

Avaliação da sensibilidade “in vitro” à associação de sulfato de frameticina, sulfato de polimixina B e gramicidina

Evaluation of the sensibility “in vitro” to the association of framycetin sulfate, polymyxin B sulfate and gramicidin

Abraão Garcia Mendes*
Alexandre Tena Almada**
Tânia Guidugli***

RESUMO

A fim de avaliar a sensibilidade “in vitro” à associação de sulfato de frameticina, sulfato de polimixina B e gramicidina, estudamos amostras de 96 pacientes portadores de patologias oculares externas e de 4 lentes de contato gelatinosas. De 112 antibiogramas realizados, 80 (71,4%) foram por *Staphylococcus aureus*, cuja sensibilidade incluindo todas as bactérias de 85,7% (96). Esta associação é composta por 3 antibióticos bactericidas não usados sistematicamente de rotina.

Palavras-chave: Associação antibiótica, sulfato de frameticina, sulfato de polimixina B e gramicidina

INTRODUÇÃO

A solução para uso ocular de sulfato de frameticina 2,5 mg, sulfato de polimixina B 5000 U e gramicidina 0,025 mg veio preencher uma lacuna deixada pela interrupção, em nosso meio, da fabricação de Neosporim. Este apresentava uma composição medicamentosa semelhante, pois, em lugar da frameticina continha neomicina.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a sensibilidade bacteriana “in vitro” de amostras colhidas de várias patologias externas oculares e de lentes de contato gelatinosas contaminadas. As patologias oculares estudadas foram úlceras de córnea, conjuntivites, blefarites, blefarconjuntivites, dacriocistites e endoftalmites.

PACIENTES E MÉTODOS

De 4 de julho a 22 de novembro

de 1989 realizamos, no laboratório de Doenças Externas do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina (EPM), 100 culturas oriundas de várias patologias oculares externas (96) e de lentes de contato gelatinosas contaminadas (4).

A idade dos pacientes variou de 20 dias até 90 anos. Cinquenta pacientes foram do sexo masculino e quarenta e seis do sexo feminino.

As amostras foram colhidas da córnea, conjuntiva, pálpebra, do vítreo, do saco lacrimal através de expressão e de lentes de contato gelatinosas.

Para o raspado da conjuntiva e pálpebra, utilizou-se zaragatoa e não foi instilado nenhum colírio anestésico. O material da córnea foi obtido com espátula de Kimura e sob anestesia tópica, com uma ou duas gotas de proparacafna a 0,5%. O material do vítreo foi obtido por punção com agulha (10x5), após anestesia tópica, com uma ou duas gotas de propara-

* Estagiário da Patologia Externa do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina (EPM)

** Professor Assistente do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina (EPM)

*** Bióloga do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina (EPM)

Endereço para correspondência: Dr. Abraão Garcia Mendes - R. Ferreira Coelho, 304 - CEP 29050 - Vitória - ES

caína, e injeção subconjuntival de 0,5 ml de lidocaína a 2%. O material foi submetido a bacterioscopia e semeado em placas de ágar sangue, ágar chocolate e ágar Sabouraud. Uma vez que houve crescimento no ágar sangue e/ou ágar chocolate, fizemos a identificação bacteriana e estudo da sensibilidade pelo método de difusão com disco – o método de Kirby e Bauer foi aqui utilizado⁽¹⁾.

O disco da associação de sulfato de frameticina, sulfato de polimixina B e gramicidina tem as seguintes concentrações de antibióticos respectivamente 2 mcg, 300 U e 50 mcg, segundo a Fármaco Diagnóstico Ltda. (Centro de Estudos Farmacêuticos).

Este sugere que a interpretação dos halos de inibição seja feita baseada nos limites estabelecidos para a polimixina. Conforme relata Amato Neto⁽²⁾, o halo de inibição para a polimixina (disco de 300 U) e de 8 mm para intermediários e de 12 mm para sensíveis.

A grande maioria dos pacientes estava sem uso de medicação há 3 dias ou mais no dia da colheita.

RESULTADOS

Na Tabela 1 é mostrado o número

de microorganismos isolados das várias patologias e das lentes de contato gelatinosas. De 100 amostras encontramos 69 *Staphylococcus aureus*, 12 *Staphylococcus aureus* associados com outras bactérias, 6 *Proteus mirabilis*, 3 *Streptococcus pneumoniae*, 1 *Staphylococcus epidermidis*, 1 *Haemophilus sp* e 1 bacilo pequeno Gram (+) não identificado.

Na Tabela 2 vê-se a relação de microorganismos sensíveis ou resistentes à associação de sulfato de frameticina, sulfato de polimixina B e gramicidina de acordo com a patologia ocular e lentes de contato gelatinosas contaminadas.

Como vimos na Tabela 1, algumas vezes mais de uma bactéria estava associada a determinadas patologias. Assim, então, os valores numéricos encontrados na Tabela 2 referem-se aos antibiogramas e não ao número de patologias. Dos 112 antibiogramas, 80 (71,4%) foram por *Staphylococcus aureus*, cuja sensibilidade à associação de sulfato de frameticina, sulfato de polimixina B e gramicidina foi de 91,2% (73). Tivemos também um (1) *Staphylococcus epidermidis* sensível, cinco (5) *Proteus vulgaris*, mas só 1 (20%) sensível; nove (9) *Proteus mirabilis* com 7 (77,7%) sensíveis; três (3) *Strepto-*

coccus pneumoniae com 2 (66,6%) sensíveis; de seis (6) *Haemophilus sp*, 5 (83,3%) mostraram-se sensíveis; além de um (1) *C. xerosis* sensível e dois (2) bacilos Gram (+) pequenos não identificados, um resistente e outro sensível.

Finalmente, encontramos uma sensibilidade total, para todas as bactérias de 85,7% (96).

DISCUSSÃO

A solução oftálmica estudada é composta de sulfato de frameticina 2,5 mg, sulfato de polimixina B 5000 U e gramicidina 0,025 mg.

Frameticina: também chamada soframicina é um aminoglicosídeo isolado por Decaris, em 1953, de uma cepa de *Streptomyces lavendulae*. É bastante tóxico e nefrotóxico em baixas concentrações sanguíneas, motivo pelo qual não é utilizado por via parenteral.

Sulfato de polimixina B: as polimixinas são antibióticos bactericidas constituídos quimicamente por polipeptídeos cíclicos (decapeptídeos básicos).

Das diversas polimixinas isoladas (A, B, C, D, E e M), a partir de 1974, de culturas de *Bacillus polymyxa* (bastonete aeróbio esporulado do solo) apenas a polimixina E (co-

TABELA 1
Número de Microorganismos isolados de várias patologias oculares e de lentes de contato.

Patologias e lente de contato	Bactérias														Total
	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> + <i>P. mirabilis</i>	<i>S. aureus</i> + <i>Haemophilus sp</i>	<i>S. aureus</i> + <i>P. vulgaris</i>	<i>S. aureus</i> + Bacilo Gram (+)	<i>S. aureus</i> + <i>C. xerosis</i>	<i>P. aeruginosa</i> + <i>P. mirabilis</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Haemophilus sp</i>	Bacilos Gram (+)	
Blefarconjuntivite	31	01	03	-	-	01	-	-	-	-	-	01	-	-	37
Úlcera de córnea	17	01	01	02	01	-	-	-	02	01	04	01	-	-	30
Blefarite	18	-	-	-	-	-	-	01	-	-	-	-	-	-	19
Conjuntivite	02	-	01	-	-	-	-	-	-	01	-	-	01	01	06
Endoftalmite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	01	01	01	-	-	03
Dacriocistite	01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	01
Lente de contato	-	-	-	-	-	-	01	-	02	-	01	-	-	-	04
Total	69	02	05	02	01	01	01	01	04	03	06	03	01	01	100

TABELA 2
Relação de Microorganismos sensíveis ou resistentes à associação de sulfato de framcietina, sulfato de polimixina B e gramicidina de acordo com a patologia ocular e lentes de contato gelatinosas.

Patologias Microorganismos	Blefarocconjuntivite		Úlcera de Córnea		Blefarite		Conjuntivite		Endoftalmite		Dacriocistite		Lente de Contato		Total	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
<i>S. aureus</i>	32	04	20	02	17	01	03	-	-	-	01	-	-	-	73	07
<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	-	01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	01	-
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	03	-	05	-
<i>P. vulgaris</i>	-	-	01	02	-	-	-	01	-	01	-	-	-	-	01	04
<i>P. mirabilis</i>	01	-	03	02	-	-	-	-	01	-	-	-	02	-	07	02
<i>S. pneumoniae</i>	01	-	01	-	-	-	-	-	-	01	-	-	-	-	02	01
<i>Haemophilus sp</i>	03	-	01	-	-	-	01	01	-	-	-	-	-	-	05	01
<i>C. xerosis</i>	01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	01	-
Bacilos Gram (+)	-	-	-	01	-	-	01	-	-	-	-	-	-	-	01	01
Total	38	04	28	07	18	01	05	02	01	02	01	-	05	-	96	16

listina) sob a forma de sulfato de polimixina B, sulfato de colistina e metanossulfonato de colistina foram introduzidos na prática médica, em função de sua menor toxicidade, apesar de seu potencial nefrotóxico constituir-se ainda em fator limitante para o seu uso.

As polimixinas ligam-se à membrana citoplasmática das bactérias sensíveis, determinando alterações funcionais dessa estrutura.

Seguem-se a perda do conteúdo celular e morte da bactéria. A característica fundamental da polimixina é também sua ação seletiva sobre bacilos Gram-negativos, mas atuando na forma Gram-positiva. Agem contra *Pseudomonas aeruginosa*, algumas enterobactérias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter sp*), *Haemophilus influenzae* e *Bordetella pertussis*. A maioria das cepas de *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* e *Providencia sp* é resistente⁽²⁾.

O desenvolvimento de resistência bacteriana à polimixina B é infrequente na maioria das espécies. Contudo, cepas não sensíveis são ocasionalmente encontradas entre microorganismos suscetíveis⁽⁵⁾.

A droga é também pobremente absorvida em membranas mucosas e da superfície de grandes queimadu-

ras. Portanto, a polimixina aplicada à pele íntata ou desnuda ou à mucosa não produz nenhuma reação sistêmica devido à quase completa falta de absorção do antibiótico desses sítios. Hipersensibilidade é incomum quando o antibiótico é usado desta maneira⁽⁵⁾.

Gramicidina: a gramicidina é obtida a partir do *Bacillus brevis* (1939) e dotada de alto poder tóxico quando administrada por via parenteral; seu uso na prática médica limita-se às aplicações tópicas sob a forma de soluções (otológicas e oftálmicas), cremes e pomadas.

É ativa exclusivamente contra bactérias Gram-positivas *Streptococcus* e *Staphylococcus*⁽²⁾.

Segundo Coutinho⁽⁴⁾, uma associação antibiótica tópica deve ser fundamentada nos seguintes critérios:

- 1 - Usar um agente bactericida;
- 2 - De preferência, empregar uma associação de antibióticos bactericidas e com características químicas diferentes. Isso é necessário para evitar ou dificultar o surgimento de cepas resistentes; e

- 3 - Não utilizar antibióticos, cuja via de eleição é a via sistêmica. Quando usamos os antibióticos sistêmicos topicamente, corremos o ris-

co de sensibilizar o paciente. Assim, quando usados por outra via, certamente desencadearão reações sistêmicas mais ou menos graves. Existe uma série de drogas que são contra-indicadas para o emprego sistêmico, em face de sua toxicidade, por exemplo a neomicina, a bacitracina, a polimixina, a gramicidina, etc. Esses são exemplos de antibióticos bem tolerados pelo olho e que permitem boas associações sob a forma de colírio.

A associação de sulfato de framcietina, sulfato de polimixina B e gramicidina preenche esses 3 requisitos.

Segundo Amato Neto⁽²⁾, o conceito de sensível e resistente deve sempre ser submetido à análise crítica; a informação do laboratório clínico fundamenta-se em avaliação feita de acordo com normas padronizadas, segundo as quais determinada concentração do antibacteriano é colocada em conjunto, em condições artificiais, com o microorganismo estudado. Essa interação é sempre muito mais complexa "in vivo", havendo necessidade de aplicar a informação do laboratório clínico com cautela e perspicácia. Este mesmo autor comenta ainda que os resultados são imprecisos quanto à avaliação da sensibilidade (ou resistência)

a determinados antimicrobianos, tais como as polimixinas, em decorrência de fraca difusão desses antibióticos no meio do ágar.

Apesar de termos observado apenas uma sensibilidade em torno de 85,7% para todas as culturas estudadas, consideramos a associação de sulfato de framisetina, sulfato de polimixina B e gramicidina de importante valor terapêutico, em virtude de ser composta por 3 antibióticos bactericidas não usados sistematicamente de rotina. De qualquer forma recomendamos, diante de qualquer infecção ocular externa, colheita de amostra para cultura e antibiograma

antes de iniciar qualquer terapêutica a base de antibiótico.

SUMMARY

To evaluate the sensibility "in vitro" to the association of framycetin sulfate, polymyxin B sulfate and gramicidin we studied samples of 96 patients suffering from external ocular diseases and 4 soft contact lenses. From 112 antibiograms made, 80 (71,4%) were for S. aureus which sensibility was 91,2% (73). The sensibility including all bacteria was (85,7%) 96.

Key words: Antibiotic association, framycetin sulfate, polymyxin B sulfate and gramicidin

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MOURA, R. A.: Técnicas de Laboratório. Livraria Atheneu Ltda., 1982, 2ª edição. p.p. 447-455.
2. AMATO NETO, V. et al: Antibióticos na Prática Médica. Ed. Sarvier, São Paulo, 1985, 3ª edição.
3. TAVARES, W.: Manual de Antibióticos para o Estudante de Medicina. Livraria Atheneu, 1983, 3ª edição, p. 235.
4. COUTINHO, D.: Farmacologia e Terapêutica Ocular. Editora Pirâmide, 1988, p. 84.
5. GOODMAN and GILMAN: The Pharmacological Basis of therapeutics. Fifth Edition, 1985, p.p. 1230-1232.