

Penetração de Bacampicilina na secreção lacrimal humana

Alfredo Tranjan Neto * & Newton Kara José **

INTRODUÇÃO

Apesar do grande avanço em terapêutica anti-infecciosa nas últimas décadas, ocorrem, freqüentemente, quadros infecciosos que fogem a um controle adequado. Ainda se observa perda total da visão por infecção ocular, a despeito do grande número de quimioterápicos e antibióticos disponíveis (KARA JOSÉ, 1972).

O reconhecimento da infecção e o tratamento adequado são essenciais para evitar seqüelas, quer em infecções intra-oculares quer em infecções intra-orbitárias. O ideal, a identificação e provas de sensibilidade do agente agressor nem sempre é possível nesses casos, obrigando, comumente, o imediato início do tratamento em bases empíricas. Procura-se basear, então, nos agentes etiológicos mais freqüentes e no reconhecimento da distribuição do antibiótico a ser empregado no tecido ou tecidos infectados. (KARA JOSÉ, 1972).

Em antibioticoterapia, os níveis teciduais são muito mais importantes que os plasmáticos. LEAU (1963), ressalta que a concentração de uma droga no sangue não é, obrigatoriamente, paralela à sua eficácia e realça ser indispensável o estudo dos referidos medicamentos nos locais de ação. Tais conceitos são considerados básicos em qualquer terapêutica medicamentosa CORBETT (1969), FINGL & WOODBURY (1970).

No que tange ao controle de infecção intra-ocular, LEOPOLD (1952) cita vários fatores importantes:

- 1) Toxicidade dos agentes anti-infecciosos.
- 2) Dificuldade em se obter etiologia específica do agente responsável pela infecção.
- 3) Problemas quanto à prevenção e controle de cepas resistentes.
- 4) Obstáculos para se obter concentração adequada no tecido intra-ocular do agente anti-infeccioso.

Como se pode notar, a tendência dos autores é valorizar cada vez mais a importância da distribuição dos fármacos nos tecidos. No caso particular da oftalmologia, porém,

quase todos os trabalhos encontrados na literatura relatam tão somente a concentração no humor aquoso, sendo que os raros exemplos de níveis de antibióticos na lágrima.

A Bacampicilina é um novo antibiótico semi-sintético de largo espectro de ação, pertencente ao grupo das aminopenicilinas e é classificada como pró-droga da ampicilina. Quimicamente, é o penicilinato de 1-etoxycarboniloxietil 6-D-aminofenilacetamino, cuja estrutura é representada na Figura 1.

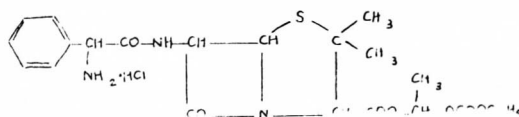


Fig. 1 — Estrutura Química do Cloridrato de Bacampicilina (Pró-droga da Ampicilina).

Sua administração é por via oral, possuindo a particularidade de ser absorvida rápida e quase que totalmente: no trato digestivo superior (98%), permitindo alcançar níveis séricos rápidos (45 a 60 minutos) e 2,5 a 3 vezes mais elevados que aqueles obtidos com doses equimolares de ampicilina (v.o.) BALIK, (1960); BERGAN et al., (1978); SIMON et al., (1978); SJOVALL et al., (1978) e TRANJAN et al., (1982).

A Bacampicilina, através de suas propriedades, sofre uma rápida transformação por hidrólise, em ampicilina, apresentando, além dos níveis séricos elevados, pouca variação individual com relação à absorção SWAHN, (1976), elevada penetração tissular CARBON et al., (1976); CARBON et al., (1977); DUKE ELDER, (1965); SIMON et al., (1978); SJOVAL et al., (1978) e TRANJAN et al., (1982), ótima tolerância e baixa frequência de efeitos colaterais SIMON et al., (1978).

Vários estudos foram efetuados no sentido de determinação dos níveis da ampicilina nos tecidos, secreções e fluidos corporais após administração de Bacampicilina (BRONSVELD et al., (1978); GRAY, (1955); SJOVALL et al., (1978)), inclusive em nosso meio (SIMON et al., (1978) e TRANJAN et al., (1982)). No presente trabalho foi pesquisada a concentração da BACAMPICILINA na

* Assistente Voluntário da Disciplina de Oftalmologia da F.C.M. UNICAMP.

** Professor Titular da Disciplina de Oftalmologia do Depto de OFT/ORL da F.C.M.-UNICAMP.

lágrima, após a administração oral de 400 mg. deste antibiótico.

MATERIAL E MÉTODO

Foram colhidas as lágrimas de dez voluntários de ambos os sexos, isentos de antibioticoterapia prévia, atendidos na Clínica Oftalmológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Serviço do Prof. Dr. Newton Kara José), aos quais administrou-se por via oral, 400 mg de Bacampicilina (cloridrato de Bacampicilina — ASTRA) na dose equimolar de ampicilina de 278 mg.

Antes da administração colheu-se um branco de todos os pacientes visando anular principalmente erros causados pela ação antimicrobiana da lisosima.

O material foi colhido embebendo a secreção lacrimal em disco de papel de filtro (6 mm de diâmetro).

Colheu-se amostras 2,4 e 6 após a administração da droga, sendo que na última amostragem (6 horas) apenas 2 pacientes foram utilizados.

a — Método de dosagem

Utilizou-se de método de difusão de antibiótico em meio de cultura sólido (Antibiotic medium, USP XIX), distribuído em placas de 90 mm de diâmetro, contaminado com o organismo teste, a *Sarcina lutea*, ATCC — 9341-a. Utilizou-se para a construção da curva padrão de ampicilina, ou seja, o fármaco liberado a partir da Bacampicilina, efetuando-se as diluições necessárias em tampão fosfato pH 8 (preparado pela adição de 0,523 g de KH_2PO_4 16,730g de K_2PO_4 e água destilada num volume final de 100 ml).

Após incubação a 36°C e leitura dos halos de inibição, construiu-se a curva em papel monologarítimo e efetuou-se os cálculos de concentração.

b — Determinação do CIM

Determinação do CIM (concentração inibidora mínima da bacampicilina hidrolisada (ampicilina) frente a *Sarcina lutea*, ATCC — 9341-a.

Trabalhou-se com suspensão de células da *Sarcina lutea*, ATCC — 9341-a, numa diluição padronizada em soro fisiológico estéril de tal maneira a obter leitura de 28% de transmitância, utilizando-se filtro de 6.400 — 7.000 Angstrom. A partir dessa suspensão inoculou-se meio de cultura sólido (Antibiotic Medium, 1 USP XIX), na proporção de 0,3 ml/100 ml de meio de cultura, e distribuiu-se em porções de 4 ml sobre placas de Petri com 90 mm de diâmetro, chegando-se à CIM de 0.0003 µg/ml.

Justifica-se descrição de detalhes técnicos em função da variabilidade do valor de

CIM frente a diferentes procedimentos, em particular, variações na preparação e densidade do inóculo.

RESULTADOS

As dosagens de Bacampicilina encontradas na lágrima dos pacientes estudados (Tabela I) mostra que a concentração média encontrada na primeira medida (2 hs) foi de 0,124 µg/ml, com níveis variando de 0,040 à 0,340 µg/ml. A média para a segunda medida (4 hs) foi de 0,059 variando de 0,012 à 0,125 µg/ml. Na terceira medida foram utilizadas somente duas amostras (6 hs) e a média obtida foi de 0,026 µg/ml.

TABELA 1

Concentração em secreção lacrimal humana. Após administração de 400 mg (via oral) de bacampicilina

Caso n.º	Zero hora [µg/ml]	2 horas [µg/ml]	4 horas [µg/ml]	6 horas [µg/ml]
1' F	0,007 *	0,110	0,045	—
2' M	Zero	0,065	0,012	—
3' M	Zero	0,340	0,078	—
4' F	Zero	0,210	0,125	—
5' M	Zero	0,015	0,067	—
6' M	Zero	0,098	0,037	0,027
7' M	0,008*	0,062	0,005 §	—
8' M	Zero	Zero	0,040	—
9' F	Zero	0,290	0,048	—
10' F	Zero	0,015	0,082	0,025
Média	Zero	0,124	0,059	0,026

§ Desconsiderado para efeito de média.

* Tais concentrações são provavelmente falsas, devido à ação antimicrobiana da lisosima, tendo sido já corrigidos os valores subsequentes.

DISCUSSÃO

A eficácia de um antibiótico deve ser considerada pela sua concentração no local da infecção e não por sua concentração no soro.

Apesar disso a literatura específica é bastante escassa em pesquisas sobre os níveis lacrimais de antibiótico quando administrado por via oral.

A via sistêmica de introdução de antibiótico para tratamento de infecções de segmento externo do globo ocular embora não sendo a de primeira escolha é às vezes utilizada como coadjuvante na antibioticoterapia de certas condições como conjuntivites hiperagudas, ferimentos perfurantes oculares e outras infecções mais graves da conjuntiva e córnea. No presente trabalho foram detectados níveis de ampicilina na secreção lacrimal as quais eram maiores 2 horas após à administração da droga mas que mantinham-se até 6 horas.

A concentração de ampicilina encontrada na lágrima 2 horas após à administração do fármaco foi 2 vezes maior que a encontra-

da no humor aquoso e 50 vezes maior que as encontradas na conjuntiva bulbar em trabalho de TRANJAN et al., (1982).

Previamente à administração do fármaco, foi avaliada ação quimioterápica da lágrima, para evitar-se possível fator de erro de interpretação na leitura da atividade do antibiótico testado. Nos casos 1 e 7 (Tabela 1) foi detectada atividade antimicrobiana na lágrima (respectivamente, 0,007 e 0,008 µg/ml), sendo esses valores deduzidos dos encontrados nas dosagens subsequentes. Propriedades bactericidas da lágrima tem sido causado bastante interesse, sendo a lisosima a responsável por esta ação, DUKE-ELDER, (1965).

Na presente investigação, as dosagens foram realizadas num intervalo de tempo propositalmente curto à administração da droga, pois em oftalmologia, devido à alta diferenciação dos tecidos oculares e à dificuldade destes em recuperar a integridade funcional, uma vez lesados, a necessidade de se alcançar altos níveis de antibióticos nos tecidos infectados em curto espaço de tempo, TRANJAN et al., (1982).

Levando-se em consideração o CIM de cada agente infeccioso, a concentração da ampicilina no humor aquoso é ativa contra os seguintes microrganismos: *Staph. aureus* não produtor de penicilinase, *Streptococo beta-hemolítico*, *Str. pyogenes*, *B. anthracis*, *Pneumococo* e *Meningococo*, que não são mais comumente os germes causadores das infecções encontradas na prática diária GARROD & GRADY, (1973).

Deve-se considerar ainda que para a obtenção da lágrima foi empregado disco de papel de filtro, o qual estimulando o lacrimejamento reflexo, pode levar por diluição a diminuição da concentração do antibiótico.

BALIK (1960), ressalta que a concentração de alguns íons é consideravelmente influenciada pelo ritmo de lacrimejamento. Em relação a lisosima, DUKE-ELDER (1965) afirma estar o seu nível na lágrima bastante diminuído em casos de conjuntivite aguda, ceratoconjuntivite sicca e epífora.

Esses dados explicam a baixa atividade antimicrobiana da lisosima, a qual só alcançou níveis detectáveis dos 10 casos estudados. Faz-nos supor ainda que os níveis de antibiótico seriam ainda maiores que os encontrados se não houvesse estimulação ao lacrimejamento provocado pelo método de coleta do material.

Outra possibilidade seria obter a secreção lacrimal após a administração tópica de anestésico, e assim evitando o lacrimejamento reflexo, este procedimento teria 2 inconvenientes a saber: diminuição ou eliminação de toda produção da glândula lacrimal e

ação inibitória do próprio anestésico sobre o antibiótico.

RESUMO

Após à administração por via oral de Bacampicilina 400 mg, mediu-se a concentração do fármaco na secreção lacrimal. Foram detectados níveis de 0,124, 0,059 e 0,026 µg/ml após 2, 4 e 6 horas da administração da droga, respectivamente. É enfatizado a necessidade de se conhecer a concentração do antibiótico no local da ação antes de se decidir pelo fármaco a ser usado.

SUMMARY

After the oral administration of the bacampicillin 400 mg the concentration of the pharmacoin in the tears was measured.

Levels of 0,124, 0,059 and 0,026 µg/ml were detected after 2, 4, 6 hours of administration of the drug, respectively.

It is emphasized the necessity of knowing the concentration of the antibiotic in the place of action before determining what pharmacoin be used.

REFERÊNCIAS

- BALIK, Secretion de inorganic phosphorus in tears. *Am. J. Ophthalmol.*, 49: 941, 1960.
- BERGAN, T.; BRATILD, D. & BRONBO, A. — Pharmacokinetics of bacampicillin in infants. *J. Antimicrob. Chemother.* 4: 79-84, 1978.
- BODIN, N. O.; EKSTRON; FORSGREN, U.; JALAR, L. P.; MAGNI, L.; RAMSAY, C. H. & SJOBERG, B. — Bacampicillin: a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 8: 518-25, 1975.
- BRONSVELD, W.; STAN, J. & MALAREN, D. M. — Concentrations of ampicillin in pleural fluid and serum after single and repetitive doses of bacampicillin. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.*, 14: 274, 1978.
- CARBON, C.; CONTREPOIS, A.; BEAUVAIS, C. & LAMOTTE-BARRILON, S. — Enhanced interstitial ampicillin levels after oral bacampicillin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2: 314-16, 1976.
- BOUSSOUGANT, Y. & LAMOTTE-BARRILON, S. — Etude pharmacologique clinique et thérapeutique de la Bacampicilline. *Medicine et Maladies Infectieuses*, 78: 370-74, 1977.
- CORBERTT, C. E. — Farmacodinâmica dos antibióticos. In Lacaz, C. S., Antibióticos, São Paulo, Ed. Universidade de São Paulo, pp. 157-228.
- DUKE-ELDER — System of ophthalmology vol. IV. 1965, Henry Kypton Ed. p. 442.
- EKSTRON, B.; FORSGREN, U.; JALAR, L. P.; MAGNI, L.; SJOBERG, B. & SJOVALL, J. — Pre-clinical studies with bacampicillin: a new orally well-absorbed pro-drug of ampicillin. *Drugs. Exptl. Clin. Res.* p. 3-10, 1977.
- FINGL, E. & WOODBURY, D. M. — In Goodman, L. S. & Gilman, N. A.: The pharmacological basis of therapeutics — 4th ed. London The Mac Millan Co., 1970. p. 1-35.
- GARROD, L. P.; LAMBERT, H. P. & O'GRADY, F. — Antibiotic and chemo therapy, London, 4th ed., p. 70, 1973.
- GRAY, J. D. — The concentration of chloramphenicol in human tissue. *J. Canad. Med. Ass.*, 72: 778-9, 1955.
- KARA JOSE, N. — Penetração de alguns antibióticos em estruturas do aparelho visual humano — Tese de Doutorado apresentada na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1972.
- LEAU, O. — Relation entre concentration sanguinea et cavité thérapeutique. *Presse Med.*, 71: 1969-72, 1963.
- LEOPOLD, I. H. — Surgery of ocular trauma. Therapy of secondary intraocular infection. *Arch. Ophthalmol.*, 48: 738-46, 1952.

- 19 ———; ——— & ——— — The Clinical Pharmacology of Bacampicillin in comparison with Ampicillin. *Med. Klin.* 73: 910-13, 1978.
20. SJOVALL, J.; MAGNI, L. & BERGAN, T. — Pharmacokinetics of bacampicillin compared with those of ampicillin, pivampicillin and amoxycillin. *Agents Chemother.*, 13: 90-6, 1978.
21. SWAHN, A. — Gastrointestinal absorption and metabolism of two labelled ampicillin esters. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 9: 299-306, 1976.
22. TRANJAN, A. N.; BARBOSA, E. E.; VANNI, L. A. & KARA JOSE, N. — Penetração de Bacampicilina em olho humano, 1982.

Apresentação de um caso

Paulo I. Tomimatsu * & Noboru Yagui **

Em 1868, Rothmund observou a existência de certas afecções cutâneas associadas à presença de catarata, e em 1923 Thomson relatou a presença de alterações cutâneas e esqueléticas associadas à catarata. Vários outros autores como Andowszky, Vinght e Kugelberg estudaram e observaram também tal relação. Atualmente existe uma entidade clínica definida como Síndrome de Rothmund-Thomson, com aspecto cutâneo caracterizado como a marmorização da pele e catarata em criança (1, 3).

Vamos relatar aqui um caso de Síndrome de Rothmund-Thomson, por nós observado e tratado, pela raridade de ocorrência.

Relato do caso:

R.M.H., 4 meses de idade, sexo feminino, cor branca, nascida de termo, com peso de 2750 g, estatura de 46 cm e sem nenhuma lesão cutânea ou ocular aparente.

Aos 2 meses de idade, surgiram as alterações cutâneas da face e extremidades, que a mãe caracteriza como várias manchas avermelhadas pequenas entremeadas com manchas esbranquiçadas. Aos 3 meses de idade começou a apresentar leucocoria bilateral de progressão rápida, que dentro de 2 semanas se tornaram bastante evidentes.

Ao exame geral foi constatado peso de 5200 g. e estatura de 54 cm, perímetro cefálico de 38 cm, perímetro torácico de 39 cm. Couro cabeludo com cabelos presentes e nor-

mais. Face com áreas hipocrômicas alternando com áreas hiperocrômicas, pele com perda de elasticidade, brilho e turgescência. Pescoço com alterações cutâneas semelhantes a da face com algumas áreas de telangiectasias. (foto 1).

Braços e mãos: idem a face e pescoço. Tórax: pequenas áreas de hipocromia. Abdome: normal. Região genital: sem alterações. Membros inferiores: idem à face e pescoço. Exame oftalmológico. Biomicroscopia de ambos olhos: córnea transparente com diâmetro de 9,5 mm, íris sem alterações de forma-



Foto 1

* Pós-Graduação em Oftalmologia (Mestrado) pela Escola Paulista de Medicina. Médico-oftalmologista em Londrina (PR).

** Médico-oftalmologista em Londrina (PR).