aparecimento de icterícia e algumas vezes, de "kernicterus". Apenas a título de complementação incluímos, evidentemente, este comentário não relacionado com antibioticoterapia.

4 — Novobiocina. — Também pode ocasionar os mesmos problemas atribuíveis aos sulfamídicos, mas através de outro mecanismo, ou seja, inibição da formação de glicuronato de bilirrubina.

5 — Tetraciclina. — Formam quelatos com o cálcio, depositando-se em áreas de complexos recentemente formados. É o que sucede quanto aos dentes em formação e epífises de crescimento ósseo, surgindo então manchas e parada de crescimento, em virtude desses dois problemas, respectivamente. Atualmente, devido a esses fatos, convém não indicar o uso de tetraciclina quando os pacientes possuem menos de oito anos ou são mulheres grávidas e encontram-se nos últimos seis meses do período gestacional.

Se os agentes terapêuticos acima citados são mais danosos quando utilizados nessas situações, é oportuno lembrar que, ao contrário, a baixa idade parece tornar certas drogas menos temíveis. É o que acontece com a kanamicina, por exemplo, cujo efeito ototóxico é muito mais frequente entre adultos. Esta menor suscetibilidade

de permite que esse medicamento e também a estreptomicina sejam empregados, em doses proporcionalmente maiores, quando crianças estiverem necessitando de tratamento baseados na indicação dos antibióticos mencionados.

Outro aspecto importantíssimo ligado ao correto uso de antibióticos é o pertinente à conveniência de tentar sempre efetuar, antes do início do tratamento, diagnóstico etiológico correto para, em seguida, instituir conduta apropriada. O uso de antibióticos e, principalmente dos de "largo espectro", sem respeito a esse conselho, diante de quaisquer doenças febris que acometem crianças deve ser condenado, por vários motivos. Nem todas as doenças que têm na febre uma de suas manifestações são infecciosas e por outro lado, algumas afecções não são suscetíveis de tratamento realizado por meio desses agentes.

O uso indiscriminado de antibióticos pode ser prejudicial, em virtude de diversos motivos, tais como: a) permitir o desenvolvimento de bactérias resistentes em pacientes com doenças no tratamento das quais o agente indicado não era inicialmente útil; b) possibilitar esse mesmo inconveniente em pessoas com afecções facilmente debeláveis por meio de antibioticoterapia bem conduzida; c) impedir o diagnóstico etiológico quando, após o fracasso do tratamento erradamente instituído, fôr necessário e importante tentar estabelecê-lo; d) conduzir a gastos inúteis e às vezes elevados, devidos à compra de medicamentos dispensáveis, em face a casos de gripe e resfriados, por exemplo.

Quando a gravidade exigir tentativa imediata de tratamento, é preciso, pelo menos, previamente, providenciar a obtenção de materiais que poderão levar ao reconhecimento do microrganismo responsável pelo acometimento. A seguir, convém evitar o emprêgo indiscriminado, optando pelo uso racional de antibióticos, ou seja, procurando atingir os germes mais provavelmente incrimináveis em determinada situação e levando em conta também o grupo etário em questão. Daí decorrem diferenças quanto à terapêutica de certas infecções, conforme a idade da criança doente. Para exemplificar, lembramos que as estafilococcias de recém-nascidos são quase sempre produzidas por germes resistentes, sendo indicáveis, já de início, as

penicilinas semi-sintéticas, como a oxacilina; ao contrário, processos congêneres de crianças maiores e adultos são ainda, com certa freqüência, sensíveis à penicilina comum. No que concerne às meningites purulentas, as bactérias causadoras variam consideravelmente segundo as idades dos doentes; assim, entre recém-nascidos o estafilococo e os germes Gram-negativos, especialmente a *Escherichia coli*, são mais comuns sob o ponto de vista etiológico, mas depois, até os dois anos passam a predominar o *Haemophilus influenzae* e o pneumococo, enquanto que, após, o meningococo desempenha maior influência para, acima dos dez, voltarem a prevalecer os dois tipos pouco antes citados. Tais dados certamente esclarecem a importância de conhecimento dessa ordem relativamente à terapêutica antibiótica de certas infecções.

Julgamos ainda oportuno destacar que o apoio laboratorial pode ser muito útil diante de dúvidas quanto à etiologia viral ou bacteriana de uma determinada doença, principalmente das vias aéreas superiores. Nessas eventualidades, a realização de hemograma é medida aconselhável e, em geral, bastante viável sob o ponto de vista prático. No entanto, o resultado obtido deverá ser encarado como elemento auxiliar, sem sobrepor-se decisivamente ao diagnóstico clínico.

A utilização profilática de antibióticos é assunto bastante debatido e envolve múltiplos aspectos, capazes de suscitar amplos debates e as mais variadas considerações. Logicamente, no que diz respeito às crianças, diversas facetas podem ser alvo de apreciações. Ao lado de algumas indicações dessa ordem suficientemente bem estabelecidas, como as relacionadas com a prevenção dos surtos de febre reumática por exemplo, outras são ainda discutíveis e, no que diz respeito à prática pediátrica, certas situações colocam o problema em foco; entre elas, mencionamos a prematuridade, a doença hemolítica do recém-nascido, a realização de exsanguíneo-transfusão, os traumatismos decorrentes de parto, as distrofias graves, as leucemias, os linfomas e as nefroses. Tendo sido muito pouco provável a contaminação, evidentemente não será necessário prescrever antibióticos em face a algumas condições mencionadas. Por seu turno, evidências de sofrimento referentes a prematuros podem ocorrer paralelamente à

existência de infecção e tornar cabível a antibioticoterapia. Leucêmicos, linfomatosos e nefróticos são vítimas de fases de diminuição de resistência e têm também seus acometimentos comumente ligados à imunossupressão, tornando-se então cogitável o emprêgo de antibióticos; a propósito, frisamos que em crianças com nefrose a presença de infecção é notada com mais facilidade do que sucede quanto aos outros dois tipos de doentes citados.

Outro comentário, inclusive no âmbito destas considerações de caráter geral, diz respeito à junção de enzimas e de drogas que seriam dotadas de ação antiflogística nas preparações que contêm antibióticos. Esses medicamentos segundo os preconizadores de suas utilizações, tornariam mais eficiente a atuação de tais agentes antimicrobianos, através de diversos mecanismos. No entanto, com base em observações de ordem prática, resulta a impressão de que esses recursos subsidiários não propiciam vantagens reais e destacáveis, sendo pouco patentes as virtudes a eles inerentes.

Para a cura de processos supurativos circunscritos, tais como empiemas de situação pleural, a administração local de antibióticos não tem conduzido a resultados dignos de realce, de acordo com os relatos considerados em múltiplas publicações especializadas. Quanto ao tratamento de peritonites, por seu turno, emprêgo congênere tem ainda, entretanto, razoável aceitação, convindo a respeito citar que a absorção de medicamentos pela serosa peritoneal é bem mais intensa do que sucede pela pleural.

A antibioticoterapia sem dúvida suscita debates sobre grande número de questões e uma entre elas, digna de ser encarada com cuidado e enfaticamente, diz respeito às associações de drogas. Trata-se de assunto bastante controvertido, mas expressivo sob o ponto de vista do exercício rotineiro da prática médica, inclusive de natureza pediátrica, evidentemente. Genêricamente, em relação ao assunto, consideramos adequado formular algumas recomendações, capazes de nortear o desenvolvimento de atividades assistenciais: a) o antagonismo entre antibióticos é menos propenso a manifestar-se quando são empregadas doses terapêuticas totais de cada medicamento usado conjugadamente ou em mistura; b) pode ser esperada a ocorrên-

cia de sinergismo ou de efeito aditivo pela utilização combinada de agentes bactericidas ou pela associação de substâncias bacteriostáticas, mas as virtudes curativas de emprêgo concomitante de drogas dêsses dois tipos só ficarão bem avaliadas através da execução de provas clínicas; c) o uso concomitante de antibióticos nunca deverá ter lugar sem que possa ser justificado por motivos específicos e compreensíveis; quando fôr cogitado, é imprescindível optar pelas combinações mais apropriadas, diante das condições relativas a cada caso em particular; d) sempre que possível, a prescrição de um único antibiótico é preferível; e) estando ausentes condições que tornem conveniente escolher conduta diferente, é habitualmente aconselhável aguardar a confirmação etiológica para, só depois instituir terapêutica específica à base de informações fornecidas por provas executadas "in vitro", de experiência pessoal e do conhecimento dos espectros de ação.

O uso de associações de antibióticos mantém relações, favoráveis ou negativas, com várias circunstâncias, adiante mencionadas e que deverão usualmente ser levadas em conta em face às oportunidades nas quais uma decisão racional precisa ser estabelecida: ampliação do espectro de atividade, influência de situações especiais, desenvolvimento de resistências ou possibilidade de antagonismo, problemas ligados à toxicidade ou desencadeamento de reações colaterais, vantagens reais propiciadas por emprêgo simultâneo no que concerne a certas infecções, gastos suplementares e estabelecimento de superinfecções.

Muitas observações acêrca da utilização de associações de antibióticos estão apenas baseadas em estudos experimentais. Melhor correlação clínico-laboratorial é obtível quando o critério de apreciação leva fundamentalmente em conta a morte das bactérias e não a inibição do crescimento;

em vista disso, as mais valiosas conexões sinérgicas têm sido constatadas quando são usados ao mesmo tempo os agentes do grupo I estabelecido por Jawetz, um dos mais estusiasmados pesquisadores de tais questões, sendo que entre êles estão incluídos a penicilina, a estreptomocina, a bacitracina e a neomicina. Ao lado dêsses comentários, relativos a tema tão palpitante, sumariamente acrescentamos outras informações: quando associados, os antibióticos podem atuar independentemente e, também, agir sinérgica ou antagonicamente; a avaliação do sinergismo, sob o ponto de vista clínico, é realizável pela análise das diminuições de mortalidades e pela percepção de que eventual resultado terapêutico satisfatório não seria conseguido mediante emprêgo de um só agente, em dose completa; as combinações de fármacos bactericidas e bacteriostáticos são teoricamente objetáveis; há falta de concordância entre informações decorrentes de pesquisas clínicas e laboratoriais e, ainda, diversidade no que concerne às verificações comunicadas por médicos que indicaram as drogas terapêuticamente; segundo Lancey, quando as defesas do organismo são deficientes as deduções de ordem laboratorial tornam-se mais importantes e podem melhor sugerir as combinações indicáveis; finalmente, parece oportuno frisar que ao antagonismo de medicamentos antimicrobianos não parece lícito imputar importante parcela de fracassos terapêuticos constatados na prática médica.

Na verdade, é impossível emitir parecer definitivo a respeito da utilização de associações de antibióticos, diante das inúmeras facetas ligadas ao problema e da falta, no momento, de diretrizes cabalmente estabelecidas. Mesmo assim, as informações anteriormente consignadas provavelmente encerram algum valor normativo, podendo agir como orientadoras.