

Penetração de Bacampicilina em olho humano

Alfredo Tranjan Neto*; Lúcia Antonieta Vanni**; Edson Eduardo Barbosa**;
José Correa Fonseca Neto** & Newton Kara José***

I — INTRODUÇÃO

Em antibioticoterapia, os níveis teciduais. Leari (15) ressaltou que a concentração de uma droga no sangue não é obrigatoriamente paralela à sua eficácia, sendo indispensável o estudo dos referidos medicamentos nos locais de ação. O conhecimento de tais conceitos são aceitos como básicos para qualquer terapêutica medicamentosa Corbett (7), Fingl e Woodbury (9).

Apesar do grande avanço em terapêutica anti-infecciosa nas últimas décadas, frequentemente ocorrem no campo da oftalmologia quadros clínicos que fogem a controle adequados. Ainda se observa perda total da visão por infecção ocular, a despeito do grande número de quimioterápicos e antibióticos disponíveis (14).

O diagnóstico da infecção e o tratamento adequado são essenciais sequelas, quer em infecções intra-oculares, quer em infecções intra-orbitárias.

A confirmação e provas de sensibilidade do agente agressor nem sempre são possíveis nesses casos, obrigando comumente o imediato início do tratamento em bases empíricas, baseando-se, então nos agentes etiológicos mais frequentes e no conhecimento da distribuição do antibiótico a ser empregado no tecido ou tecidos infectados. Já em 1955, Gray (12) frisou que três fatores devem ser avaliados quanto à antibioticoterapia:

- 1 — Resistência do microorganismo.
- 2 — Características da rede vascular supridora do tecido em tratamento.
- 3 — Concentração da substância antibacteriana nesse tecido

Spitz e Hitzemberger (23) ressaltaram que a eficácia terapêutica de uma medicação é, geralmente, avaliada por sua concentração alcançada no sangue, embora isso expresse apenas a absorção de uma determinada droga.

No que tange ao controle de infecção intra-ocular, Leopold (17) 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 teraturo relatam tão somente a concentração no humor aquoso, sendo que os raros exemplos de níveis de antibióticos nos diversos tecidos oculares foram realizados principalmente em animais de laboratório.

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-etoxicarboniloxietil 6 D α aminofenilacetamino, cuja estrutura é representada na figura 1.

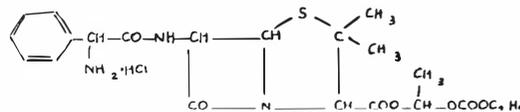


Fig. 1 — Estrutura Química do Cloridrato de Bacampicilina (Pró-droga da Ampicilina).

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.) (1, 2, 19, 20, 22).

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 (21), elevada penetração tissular (5, 6, 8, 18, 20, 21), ótima tolerância e baixa frequência de efeitos colaterais (19, 24).

Vários estudos foram efetuados no sentido de determinação dos níveis da ampicilina nos tecidos, secreções e fluidos corpo-

* Assistente voluntário da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.
** Médico Residente de 2.º Ano da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.
*** Professor Titular da Disciplina de Oftalmologia do Departamento de Oftalmo-Otorrino da UNICAMP.

rais após administração de Bacampicilina (4, 12, 20), inclusive em nosso meio (19).

No presente trabalho foi pesquisada a concentração da Bacampicilina no humor aquoso, cristalino, iris e conjuntiva bulbar de olhos não inflamados, após a administração oral de 400 mg deste antibiótico.

II — MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 11 pacientes de ambos os sexos, atendidos na Clínica Oftalmológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Serviço do Prof. Newton Kara José), submetidos à cirurgia de catarata num total de 66 amostras de soro, humor aquoso e tecido. Tomou-se o cuidado de selecionar os pacientes previamente, excluindo da amostra todos os indivíduos que fizeram uso de qualquer antibiótico nos 3 dias que precederam a cirurgia.

O antibiótico usado foi a Bacampicilina (cloridrato de Bacampicilina — Penglobe^R — ASTRA) na dose de 400 mg (dose equimolar de ampicilina 278 mg), administrada por via oral.

A Bacampicilina é uma pró-droga da ampicilina que, uma vez hidrolizada, transforma-se neste último antibiótico. As dosagens nos tecidos e no plasma são, portanto, de ampicilina.

II.a — Colheita de amostras

Duas horas após a administração do antibiótico foram colhidas amostras da conjuntiva bulbar, humor aquoso, iris e cristalino. De todos os pacientes foi colhido, ainda, amostra de sangue antes da administração do fármaco e imediatamente após a obtenção dos tecidos a serem estudados.

II.a.1 — Obtenção da conjuntiva

Após a retirada da amostra do tecido, o sangue depositado na superfície foi removido com gaze e o material colocado em vidro esterilizado, seco e hermeticamente fechado e, imediatamente a seguir, conservado à temperatura de -20°C.

II.a.2 — Obtenção do humor aquoso

Foi realizada através de punção da câmara anterior, através de sulco prévio córneo escleral com agulha 30 x 5 mm, colocado em vidro esterilizado, seco e hermeticamente fechado e, imediatamente a seguir, conservado em congelador à temperatura de -20°C.

II.a.3 — Obtenção da iris e cristalino

Foram, após sua remoção, colocados em vidros secos, estéreis, hermeticamente fechados e, imediatamente a seguir, conservados em congelador à temperatura de -20°C.

II.a.4 — Obtenção do sangue

Foi feita por punção venosa, tendo sido retiradas duas amostras, uma imediatamente antes da administração do antibiótico e outra imediatamente após a retirada do tecido a ser dosado. Foram colhidos em cada amostra 10 cc de sangue, transferidos para tubo de ensaio esterilizado e deixados em temperatura ambiente durante 1 hora, após o que foram centrifugados e o soro isolado de seus elementos figurados foi conservado em congelador à temperatura de -20°C.

II.b — Transporte do material para a dosagem no laboratório

O material foi retirado do congelador e imediatamente colocado em "geladeira de isopor" contendo gelo seco, após o qual foi enviado ao laboratório onde as dosagens foram feitas.

II.c — Determinação dos níveis da Bacampicilina

II.c.1 — No soro

O soro, separado por meio de centrifugação, foi conservado a -20°C até o momento da dosagem, quando foi diluído 1:3 com solução tampão de fosfato pH 4.5.

II.c.2 — Humor aquoso

Mantido em "freezer" até o momento da dosagem.

II.c.3 — Conjuntiva e cristalino

Após pesagem foram transferidos para tubos de ensaio, onde, após adição de volumes quantitativos e diminutos de tampão fosfato pH 8 (preparado pela adição de 0,523g de KH₂PO₄ a 16,730g de K₂HPO₄ e água destilada num volume final de 1000 ml), macerou-se e manteve-se o contato, com trituração freqüente, em ambiente refrigerado, por 2 horas. Após esse tratamento, utilizou-se o sobrenadante para as dosagens.

II.c.4 — Iris

Reuniu-se o material em 3 "pools", sendo o primeiro e segundo oriundos de 4 doadores e o terceiro de 3 doadores. Utilizou-se desse recurso uma tentativa de, elevando a massa, chegar-se a concentrações detectáveis de antibiótico. Tratou-se os "pools" da maneira descrita no item anterior.

II.d — Método de dosagem

Utilizou-se de método de difusão de antibiótico em meio de cultura sólido (Antibiotic Medium I, USP XIX), distribuindo em placas plásticas de 90 mm de diâmetro. O microorganismo teste usado foi *Sarcina lutea*, ATCC-9341-a. Como diluente foi usado tampão fosfato pH8, com exceção do soro sanguíneo, em que padrão e amostras foram diluídos em albumina bovina, fração V,

solução aquosa a 7%. O padrão utilizado foi ampicilina, da qual a Bacampicilina é pró-droga.

Após incubação a 36°C e leitura dos halos de inibição, procedeu-se à construção da curva em papel semi-logarítmico e aos cálculos de concentração.

II.e — Determinação do CIM (concentração inibidora mínima) da Bacampicilina hidrolisada (ampicilina) frente à *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 Angstron. A partir dessa suspensão inoculou-se meio de cultura sólido (Antibiotic Medium I, 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 0,00003 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.

III — RESULTADOS

As concentrações do antibiótico alcançadas nas diferentes amostras dos pacientes estudados encontram-se na tabela I. A concentração média no humor aquoso foi de 0,0696 µg/ml com níveis variando de 0,0300 a 1,5300. Concentração menor foi encontrada na conjuntiva com média de 0,0024 e achados individuais variando de 0,0006 a 0,006. Na íris e cristalino não foram detectados níveis de antibiótico mensuráveis pelos métodos empregados.

A tabela II mostra os níveis séricos encontrados 2 horas após a administração do fármaco; a concentração média foi de 2,58, apresentando concentrações variando de 2,10 a 3,15 µg/ml.

IV — DISCUSSÃO

O objetivo principal da quimioterapia antimicrobiana é ajudar na erradicação do microorganismo invasor; o julgamento final do valor de um agente antimicrobiano depende de sua efetividade clínica.

É essencial ao oftalmologista conhecer as características farmacológicas do antibiótico que se está empregando e, em especial, a capacidade do mesmo de se transferir da corrente sanguínea para o tecido infectado.

Glazko e col. (11), Kunin (15) e Brodie (3) ressaltaram que a absorção, distribuição

e eliminação de um fármaco podem variar largamente em diferentes espécies animais, devendo o investigador clínico reproduzir essas observações no homem.

TABELA I

Concentração do antibiótico em tecidos oculares humanos após administração de 400 mg (via oral) de Bacampicilina

Paciente N.º	Humor aquoso (µg/ml)	Conjuntiva (µg/mg)	Iris	Cristalino (µg/g)
1	0,0360	0,0030	ND(A)	ND
5	0,0570	0,0042	ND(A)	ND
6	0,0520	0,0030	ND(A)	ND
7	0,0840	0,0025	ND(A)	ND
8	0,0450	0,0060	ND(B)	ND
9	0,0450	0,0010	ND(B)	ND
10	0,1200	0,0012	ND(B)	0,009*
11	0,0390	0,0013	ND(B)	ND
12	0,0300	0,0006	ND(C)	ND
13	0,1530	0,0012	ND(C)	ND
14	0,1050	0,0031	ND(C)	ND
Média	0,0696	Média: 0,002463	ND	ND

ND = não detectado

(A) = itens reunidos no primeiro pool

(B) = itens reunidos no segundo pool

(C) = itens reunidos no terceiro pool

* = concentração devida provavelmente à contaminação da peça por humor aquoso

Número de casos = 11

TABELA II

Concentração do antibiótico em soro humano após administração de 400 mg (via oral) de Bacampicilina

Paciente N.º	Conc. 0 hora (µg/ml)	Conc. 2 horas (µg/ml)
1	ND	2,90
5	ND	2,71
6	ND	3,06
7	ND	2,18
8	ND	2,36
9	ND	2,18
10	ND	2,36
11	ND	2,36
12	ND	3,06
13	ND	2,10
14	ND	3,15
Média	—	2,58

ND = não detectado

Número de casos = 11

Na presente investigação, as dosagens foram realizadas num intervalo de tempo propositalmente curto após a 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, há necessidade de se alcançar altos níveis de antibióti-

co nos tecidos infectados em curto espaço de tempo.

Foram detectados níveis de Bacampicilina em todas as amostras de humor aquoso e em concentrações bem superiores ao CIM para *Sarcina lutea* (0,00003 µg/ml), sendo os níveis do humor aquoso mais elevados do que aqueles encontrados no tecido conjuntival.

Levando-se em consideração o CIM de cada agente infeccioso, a concentração da ampicilina no humor aquoso é ativa contra os seguintes agentes: *Staph. aureus* não produtor de penicilinase, *Streptococo beta-hemolítico*, *Str. pyogenes*, *B. antracis*, *Pneumococo* e *Meningococo*, que são mais comumente os germes causadores das infecções encontradas na prática diária (Garrod e O'Grady (10)).

Os níveis de ampicilina encontrados no humor aquoso foram maiores do que os da conjuntiva bulbar, resultado também encontrado por Kara José (14) ao pesquisar a concentração de tetraciclina em pacientes igualmente submetidos à cirurgia de catarata. O mesmo autor, ao pesquisar a concentração de doxiciclina encontrou, porém, níveis maiores na conjuntiva bulbar do que no humor aquoso. Esses resultados vêm enfatizar uma vez mais a necessidade de, ao se decidir por um antibiótico, conhecer a sua penetração no tecido em que deve agir.

Considerando que os testes foram feitos em olhos não sujeitos a processos infecciosos e, portanto, com a barreira hematoaquosa íntegra é de se esperar maior penetração tecidual na presença de processo infeccioso.

RESUMO

A 11 pacientes submetidos à cirurgia de catarata senil administrou-se previamente uma dose de 400 mg de Bacampicilina. As dosagens de ampicilina, resultante do processo de metabolização deste antibiótico em estruturas oculares, mostrou as seguintes concentrações médias: a. No humor aquoso: 0,0696 µg/ml. b. Na conjuntiva bulbar: 0,0024 µg/ml.

Na íris e no cristalino não foram detectados níveis de antibiótico mensuráveis pelos métodos empregados. Os autores enfatizam a necessidade de se conhecer a concentração tecidual antes de se decidir pelo fármaco a ser usado.

SUMMARY

To 11 patients submitted to senile cataract surgery, it was previously administered 400 mg of Bacampicillin in a single dose. The ampicillin analysis, resulting from Bacampicillin metabolism process, in ocular structures showed the following mean concentrations: a. aqueous humour: 0,0696 µg/ml. b. bulbar conjunctiva: 0,0024 µg/ml.

In the iris and crystalline there was no antibiotic levels measurable by the method employed. The authors emphasize the necessity of knowing the tissue concentration of antibiotic before deciding which drug to use.

BIBLIOGRAFIA

1. BERGAN, T.; BRATILD, D. & BRONDBO, A. — Pharmacokinetics of bacampicillin in infants. *J. Antimicrob. Chemother.*, 4: 79-84, 1978.
2. BODIN, N. O.; EKSTROM, B.; 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: 518-525, 1975.
3. BRODIE, B. B. — Difficulty in extrapolating data on metabolism of drugs from animals to man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 3: 374-380, 1962.
4. BRONSVELD, W.; STAM, 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.
5. CARBON, C.; CONTREPOIS, A.; BEAUVAIS, C. & LAMOTTE-BARRILON, S. — Enhanced interstitial ampicillin levels after oral bacampicillin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2: 314-316, 1976.
6. CARBON, C.; BOUSSOUGANT, Y. & LAMOTTE-BARRILON, S. — Etude pharmacologique clinique et thérapeutique de la Bacampicilline. *Medicine et Maladies Infectieuses*, 78: 370-374, 1977.
7. CORBERTT, C. E. — Farmacodinâmica dos antibióticos. In Lacaz, C. S., *Antibióticos*, São Paulo, Ed. Universidade de São Paulo, 1969, p. 157-228.
8. EKSTROM, 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.
9. 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.
10. GARROD, L. P.; LAMBERT, H. P. & O'GRADY, F. — *Antibiotic and chemotherapy*, London, 4th ed., p. 70, 1973.
11. GLAZKO, A. J.; DILL, W. A. & WOLF, L. M. — Observations on the metabolic dispositions of chloramphenicol in the rat. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 104: 452-458, 1952.
12. GRAY, J. D. — The concentration of chloramphenicol in human tissue. *J. Canad. Med. Ass.*, 72: 778-779, 1955.
13. HALLSTROM, O. et al — Ampicillin concentration in normal and pathological lung tissues after oral administration of bacampicillin. *Infection*, 7 (5): 469 (Suppl.), 1979.
14. KARA JOSE, N. — Penetração de alguns antibióticos em estruturas do aparelho visual humano — Tese de doutoramento apresentada na Universidade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1972.
15. KUNIN, C. M. — Effect of serum binding on the distribution of penicillins in the rabbit. *J. Lab. Clin. Med.*, 65: 406-415, 1965.
16. LEARI, O. — Relation entre concentration sanguinea et cavité thérapeutique. *Presse Med.*, 71: 1969-1972, 1963.
17. LEOPOLD, I. H. — Surgery of ocular trauma. Therapy of secondary intraocular infection. *Arch. Ophthalmol.*, 48: 738-746, 1952.
18. MAESEN, F. P. V.; BEEUWKES, H.; DAVIES, B. I.; BUYTENDIJK, H. J.; BROMACHER, P. J. & WESSMAN, J. — Bacampicillin in acute exacerbation of chronic bronchitis: a dose range study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2: 279-285, 1976.
19. SIMON, C. — Antibiotikaspiegel in Serum Speichel Tränen und Hautblasen flüssigkeit. *Infection (Suppl. 2)*, 4: 91-96, 1976.
20. SIMON, C.; MALERCZYK, V. & KLAUS, M. — Absorption of bacampicillin and ampicillin and penetration into body fluids (skin blister fluid, saliva, tears) in healthy volunteers. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.*, 14: 228-232, 1978.
21. SIMON, C.; MALERCZYK, V. & KLAUS, M. — The clinical pharmacology of Bacampicillin in comparison with Ampicillin. *Med. Klin.*, 73: 910-913, 1978.
22. SJOVALL, J.; MAGNI, L. & BERGAN, T. — Pharmacokinetics of bacampicillin compared with those of ampicillin, pivampicillin and amoxycillin. *Agents Chemother.*, 13: 90-96, 1978.
23. SPITZY, K. & HITZENBERGER, G. — The distribution volume of some antibiotics. *Antib. Ann.*, 1957-1958, p. 996-1003.
24. SWAHN, A. — Gastrointestinal absorption and metabolism of two labelled ampicillin esters. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 9: 299-306, 1976.