

# Penicilinas: atualização para a prática clínica

## *Penicillins: update for clinical practice*

Rodrigo Siqueira-Batista<sup>1,2</sup>, Marcos Mauricio Reis Alves<sup>1</sup>, Márcio Antônio Gaspar Lara<sup>1</sup>, Andréia Patrícia Gomes<sup>2</sup>, Jorge Luiz Dutra Gazineo<sup>3</sup>, Luciene Muniz Braga<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A descoberta das penicilinas é um dos marcos da história do cuidado à saúde. Tais medicamentos estão entre os antimicrobianos mais prescritos no mundo, com aplicabilidade, ainda hoje, em distintas enfermidades e complicações infecciosas. **Objetivo:** Descrever os principais aspectos farmacológicos e terapêuticos das penicilinas, com ênfase no uso clínico desses fármacos. **Métodos:** Revisão narrativa da literatura dirigida à atualização dos mais relevantes aspectos farmacológicos e terapêuticos das penicilinas: (1) histórico; (2) mecanismos de ação e resistência bacteriana; (3) penicilinas e imunomodulação; e (4) classificação dos antimicrobianos. **Resultados:** A identificação da penicilina G por Alexander Fleming, em 1928, inaugura a “Era dos Antibióticos”. Os fármacos são beta-lactâmicos e, por conseguinte, agem sobre as proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), impedindo a adequada formação de peptidoglicanas, o que produz lise osmótica das células bacterianas. São descritas propriedades imunomoduladoras dos medicamentos, cuja relevância ainda permanece controversa. A classificação dos fármacos permite distinguir os seguintes grupos: penicilinas naturais, aminopenicilinas, isoxazolilpenicilinas, carboxipenicilinas e ureidopenicilinas. **Conclusão:** As penicilinas seguem como importantes medicamentos na atualidade. O prescritor deve atuar em concordância com os pressupostos do uso racional de antimicrobianos, o que contribui para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana, fenômeno que tem adquirido, nas últimas décadas, trágicos contornos em diferentes partes do mundo.

**Palavras-chave:** Antibacterianos; Farmacorresistência bacteriana; Penicilinas; Proteínas de ligação às penicilinas.

<sup>1</sup> Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

<sup>3</sup> Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

#### Editor Associado Responsável:

Dr. Enio Roberto Pietra Pedroso  
Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte/MG, Brasil.

#### Autor Correspondente:

Rodrigo Siqueira-Batista  
E-mail: rsbatista@ufv.br

#### Instituição onde o trabalho foi desenvolvido:

Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga; Universidade Federal de Viçosa; Universidade Federal do Rio de Janeiro.

#### Fontes apoiadoras:

Não houve fontes apoiadoras.

#### Comitê de ética:

Este trabalho não se encontra dentro das definições de pesquisas envolvendo seres humanos. Não há necessidade de apreciação por Comitê de ética.

## ABSTRACT

**Introduction:** The discovery of penicillins is one of the milestones in the history of health care. These drugs are among the most prescribed antimicrobials in the world, with applicability even today in different diseases and infectious complications. **Objective:** To review the main pharmacological and therapeutic aspects of penicillins, with emphasis on the clinical use of these drugs. **Methods:** Narrative literature review directed at updating the most relevant pharmacological and therapeutic aspects of penicillins: (1) history; (2) mechanisms of action and bacterial resistance; (3) penicillins and immunomodulation; and (4) classification of antimicrobials. **Results:** The identification of penicillin G by Alexander Fleming in 1928 inaugurated the “Age of Antibiotics”. The drugs are beta-lactams and therefore act on penicillin-binding proteins (PBPs), preventing the proper formation of peptidoglycans, which produces osmotic lysis of bacterial cells. Immunomodulatory properties of the drugs are described, the relevance of which still remains controversial. The classification of drugs allows the following groups to be distinguished: natural penicillins, aminopenicilins, isoxazolympenicillins, carboxypenicillins, and ureidopenicillins. **Conclusion:** Penicillins continue to be important drugs today. The prescriber should act in accordance with the assumptions of the rational use of antimicrobials, which contributes to reducing the risk of developing bacterial resistance, a phenomenon that has acquired, in recent decades, tragic contours in different parts of the world.

**Keywords:** Anti-Bacterial agents; Drug resistance, bacterial; Penicillin; Penicillin-Binding proteins.

**Registro de Ensaio Clínico (Caso se aplique):**

Não se aplica.

**Conflito de Interesse:**

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Recebido em: 10 Maio 2022

Aprovado em: 25 Janeiro 2023

Data de Publicação: 31 Agosto 2023.

DOI: 10.5935/2238-3182.2023e33209

## INTRODUÇÃO

A descrição da ação antibacteriana da penicilina G foi uma das mais importantes contribuições da ciência na esfera da saúde mundial<sup>1</sup>. A partir desse evento inaugural, foram alocados investimentos em pesquisas no campo da terapia antimicrobiana, ainda na primeira metade do século XX, levando posteriormente à identificação de outras classes de antibióticos. Na literatura médica, há relatos de sua ação antibacteriana no final do século XIX, como aqueles de John Tyndall (1875) e de Ernest Duchesne (1897), relacionados ao efeito do *Penicillium glaucum* sobre determinadas bactérias<sup>1,2</sup>.

Entretanto, foi somente em 1928 que o cientista escocês Alexander Fleming, pesquisando cepas de bactérias do gênero *Staphylococcus*, observou que as placas de cultura haviam sido contaminadas acidentalmente por um fungo do gênero *Penicillium*, o qual impedia o crescimento bacteriano. Em 1940, Ernst Boris Chain e Howard Walter Florey comprovaram sua ação antibacteriana em seres humanos, proporcionando aos três cientistas o Prêmio Nobel de

Medicina e Fisiologia de 1945. A descoberta das penicilinas acarretou uma revolução no tratamento de diversas enfermidades e complicações infecciosas, para as quais ainda não havia terapêutica específica à época, revolucionando assim a Medicina, impulsionando a indústria farmacêutica e representando um divisor de águas na História das Ciências da Saúde: o antes e depois do advento desses medicamentos<sup>1,2</sup>. Ressalta-se que, desde então, os antimicrobianos passaram a figurar entre os remédios mais prescritos no mundo, o que também se nota no Brasil, país no qual representam cerca de 40% dos fármacos utilizados na prática clínica<sup>2</sup>.

Há quase um século, as penicilinas são antimicrobianos utilizados no cuidado à saúde dos enfermos com resultados satisfatórios, contribuindo para salvar milhões de vida nesse período e, portanto, devem ser considerados muito mais do que uma mera descoberta científica<sup>2</sup>. Tais fármacos – classificados em naturais e semissintéticos<sup>3</sup> – são considerados os antibióticos de escolha para profilaxia de recorrência de febre reumática; profilaxia de recorrência de erisipela em membros inferiores; profilaxia de infecções causadas por *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus*

*pneumoniae* em crianças menores de cinco anos com asplenia anatômica ou funcional (incluindo anemia falciforme) ou agamaglobulinemia; profilaxia de endocardite infecciosa em procedimentos dentários em pacientes com alto risco; profilaxia de infecções neonatais precoces causadas por *Streptococcus agalactiae* em gestantes em trabalho de parto com menos de 37 semanas ou colonizadas (urina e/ou swab anal e/ou swab vaginal) por *S. agalactiae* ou com ruptura de membranas com  $\geq 18$  horas ou com febre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) no intraparto; prevenção de surtos de infecções causadas por *Streptococcus pyogenes* (grupo A), principalmente em militares em programa de treinamento; tratamento de infecções causadas por *S. pyogenes* e *S. agalactiae*; tratamento de endocardite infecciosa causada por cepas de *Streptococcus gallolyticus* (*bovis*) e *Streptococcus* do grupo *viridans* altamente sensíveis à penicilina; tratamento de infecções causadas por *Eikenella corrodens*, *Listeria monocytogenes* e *Staphylococcus aureus* sensíveis à metilicina; tratamento de sífilis (primária, secundária ou terciária); terapêutica da otite média; tratamento de actinomicose; terapêutica das formas graves de leptospirose; dentre outras<sup>4-12</sup>. *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Rickettsia* spp. e fungos são microrganismos considerados intrinsecamente resistentes às penicilinas<sup>7</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirmou, em 2017, que a resistência bacteriana aos antimicrobianos é um dos principais problemas de saúde no mundo e que as prescrições inadequadas constituem sua principal causa<sup>13</sup>. Ainda segundo a OMS, bactérias tais como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* estão classificadas como prioridade crítica de resistência, ressaltando-se também a urgência para a descoberta de novos fármacos com atividade contra esses patógenos<sup>14</sup>. Deve ser destacado que, atualmente, cerca de 50% de todas as prescrições de antibióticos visa ao tratamento de alguma infecção de via aérea superior (IVAS)<sup>15</sup>. As penicilinas estão entre os antimicrobianos mais utilizados para esse fim, ainda que estudos recentes apontem que 30 a 50% das prescrições de antibióticos sejam inapropriadas<sup>16,17</sup>.

Com base nessas preliminares considerações, o objetivo do presente artigo é revisar os principais aspectos das penicilinas, enfatizando seu uso na prática clínica cotidiana.

## MÉTODOS

O presente manuscrito, do ponto de vista metodológico, representa uma revisão narrativa da literatura – a qual “descreve e discute o estado da ciência de um tema específico ou tema do ponto de vista teórico e contextual” (Botelho et al., 2011, p. 125)<sup>18</sup>, em termos do seu “papel fundamental para a educação continuada” (Rother, 2007, p. v)<sup>19</sup> ao permitir que o leitor adquirira e atualize o “conhecimento sobre uma temática específica em curto espaço de tempo” (Rother, 2007, p. v)<sup>19</sup> – com vistas à atualização dos principais aspectos farmacológicos e terapêuticos das penicilinas. Desse modo, diferente de uma revisão sistemática – que tem por escopo “responder a uma pergunta específica sobre um

problema específico da área da saúde” (Ercole et al., 2014, p. 9,10)<sup>20</sup> – a pesquisa bibliográfica ora empreendida é apropriada para “descrever e discutir o desenvolvimento ou o ‘estado da arte’ de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual” (Rother, 2007, p. v)<sup>19</sup>.

Com efeito, foram buscadas referências – artigos, livros e documentos publicados por organismos governamentais e sociedades científicas – a partir do conhecimento dos autores, as quais foram analisadas criticamente. Os manuscritos selecionados foram lidos na íntegra para extração dos dados mais relevantes. As informações obtidas – em textos publicados em inglês, espanhol e português – possibilitaram a organização dos seguintes tópicos, os quais constituíram os elementos essenciais abordados nos Resultados e Discussão: (1) aspectos históricos da descrição dos fármacos; (2) mecanismos de ação e resistência bacteriana; e (3) penicilinas e imunomodulação; e (4) classificação dos antimicrobianos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### BREVE HISTÓRICO

As investigações desenvolvidas por Robert Koch e Louis Pasteur foram utilizadas por vários estudiosos, no decorrer do século XX, para o desenvolvimento da “Teoria dos Germes”, a qual tornou possível uma associação de microrganismos a doenças bem conhecidas. Tal encaminhamento permitiu a busca de fármacos específicos para o tratamento dessas entidades nosológicas, para o que foram envidados esforços da comunidade científica, desde a virada do século XIX para o século XX. Contudo, pode-se considerar, de certo modo, que foi o acaso que mudou os rumos no tratamento antimicrobiano<sup>1,2</sup>.

Em 1928, o cientista Alexander Fleming, no laboratório do Hospital St. Mary’s de Londres, após voltar de férias, observou uma placa de Petri, a qual fora contaminada por um fungo que impedia o crescimento bacteriano. Constatou-se, posteriormente, que tal fungo pertencia ao gênero *Penicillium*, cuja espécie envolvida foi reconhecida outrora como *Penicillium notatum* e, atualmente, como *Penicillium chrysogenum*<sup>21</sup>. Assim, há quase um século, a descoberta de Fleming iniciava uma mudança radical nos rumos da Medicina. Entretanto, somente após cerca de duas décadas da sua descrição, a penicilina foi produzida em larga escala, sendo utilizada no tratamento de feridas dos soldados “aliados” na Segunda Guerra Mundial<sup>1,2</sup>.

A descrição da penicilina produziu, então, o início da “Era dos antibióticos”, mas, infelizmente, cada descoberta foi consistentemente seguida pelo surgimento de resistência antimicrobiana<sup>21</sup>. Originalmente, *Staphylococcus aureus* era muito sensível à penicilina, mas a frequência de cepas de *S. aureus* resistentes em ambiente hospitalar aumentou durante o período de 1942 a 1958, atingindo um valor superior a 70% de todos os isolados. A resistência foi devida à produção de beta-lactamases (penicilinases), enzimas que hidrolisam rapidamente a penicilina, sendo tal fenômeno mediado por conjugação de plasmídeos<sup>7</sup>. Em 1961, a primeira cepa de *S.*

*aureus* resistente à meticilina – e, por extensão, considerada resistente a todos os antibióticos beta-lactâmicos, incluindo cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenemas – foi identificada no Reino Unido<sup>22</sup>, inaugurando um novo capítulo na resistência microbiana aos antibióticos, como se comentará a seguir.

### MECANISMO DE AÇÃO E RESISTÊNCIA BACTERIANA

As bactérias têm vários componentes em sua parede celular, com destaque para o peptidoglicano, o qual tem como função promover estabilidade mecânica rígida essencial às bactérias. As penicilinas, como os demais beta-lactâmicos (cefalosporinas, carbapenemas e monobactâmicos), possuem em sua estrutura química o anel beta-lactâmico. Esses fármacos se conectam às proteínas de ligação às penicilinas (PBP – *penicillin binding proteins*), as quais estão presentes na membrana celular das bactérias. Tal processo impede a última etapa da formação de peptidoglicanos, provocando lise osmótica das células bacterianas, o que resulta, desse modo, em uma ação bactericida nas bactérias suscetíveis<sup>8</sup>.

A resistência aos antimicrobianos é um fenômeno natural, mas se torna um problema preocupante quando é acelerada pela utilização incorreta de tais fármacos<sup>14</sup>. O uso indiscriminado e excessivo de antimicrobianos na comunidade, em hospitais ou até mesmo na agropecuária, contribuiu diretamente para o desenvolvimento da resistência bacteriana, elevando os custos dos tratamentos, reduzindo as opções terapêuticas disponíveis, além de determinar a hospitalização prolongada dos pacientes, aumentando ainda mais as taxas de morbiletalidade<sup>22,23</sup>.

A resistência bacteriana pode sobrevir por díspares mecanismos, sejam intrínsecos ou adquiridos. A resistência intrínseca advém de modo natural, por meio de aspectos biológicos inerentes aos microrganismos. Já a resistência adquirida emerge a partir da pressão seletiva exercida pelo uso – muitas vezes indiscriminado – de antimicrobianos, podendo advir de mutações genéticas, a partir de genes de resistência que podem ser compartilhados entre as espécies bacterianas<sup>23-25</sup>. As bactérias podem exibir resistência intrínseca ou adquirir resistência aos antibióticos beta-lactâmicos por quatro mecanismos principais: (a) alteração da afinidade do fármaco às PBP, (b) impossibilidade do fármaco em chegar ao sítio de ação por alterações na membrana externa, (c) produção de beta-lactamases que inativam as penicilinas (penicilinases) e (d) efluxo do fármaco através da membrana externa de bactérias Gram-negativas<sup>23,26</sup>.

### PENICILINAS E IMUNOMODULAÇÃO

As penicilinas, como os demais antimicrobianos, agem na viabilidade e no crescimento de bactérias patogênicas. Todavia, estudos demonstraram que além de sua atividade bactericida, há uma ação imunomoduladora<sup>27-29</sup>, a despeito da relevância terapêutica dessas propriedades ainda permaneça controversa<sup>30</sup>. Essa atividade ocorre pela inibição de liberação de citocinas pró-inflamatórias – tais como,

IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 – o que produz, consequentemente, uma redução da resposta inflamatória.

Antibióticos beta-lactâmicos têm a capacidade de ativar a expressão do GLT-1 (transportador de glutamato) em células astrogliais, capturando assim o excesso de glutamato na fenda sináptica, e entregando-o no interior dos astrócitos onde são novamente convertidos em glutamina<sup>31</sup>. A desregulação no transporte do glutamato está envolvida na patogênese de diversas doenças neurológicas como acidente vascular encefálico, epilepsia, esclerose múltipla, doença de Alzheimer, mal de Parkinson, entre outros<sup>32</sup>.

Efeito imunomodulador adicional induzido por penicilinas foi descrito por Lee et al. (2016)<sup>33</sup>. Nesse estudo, demonstrou-se que camundongos pré-tratados por cinco dias com ampicilina apresentaram menos danos neuronais ao serem colocados sob isquemia global transitória do prosencéfalo. Aparentemente, esse resultado se deveu não apenas em decorrência da ativação de GLT1, mas também pela atenuação da imunoreatividade que a hipoxia celular produz<sup>34</sup>.

Investigações demonstraram que derivados das penicilinas possuem atividade anti-inflamatória em pacientes portadores de febre reumática, atuando assim na diferenciação dos linfócitos T humanos<sup>29</sup>. Diversos estudos também já demonstraram a ação imunomoduladora dos antimicrobianos, principalmente entre os macrolídeos e as tetraciclina. Todavia, estudos recentes demonstram que, no grupo das penicilinas, existem antibióticos com ações potencialmente neuroprotetoras, antioxidantes, analgésicas ou imunomoduladoras<sup>27</sup>. Em virtude dessas ações imunomoduladoras, antibióticos ditos “imunossupressores” mostraram-se promissores no tratamento de doenças inflamatórias ou autoimunes<sup>30</sup>.

---

## CLASSIFICAÇÃO DAS PENICILINAS

### 1. PENICILINAS “NATURAIS”

As penicilinas ditas naturais abrangem as penicilinas G (Cristalina, Procaína e Benzatina) e a penicilina V<sup>1-2</sup>.

- Penicilina G cristalina, administrada por via intravenosa (IV): em adultos de 2 a 4 milhões de unidades a cada 4 horas; em crianças 300.000 unidades/kg/dia, divididas em 6 doses<sup>34</sup>.

- Penicilina G procaína, administrada por via intramuscular (IM), de 12 a 24 horas: em adultos de 600.000 a 1 milhão de unidades/por dia; em crianças 50.000 unidades/kg por dia<sup>34</sup>.

- Penicilina G benzatina, administrada por via IM em dose única semanal: em adultos de 1,2 a 2,4 milhões de unidades; em crianças 50.000 unidades/kg<sup>34</sup>.

- Penicilina V, administrada por via oral (30 minutos a 2 horas antes das refeições): em adultos de 125 a 500mg, a cada 6 horas; em crianças, 25 a 75mg/kg/dia, divididos em 3 a 4 doses.

O espectro antimicrobiano das penicilinas naturais engloba *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinomyces* spp., *Arachnia* spp., *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides oralis*, *Bacillus anthracis* e muitos outros *Bacillus* spp. (exceto *B. cereus*), *Bifidobacteria* spp., *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia hermsii*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Cardiobacterium hominis*, *Clostridium* (exceto algumas cepas de *C. perfringens*, *C. tertium* e *C. butyricum*), *Corynebacterium diphtheriae* e muitas outras corinebactérias (exceto JK), *Eikenella corrodens*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Eubacterium* spp., *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Haemophilus influenzae* (cepas não produtoras de beta-lactamase), *Kingella kingae/indologenes*, *Lactobacilli* spp., *Leptospira* spp., *Leuconostoc* spp., *Listeria monocytogenes*, *Moraxella* spp. (não *catarrhalis*), *Neisseria lactamica*, *Neisseria meningitidis* (mas com sensibilidade reduzida à penicilina em alguns países, inclusive no Brasil), *Pasteurella multocida*, *Peptococci* spp. e *Streptococcus* anaeróbios, *Prevotella melaninogenica*, *Propionibacterium* spp., *Spirillum minus*, *Streptobacillus moniliformis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (exceto cepas com resistência intermediária e de alto nível), *Streptococcus pyogenes* (grupo A), *Streptococcus* spp. (alfa e beta hemolítico), *Treponema pallidum*, *Veillonella* spp.<sup>7</sup>. Entre as cepas de *S. aureus* que são sensíveis à meticilina, até 25% delas podem também ser sensíveis à penicilina<sup>35-38</sup>. O uso de penicilina no tratamento de infecções por *S. aureus* suscetíveis à penicilina pode resultar em melhores desfechos clínicos para os pacientes<sup>35,38</sup>; no entanto, nesses casos, os médicos devem considerar a solicitação de teste para detectar a produção de penicilinas<sup>35,37</sup>.

A penicilina G benzatina é o tratamento de escolha para pacientes com sífilis e deve ser administrada com intervalo de uma semana entre as doses no tratamento da sífilis latente tardia, quando são aplicadas três doses semanais de 2.400.000U, por via intramuscular<sup>21</sup>. Resultados de uma revisão sistemática recente apóiam o uso da penicilina em neonatos com sífilis congênita possível, altamente provável ou confirmada. Evidências de alta e moderada qualidade sugerem que provavelmente não há diferenças entre a penicilina G benzatina e a penicilina G procaína em relação aos desfechos de ausência de manifestações clínicas de sífilis ou cura sorológica em recém-nascidos com sífilis congênita<sup>38</sup>. O tratamento de escolha da neurosífilis é a penicilina G cristalina<sup>39,42</sup>. Outras indicações clínicas do uso da penicilina G benzatina são: tratamento de faringite por *S. pyogenes*, profilaxia de febre reumática e terapêutica alternativa de portadores assintomáticos de *C. diphtheriae*<sup>43,44</sup>. Não há evidências de que *S. pyogenes* tenha se tornado resistente à penicilina ao longo dos anos<sup>45,46</sup>.

O principal evento adverso após o uso da penicilina G é a hipersensibilidade; muitos pacientes relatam que são alérgicos à penicilina, mas poucos apresentam reações clinicamente significativas (menos de 5%)<sup>38</sup>. Podem ocorrer exantema morbiliforme, febre, eosinofilia, nefrite intersticial, dermatite de contato, anemia hemolítica (em altíssimas doses administradas por via intravenosa), reação

de Jarisch-Herxheimer (geralmente limitada ao tratamento de sífilis ou de leptospirose) e convulsões (principalmente em pacientes com disfunção renal). Menos frequentemente podem ocorrer mioclonia, parestesia, hiperreflexia e coma<sup>7,8</sup>.

A penicilina V tem espectro antimicrobiano semelhante ao da penicilina G, porém é 5 a 10 vezes menos ativa contra *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp. e alguns anaeróbios. Seu uso é preferível ao da penicilina G benzatina na profilaxia da febre reumática em portadores de cardiopatias graves, uma vez que casos de colapso vasovagal foram relatados após uso profilático de penicilina G benzatina nesses pacientes<sup>21</sup>. Seus efeitos adversos são semelhantes aos da penicilina G, exceto pela ausência de distúrbios neurológicos. Uma diferença importante entre a penicilina G e a penicilina V é que a segunda é mais estável em pH ácido, sendo, assim, melhor absorvida no trato gastrointestinal<sup>34</sup>.

## 2. AMINOPENICILINAS

São penicilinas semissintéticas, nas quais um agrupamento amino foi adicionado na cadeia lateral, aumentando assim seu espectro de ação em relação às penicilinas naturais e com vias de administração parenteral ou oral<sup>24</sup>. Dentre os fármacos que fazem parte desse grupo, incluem bacampacilina, ciclaciclina, epiciclina, hetaciclina, lenampicilina, metampicilina, pivampicilina, talampicilina, amoxicilina e ampicilina, sendo as duas últimas utilizadas na prática médica brasileira<sup>1,2</sup>.

A ampicilina pode ser administrada por via oral ou parenteral e sua dose usual varia entre 50 a 100mg/kg/dia, por via oral, a cada 6 horas, ou 50 a 300mg/kg/dia, por via IM ou IV, a cada 6 horas. Já no tratamento de meningoencefalites por bactérias suscetíveis, a dose utilizada é de 200 a 400mg/kg/dia, por via IV, a cada 4 ou 6 horas (máximo de 12 gramas/dia)<sup>3,47</sup>. O espectro de ação da ampicilina engloba *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. (mais ativa *in vitro* do que a penicilina G), *L. monocytogenes* (mais ativa *in vitro* do que a penicilina G); *E. corrodens*, alguns Gram-negativos entéricos (*Salmonella* spp., *Shigella* spp. e *Proteus mirabilis*), *H. influenzae* (não produtor de beta-lactamase)<sup>8,34</sup>. Não deve ser utilizada no tratamento de infecções por *S. aureus*, pois é frequentemente inativada pela penicilinase produzida por essa bactéria. Tem uma atividade limitada *in vitro* contra bactérias anaeróbias. É inativa contra *Pseudomonas* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Providencia* spp. e *Acinetobacter* spp.<sup>34</sup>.

As reações adversas incluem hipersensibilidade, aumento transitório de aminotransferases, nefrite intersticial, trombocitopenia e, quando utilizada por via oral, eventos gastrointestinais, tais como diarreia, náuseas e vômitos.

A amoxicilina é administrada por via oral, com dose usual de 30 a 50mg/kg/dia a cada oito horas, já para adultos a dose preconizada é de 0,5 a 1 g a cada 8 ou 12 horas, embora tenham sido usadas doses de até 1 g a cada 4 horas<sup>36</sup>. Seu espectro de ação engloba *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *L. monocytogenes*; alguns Gram-negativos entéricos (*Salmonella* spp.), *H. influenzae* (não produtor

de beta-lactamase) e *Helicobacter pylori*. Em comparação à ampicilina, amoxicilina é duas vezes mais ativa *in vitro* contra *E. faecalis* e *Salmonella* spp., mas duas vezes menos ativa *in vitro* contra *Shigella* spp.<sup>7,8,48</sup>.

As principais reações adversas da amoxicilina são semelhantes às da ampicilina; todavia possui uma melhor absorção oral que a ampicilina (74 a 92%), devido à sua maior estabilidade em pH ácido, sendo, por isso, mais apropriada do que a ampicilina na terapia sequencial de penicilinas administradas por via parenteral (penicilina G ou ampicilina)<sup>40,50</sup>.

A ampicilina e amoxicilina são inativadas pelas beta-lactamases presentes tanto nas bactérias Gram-negativas quanto nas Gram-positivas. Assim, se torna necessária uma combinação desses fármacos aos inibidores de beta-lactamase, que inibem a ação das beta-lactamases e impedem a destruição dos antibióticos por essas enzimas. Os inibidores das beta-lactamases atualmente disponíveis na prática clínica são o ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam, avibactam, relebactam e vaborbactam, sendo os dois primeiros combinados com as aminopenicilinas<sup>25,51</sup>. Zidebactam e nacubactam atualmente estão sob investigação em ensaios clínicos<sup>51</sup>.

Amoxicilina/ácido clavulânico pode ser administrada por via oral e parenteral, sendo a dose usual por via oral de amoxicilina, de 30 a 50mg/kg/dia, a cada 8 ou 12 horas, ou 30 a 100mg/kg/dia de amoxicilina IV, a cada 6 ou 8 horas, tendo as mesmas reações adversas da amoxicilina. *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella aerogenes*, *Morganella morganii*, *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas veronii*, *Aeromonas dhakensis*, *Aeromonas caviae* e *Aeromonas jandaei* geralmente exibem resistência intrínseca em relação à amoxicilina/ácido clavulânico. Ademais, tal fármaco é inativo contra *Pseudomonas* spp. e *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA)<sup>48,50</sup>. Deve ser comentado que dois estudos de coorte (retrospectiva) de âmbito nacional, conduzidos nos Estados Unidos, mostraram que amoxicilina/ácido clavulânico foi eficaz no tratamento ambulatorial de diverticulite, tendo o benefício adicional de reduzir o risco de colite pseudomembranosa, quando comparado ao tratamento com metronidazol e fluoroquinolona<sup>52</sup>.

Ampicilina/sulbactam é administrada por via IV com dose usual de 50 a 150mg/kg/dia de ampicilina a cada 6 horas. Ampicilina/sulbactam é uma opção no tratamento de infecções causadas por *Acinetobacter calcoaceticus* e complexo *A. baumannii* (inclusive cepas resistentes às carbapenemas)<sup>51,53-57</sup>, a despeito do aumento crescente da resistência dos *Acinetobacter* spp. ao antimicrobiano já ter sido relatado no Brasil<sup>58</sup>. A ampicilina/sulbactam não é ativa *in vitro* contra *P. aeruginosa* e MRSA<sup>52</sup>.

Amoxicilina/sulbactam tem o mesmo espectro de ação das combinações acima; é administrada por via oral ou parenteral, na dose usual de 30 a 50mg/kg/dia de amoxicilina VO ou IV, a cada 8 horas, e possui as mesmas reações adversas que a amoxicilina. Tal associação apresenta

uma atividade *in vitro* menor contra o *A. baumannii* que a ampicilina/sulbactam<sup>59</sup>.

Um estudo experimental de meningite por *Bacillus anthracis*, em coelhos, demonstrou a eficácia da combinação de ampicilina ou amoxicilina como um inibidor de beta-lactamase no tratamento dessa condição infecciosa, comparativamente ao tratamento com meropenem ou piperacilina<sup>60</sup>.

Na profilaxia ou tratamento de infecções associadas a mordeduras por cães, gatos ou humanos, geralmente um beta-lactâmico associado a um inibidor de beta-lactamase – tal como amoxicilina/ácido clavulânico por via oral (ou ampicilina-sulbactam, se a terapia por via intravenosa estiver indicada) – é o tratamento de escolha. Tal associação tem atividade *in vitro* contra os principais agentes etiológicos dessas infecções: *P. multocida*, *E. corrodens*, *Streptococcus* spp., anaeróbios e *S. aureus* (não MRSA)<sup>44,61</sup>.

### 3. ANTIESTAFILOCÓICAS (ISOXAZOLILPENICILINAS)

As isoxazolilpenicilinas são análogos semissintéticos da penicilina, os quais apresentam alta resistência à clivagem pela penicilinase, sendo representadas pela cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, oxacilina, meticilina e nafcilina<sup>1,2</sup>.

A meticilina foi a primeira penicilina antiestafilocócica a ser produzida e apresentava uma importante resistência à ação das beta-lactamases de cepas de *S. aureus*. Entretanto, no início da década de 1960, surgiram bactérias resistentes a esse antimicrobiano. Seu uso foi descontinuado até não ser mais empregada atualmente na prática médica, devido à nefrotoxicidade, sendo, então, substituída principalmente pela oxacilina, dicloxacilina e a flucloxacilina<sup>8</sup>. Sua importância é atualmente histórica; com a denominação de cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA)<sup>1,2</sup>.

A oxacilina é a isoxazolilpenicilina mais empregada cotidianamente; tem como única via de administração a IV, com uma dose que pode variar de 100 a 200mg/kg/dia, até no máximo de 12g/dia, divididos em intervalos de 4 ou 6 horas. Seu espectro de ação engloba cepas de *S. aureus* e *Staphylococcus epidermidis* sensíveis à meticilina, *Streptococcus* spp. (exceto *S. pneumoniae* resistente à penicilina), sendo inativa contra *Enterococcus* spp., *L. monocytogenes*, enterobactérias, *Neisseria gonorrhoeae* e *B. fragilis*<sup>8,34</sup>. A oxacilina é mais eficaz do que a vancomicina no tratamento de pacientes com infecções causadas por *S. aureus* sensíveis à meticilina<sup>39,61</sup>. A indicação exordial da oxacilina é o tratamento das infecções por *S. aureus* (sensível à meticilina) provenientes da comunidade<sup>1,2</sup>.

As principais reações adversas da oxacilina são incluem hipersensibilidade, hepatite (associada principalmente ao uso prolongado do antibiótico), nefrite intersticial e leucopenia<sup>8</sup> (esta última, eventualmente, pode assumir marcante gravidade).

### 4. CARBOXIPENICILINAS

Descrita em 1965, a classe contempla a carbenicilina, primeira penicilina com atividade anti-*Pseudomonas*. Os principais fármacos são: carbenicilina, carfecilina, carindacilina e ticarcilina. São penicilinas semissintéticas

e inativadas por beta-lactamases e possuem mecanismo de ação semelhante ao da penicilina G<sup>1,2</sup>.

A carbenicilina, como uma das principais representantes do grupo das carboxipenicilinas, tem como espectro de ação, em linhas gerais, germes Gram-positivos sensíveis à penicilina G (porém é menos ativa que este fármaco) e Gram-negativos como *P. aeruginosa*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp. e *Serratia* spp. É utilizada na dose usual de 100 a 500mg/kg/dia, IV, a cada 1, 2 ou 4 horas. Dentre os efeitos colaterais destacam-se: hipersensibilidade, distúrbios da coagulação (disfunção plaquetária), hepatite medicamentosa e convulsões (particularmente em pacientes com insuficiência renal crônica), além do risco de sobrecarga de sódio. É um medicamento praticamente inativo contra *Klebsiella* spp. e inativo contra *Enterococcus* spp., *S. aureus*, *Haemophilus* spp. produtores de beta-lactamases, *N. gonorrhoeae* e *Moraxella* produtores de beta-lactamases<sup>8</sup>.

Outro importante representante das carboxipenicilinas é a ticarcilina que, em sua apresentação farmacológica disponível no Brasil, inclui a associação com o ácido clavulânico (inibidor de beta-lactamase). Seu espectro de ação inclui *S. aureus* sensível à metecilina, *Streptococcus* spp., Gram-negativos (incluindo *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. e *P. aeruginosa*), anaeróbios (inclusive muitas cepas de *B. fragilis*). É utilizada em crianças na dose de 200 a 300mg/kg/dia, IV, a cada 6 horas (em recém-natos – 200mg/kg/dia, wIV, a cada 6 horas) e em adultos 3,1g/dose, IV, a cada 4 ou 6 horas. Os efeitos colaterais incluem hipersensibilidade, distúrbios da coagulação (disfunção plaquetária), hipocalemia, sobrecarga de sódio, hepatite medicamentosa e convulsões. É importante salientar a inatividade da droga contra *Enterococcus* spp. e MRSA<sup>8</sup>.

Atualmente, a ticarcilina, carbenicilina e indanil carbenicilina (éster de carbenicilina usado para administração oral) não são mais usados na prática clínica nos EUA, em virtude das grandes doses necessárias, do maior potencial de toxicidade e da disponibilidade de alternativas terapêuticas mais potentes<sup>34</sup>. Ademais, nenhuma das carboxipenicilinas está incluída na relação nacional de medicamentos essenciais elaborada pelo Ministério da Saúde, no Brasil<sup>62</sup>.

## 5. UREIDOPENICILINAS (ANTI-PSEUDOMONAS)

As ureidopenicilinas, também chamadas por alguns autores de penicilinas de quarta geração ou penicilinas de espectro ampliado, são antibióticos semissintéticos derivados da adição de uma molécula de ureia à cadeia da ampicilina. É uma classe de antibióticos ampla com vários representantes: apacilina, aspoxicilina, azlocilina, furazlocilina, furbenicilina, mezlocilina, piperacilina e pibenicilina. Porém, apenas a piperacilina associada ao tazobactam é utilizada no Brasil<sup>2</sup>. Ainda dentro das ureidopenicilinas, existem as sulfobezilpenicilinas representadas por sulbenicilina, sulfocilina e suncilina.

No Brasil, a piperacilina está associada ao tazobactam (inibidor de beta-lactamase) e possui amplo espectro de ação: *S. aureus* sensível à metecilina, *Streptococcus* spp., *E. faecalis*, Gram-negativos (incluindo *Klebsiella* spp., *H. influenzae*, *M.*

*catarrhalis*, *Yersinia enterocolitica* e *P. aeruginosa*), anaeróbios (inclusive a maioria das cepas de *B. fragilis*). Bactérias tais como *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Salmonella* spp., e *Stenotrophomonas maltophilia* são na maioria das vezes resistentes à piperacilina/tazobactam. Ademais, tal antibiótico não tem atividade contra cepas de MRSA e *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina (VRE)<sup>8,26,34</sup>.

Cepas de *E. coli* e *Klebsiella* spp. produtoras de beta-lactamases de espectro expandido (ESBL) muitas vezes são sensíveis à piperacilina/tazobactam *in vitro*, mas tem havido certa relutância em usar este antimicrobiano, visto que a possibilidade de falha terapêutica é alta, quando outros antibióticos beta-lactâmicos, exceto as carbapenemas, são utilizados no tratamento de infecções causadas por essas bactérias<sup>63-65</sup>.

É empregada em adultos geralmente na dose de 4,5g (4,0g de piperacilina/0,5g tazobactam), IV, em infusão prolongada (3 a 4 horas), a cada 6 horas (se o *clearance* de creatinina for maior do que 40ml/minuto)<sup>8,66,67</sup>. É segura e eficaz em crianças e neonatos na dose de 80mg/kg dose de piperacilina e 10mg/kg dose de tazobactam a cada 8 horas em menores de 9 meses e 100mg/kg dose de piperacilina e 10mg/kg dose de tazobactam a cada 8 horas em maiores de 9 meses<sup>68</sup>.

As reações adversas podem incluir eventos gastrointestinais (diarreia e náuseas), reações de hipersensibilidade, convulsões, hipocalemia discreta, risco de hemorragias (alterações da função plaquetária são menos comuns do que com as carboxipenicilinas)<sup>8,26</sup> e nefrotoxicidade quando administrada concomitantemente com a vancomicina (observada em uma meta-análise recente de estudos prospectivos)<sup>69</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os antimicrobianos em geral – e as penicilinas, em particular – estão entre os fármacos mais prescritos no mundo e no Brasil, contexto que amplia a responsabilidade dos profissionais pelo seu uso racional na prática clínica, tendo em vista, especialmente, as indicações, as contraindicações, os impactos sobre os microrganismos e os efeitos adversos.

A resistência dos patógenos aos antimicrobianos é um fenômeno relacionado ao uso – muitas vezes indiscriminado – de fármacos na saúde de animais humanos e não humanos. Com efeito, há necessidade de melhorar o controle e a vigilância dos medicamentos anti-infecciosos, uma vez que a conectividade de ecossistemas naturais e artificiais (p. ex., agrícolas, hospitalares e outros) possui relação direta com a emergência, a evolução e a disseminação de germes resistentes. Dessa feita, uma das interessantes estratégias de abordagem do problema é a abordagem *One Health*, de acordo com a qual o fenômeno da resistência de microrganismos aos antimicrobianos deve ser trabalhada em termos das diferentes interações estabelecidas no âmbito do ambiente, reduzindo o risco de ameaças à saúde global<sup>70-73</sup>.

Outro aspecto importante, no que concerne ao uso das penicilinas, diz respeito aos eventos de hipersensibilidade (os quais foram comentados em diferentes momentos do presente artigo). Deve-se ressaltar o baixo risco de quadros alérgicos graves pelos fármacos e, especialmente, o uso impreciso do termo “alergia”, por familiares e profissionais de saúde, no cotidiano da prescrição de antimicrobianos. Nesses termos, há necessidade de treinamento das equipes de saúde para a diferenciação entre os eventos de hipersensibilidade mediados por imunoglobulina E (IgE), as intolerâncias medicamentosas e as demais reações idiossincráticas que podem ocorrer dias após exposição. Portanto, antes de descartar as penicilinas como opção – pela hipótese de alergia prévia – torna-se necessária a realização de uma anamnese detalhada e da análise dos riscos e dos benefícios da opção – ou não – pela prescrição de uma penicilina e, eventualmente, de algum outro beta-lactâmico<sup>2,8,40</sup>.

A partir dessas considerações, o presente artigo buscou apresentar informações atualizadas concernentes às principais penicilinas utilizadas no Brasil para o tratamento de condições infecciosas. Os elementos revisados poderão auxiliar, assim se espera, na escolha do antimicrobiano mais adequado possível, tendo em vista o conceito de antibiótico ideal – de acordo com Schechter (1998)<sup>74</sup> –, que reúne os seguintes requisitos: ser seletivo contra os microrganismos e ter toxicidade mínima para o paciente; manter a microbiota saprófita inalterada; não ser indutor de resistência em patógenos sensíveis; ter ação bactericida; manter biodisponibilidade em relação à via de administração; ser estável em solução e ter meia vida prolongada; possuir excelente penetração em diversos órgãos, fluidos e tecidos; ser altamente eficaz independente das condições locais como pH e temperatura e, por fim, possuir baixo custo<sup>74</sup>.

O antibiótico ideal, evidentemente, não existe no mundo real, mas como conceito permite aos prescritores a escolha do fármaco mais adequado às necessidades do paciente. Nesse sentido, o manejo dos conhecimentos sobre as penicilinas é útil para auxiliar a indicação desses medicamentos – quando estes se mostram como o antimicrobiano mais ideal possível –, minimizando os riscos de seu uso indiscriminado, cujas consequências, muitas vezes desastrosas, são a exposição das pessoas aos riscos não justificáveis de efeitos adversos e a pressão de seleção sobre as bactérias, acentuando o já grave problema de resistência bacteriana.

*“The young physician starts life with twenty drugs for each disease, and the old physician ends life with one drug for twenty diseases.”*  
(Sir William Osler, 1903)<sup>75</sup>.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Rodrigo Siqueira-Batista, Autor principal; participação ativa no planejamento, coleta de informações, conclusão e revisão final.

Marcos Mauricio Reis Alves, participação na coleta de informações, redação, conclusão e revisão final.

Márcio Antônio Gaspar Lara, participação na coleta de informações, redação, conclusão e revisão final.

Andréia Patrícia Gomes, participação na coleta de informações, redação, conclusão e revisão final.

Jorge Luiz Dutra Gazineo, participação na coleta de informações, redação, conclusão e revisão final.

Luciene Muniz Braga, participação na coleta de informações, redação, conclusão e revisão final.

## COPYRIGHT

Copyright© 2022 Siqueira-Batista et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

## REFERÊNCIAS

1. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. The Pharmacological Basis of Therapeutics by Goodman and Gilman. 13a ed. New York: Amgh Publishing; 2018.
2. Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 4a ed. São Paulo (SP): Editora Atheneu; 2020.
3. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Gazineo JLD, Miguel PSB, Santana LA, Oliveira L, et al. Meningococcal disease, a clinical and epidemiological review. *Asian Pac J Trop Med.* 2017 Nov;10(11):1019-29.
4. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Okakpoya I, Chambers JB, Dayer M, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2017 Jun;103(12):937-44.
5. Chambers HF, Bayer AS. Native-valve infective endocarditis. *N Engl J Med.* 2020;383(6):567-76.
6. Dalal A, Eskin-Schwartz M, Mimouni D, Ray S, Days W, Hodak E, et al. Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(6):CD009758.
7. Geddes A, Gould I, Roberts J, Grayson M, Cosgrove S. Ampicillin and Amoxicillin. In: Grayson LM, Cosgrove S, Crowe S, eds, et al. *Kucers' the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic and Antiviral Drugs.* 7a ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2017.
8. Reese R, Betts R. Antibiotic use. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL, eds. *Reese and Betts' a practical approach to infectious diseases.* 5a ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
9. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: a contemporary update. *Clin Med (Northfield Il).* 2020;20(1):31-5.
10. Webber BJ, Kieffer JW, White BK, Hawksworth AW, Graf PCF, Yun HC. Chemoprophylaxis against group A streptococcus during military training. *Prev Med (Baltim).* 2019;118:142-9.
11. Cober MP, Phelps SJ. Penicillin Prophylaxis in Children with Sick Cell Disease. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2010;15(3):152-9.



12. Steer JA, Lamagni T, Healy B, Morgan M, Dryden M, Rao B, et al. Guidelines for prevention and control of group A streptococcal infection in acute healthcare and maternity settings in the UK. *J Infect.* 2012 Jan;64(1):1-18.
13. Harbarth S, Balkhy HH, Goossens H, Jarlier V, Kluytmans J, Laminarayan R, et al. Antimicrobial resistance: one world, one fight! *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015;4(1):49.
14. Organização Mundial da Saúde (OMS). World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *J Med Soc.* 2018;32(1):76-7.
15. Piltcher OB, Kosugi EM, Sakano E, Mion O, Testa JRG, Romano FR, et al. How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(3):265-79.
16. McCullough AR, Pollack AJ, Hansen MP, Glasziou PP, Looke DF, Britt HC, et al. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust.* 2017 Jul;207(2):65-9.
17. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File Junior TM, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA.* 2016 Mai;315(17):1864-73.
18. Botelho LLR, Cunha CCA, Macedo M. The integrative review method in organizational studies. *Gestão e Soc.* 2011;5(11):121.
19. Rother ET. Systematic review X narrative review. *Acta Paul Enferm.* 2007;20(2):v-vi.
20. Ercole FF, Melo LS, Alcoforado CLGC. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Rev Min Enferm.* 2014; 18(1): 9-10.
21. Alves MMR, Lara MAG, Gomes AP, Gazineo JLD, Braga LM, Castro ASB, et al. Penicilina G: atualização. *Rev Saúde Dinâmica.* 2022;12(3):66-89.
22. Jubeh B, Breijyeh Z, Karaman R. Resistance of Gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches. *Molecules.* 2020;25(12):2888.
23. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018;4(3):482-501.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Módulo 3: Resistência Microbiana – mecanismo e impacto clínico. Brasília (DF): Anvisa; 2007.
25. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it. *Mol.* 2020;25(6):1340.
26. Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel GG. Piperacillin-tazobactam: a  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(3):365-83.
27. Ochoa-Aguilar A, Ventura-Martinez R, Sotomayor-Sobrinho MA, Gómez C, Morales-Espinoza MR. Review of antibiotic and non-antibiotic properties of beta-lactam molecules. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2016;15(1):3-14.
28. Shams A, Asl A, Owlia S, Owlia M. Effects of crystalline penicillin G sodium on human T-cells differentiation. *J Res Med Sci.* 2021;26(1):19.
29. Brooks BM, Hart CA, Coleman JW. Differential effects of  $\beta$ -lactams on human IFN- $\gamma$  activity. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(6):1122-5.
30. Labro MT. Immunomodulatory effects of antimicrobial agents. Part I: antibacterial and antiviral agents. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(3):319-40.
31. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haeggeli C, Huang YH, Bergles DE, et al.  $\beta$ -Lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature.* 2005 Jan;433(7021):73-7.
32. Mehta A, Prabhakar M, Kumar P, Deshmukh R, Sharma PL. Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol.* 2013;698(1-3):6-18.
33. Lee KE, Cho KO, Choi YS, Kim SY. The neuroprotective mechanism of ampicillin in a mouse model of transient forebrain ischemia. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2016;20(2):185.
34. Doi Y. Penicillins and  $\beta$ -lactamase inhibitors. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9a ed. Elsevier Saunders; 2020.
35. Butler-Laporte G, Lee TC, Cheng MP. Increasing rates of penicillin sensitivity in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(7).
36. Cheng MP, Rene P, Cheng AP, Lee TC. Back to the Future: Penicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Am J Med.* 2016;129(12):1331-1333.
37. Resman F, Thegerström J, Månsson F, Ahl J, Tham J, Riesbeck K. The prevalence, population structure and screening test specificity of penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia isolates in Malmö, Sweden. *J Infect.* 2016;73(2):129-35.
38. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy. *JAMA.* 2019;321(2):188.
39. Henderson A, Harris P, Hartel G, Paterson D, Turnidge J, Davis JS, et al. Benzylpenicillin versus flucloxacillin for penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections from a large retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Oct;54(4):491-5.
40. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Reports.* 2021;70(4):1-187.
41. Walker GJ, Walker D, Molano Franco D, Grillo-Ardila CF. Antibiotic treatment for newborns with congenital syphilis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(2):CD012071.
42. Buitrago-Garcia D, Martí-Carvajal AJ, Jimenez A, Conterno LO, Pardo R. Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 May 27;5(5):CD011399.
43. Cots JM, Alós JI, Bárcena M, Boleda X, Canada JL, Gómez N, et al. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016 Nov;34(9):585-94.

44. Nathwani D, Wood MJ. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*. 1993 Jun;45(6):866-94.
45. Wessels MR. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med*. 2011;364(7):648-55.
46. Sanyahumbi A, Ali S, Benjamin IJ, Karthikeyan G, Okello E, Sable CA, et al; American Heart Association. Penicillin Reactions in Patients With Severe Rheumatic Heart Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *J Am Heart Assoc*. 2022 Mar;11(5):e024517.
47. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov;39(9):1267-84.
48. Siqueira-Batista R, Gomes AP. Antimicrobianos: guia prático. 3a ed. Rio de Janeiro (RJ): Rubio; 2021.
49. Barlow GD, Nathwani D. Sequential antibiotic therapy. *Curr Opin Infect Dis*. 2000;13(6):599-607.
50. Béique L, Zvonar R. Addressing concerns about changing the route of antimicrobial administration from intravenous to oral in adult inpatients. *Can J Hosp Pharm*. 2015 Jul/Ago;68(4):318-26.
51. Carcione D, Siracusa C, Sulejmani A, Leoni V, Intra J. Old and new beta-lactamase inhibitors: molecular structure, mechanism of action, and clinical use. *Antibiotics*. 2021;10(8):995.
52. Gaber CE, Kinlaw AC, Edwards JK, Lund JL, Stürmer T, Hinton SP, et al. Comparative effectiveness and harms of antibiotics for outpatient diverticulitis. *Ann Intern Med*. 2021 Jun;174(6):737-46.
53. Levin AS, Levy CE, Manrique AEI, Medeiros EAS, Costa SF. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21(1):58-62.
54. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Georgiadis G. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(1):38-43.
55. Lin HS, Lee MH, Cheng CW, Hsu PC, Leu HS, Huang CT, et al. Sulbactam treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *Infect Dis (Lond)*. 2015 Jun;47(6):370-8.
56. Oliveira MS. Tratamento de infecções causadas por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo (USP) - Faculdade de Medicina; 2008.
57. Chagas TPG. Caracterização de *Acinetobacter* spp. multirresistentes produtores de carbapenemases, dos tipos OXA e NDM, isolados de diferentes regiões do Brasil. Rio de Janeiro [tese]. São Paulo: Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz; 2015.
58. Machado OVO, Patrocínio MCA, Medeiros MS, Bandeira TJPG. Antimicrobianos: revisão geral para graduandos e generalistas. Fortaleza: EdUnichristus; 2019.
59. Sittner A, Ben-Shmuel A, Glinert I, Bar-David E, Schlomovitz J, Kobiler D, et al. Using old antibiotics to treat ancient bacterium- $\beta$ -lactams for *Bacillus anthracis* meningitis. *PLoS One*. 2020 Feb;15(2):e0228917.
60. Greene SE, Fritz SA. Infectious complications of bite injuries. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(1):219-36.
61. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible staphylococcus aureus bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis*. 2015 Ago;61(3):361-7.
62. Ministério da Saúde (BR). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2020. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020.
63. Tamma PD, Rodriguez-Baño J. The Use of noncarbapenem  $\beta$ -lactams for the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase infections. *Clin Infect Dis*. 2017;64(7):972-80.
64. Sharara SL, Amoah J, Pana ZD, Simner PJ, Cosgrove SE, Tamma PD. Is piperacillin-tazobactam effective for the treatment of pyelonephritis caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organisms? *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):e331-e7.
65. Adler A, Katz DE, Marchaim D. The continuing plague of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing enterbacterales infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2020;34(4):677-708.
66. Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, Dulhunty JM, Abdul-Aziz MH, Berko PY, et al. Prolonged infusion piperacillin-tazobactam decreases mortality and improves outcomes in severely ill patients. *Crit Care Med*. 2018 Feb;46(2):236-43.
67. Yang H, Cui X, Ma Z, Liu L. Evaluation outcomes associated with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2016;19(2):274-89.
68. Wolf MF, Simon A. The use of piperacillin-tazobactam in neonatal and paediatric patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009 Jan;5(1):57-69.
69. Bellos I, Karageorgiou V, Pergalioitis V, Perrea DN. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal  $\beta$ -lactams and vancomycin: a network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):696-705.
70. Serna C, Gonzalez-Zorn B. Antimicrobial resistance and One Health. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35(Supl 3):S37-S40.
71. Velazquez-Meza ME, Galarde-López M, Carrillo-Quiróz B, Alpuche-Aranda CM. Antimicrobial resistance: One Health approach. *Vet World*. 2022;15(3):743-9.
72. Diallo OO, Baron SA, Abat C, Colson P, Chaudet H, Rolain JM. Antibiotic resistance surveillance systems: a review. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Dez;23:430-8.
73. Alves MMR, Lara MAG, Gomes AP, Gazineo JLD, Braga LM, Castro ASB, Siqueira-Batista R. Penicilina G: atualização. *Rev Saúde Dinâmica* 2022;12:66-89.
74. Schechter M. Antibióticos: uso clínico. In: Schechter M, Marangoni D, eds. Doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica. 2a ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 1998.
75. Osler W. On the educational value of the medical society. *Bost Med Surg J*. 1903;148(11):275-9.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License.