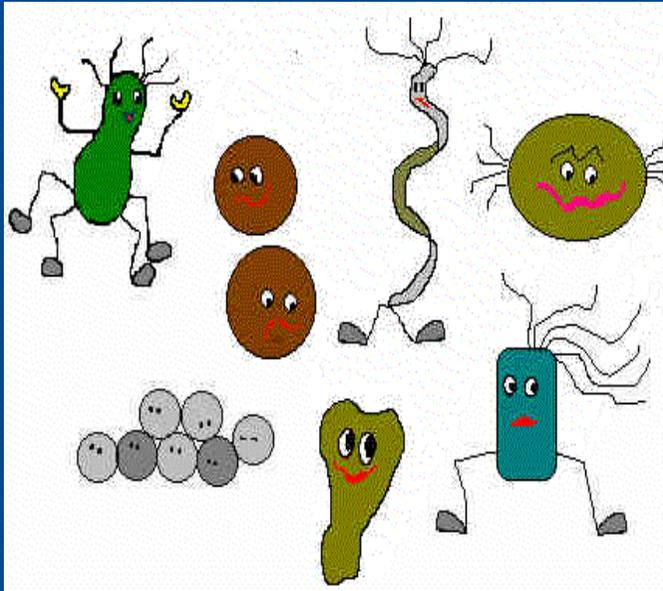


Uso Racional de Antibióticos



denisemarangoni@uol.com.br

UFRJ

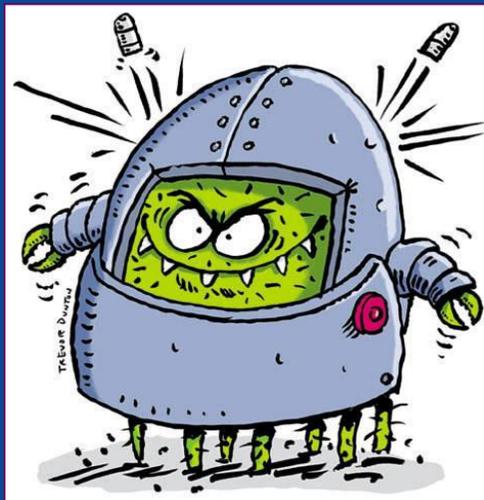
 **infecto**
infecções hospitalares assessoria

Era da Antibioticoterapia 75 Anos

Grande Desafio Atual:

Algumas bactérias são resistentes a todos os antibióticos desenvolvidos

P. aeruginosa

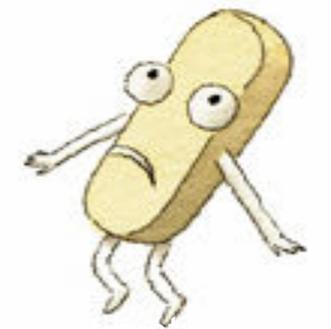


A. baumannii



Verdade Incontestável !!!

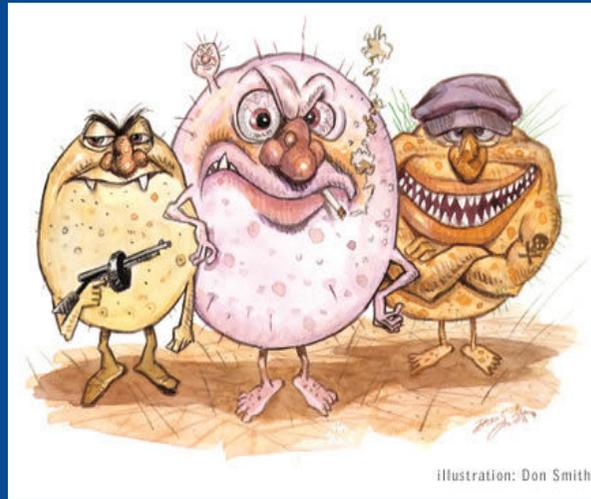
A capacidade bacteriana para resistir aos antibióticos é mais eficaz do que a capacidade humana para enfrentar a resistência bacteriana.



antibiótico

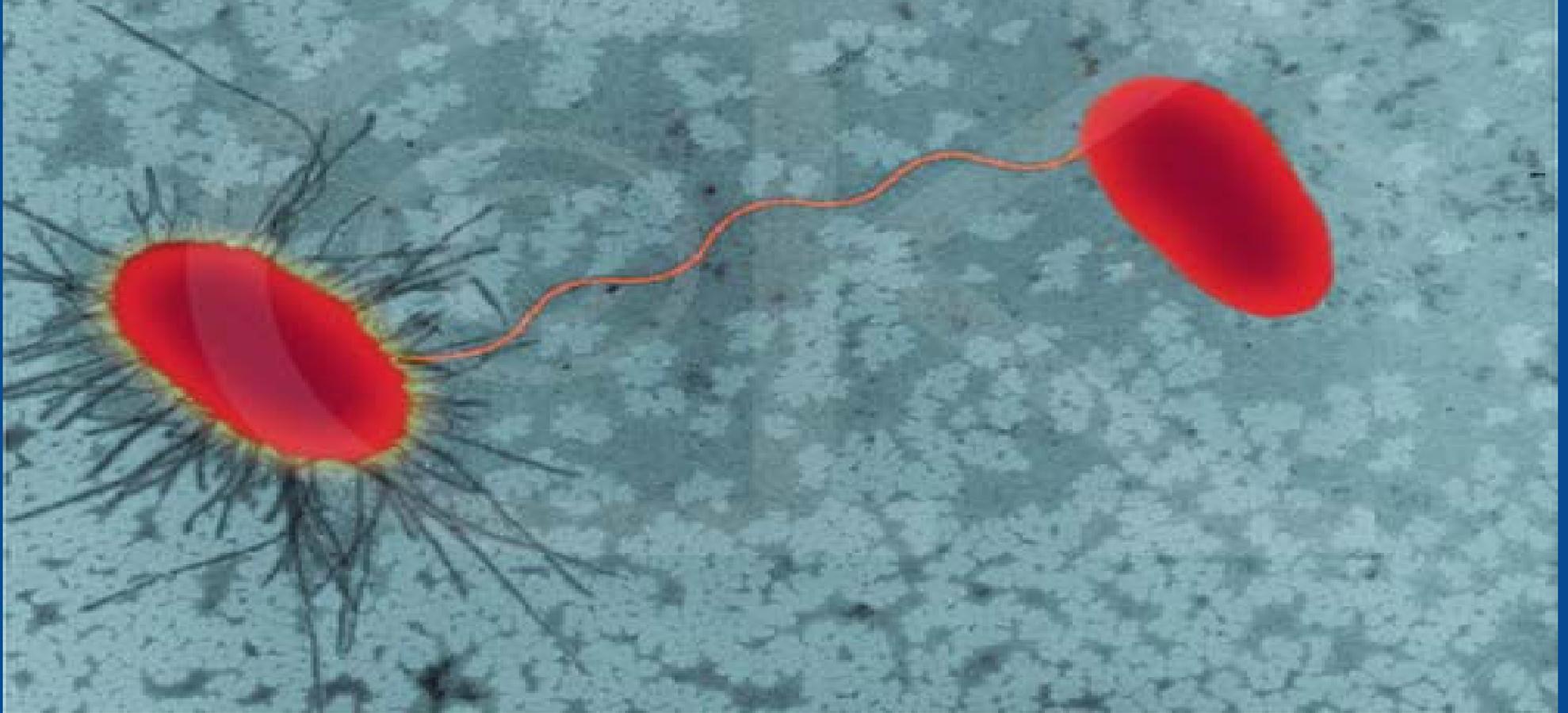


Bactéria



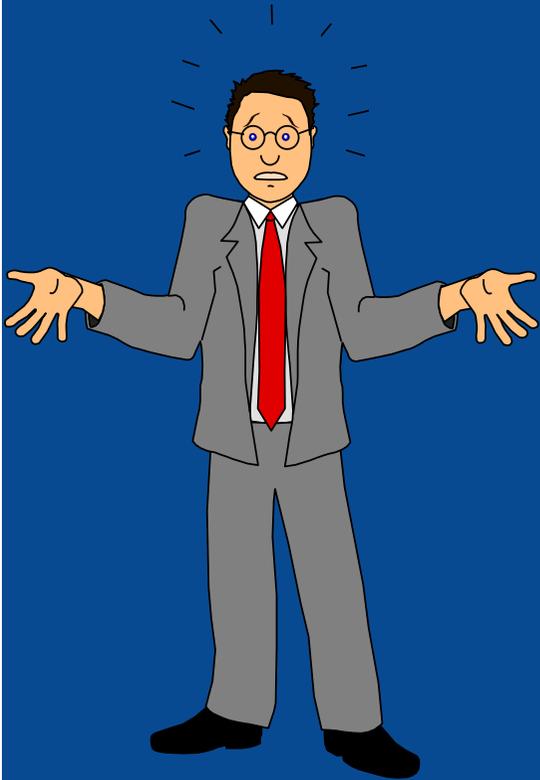
- Mecanismos de resistência muito eficazes
- Gens de resistência localizados cada vez mais em plasmídeos
- Transmissão muito frequente dos gens de resistência
- Resistência cada vez mais adaptada tanto ao ambiente hospitalar quanto à comunidade.

Transferência de genes



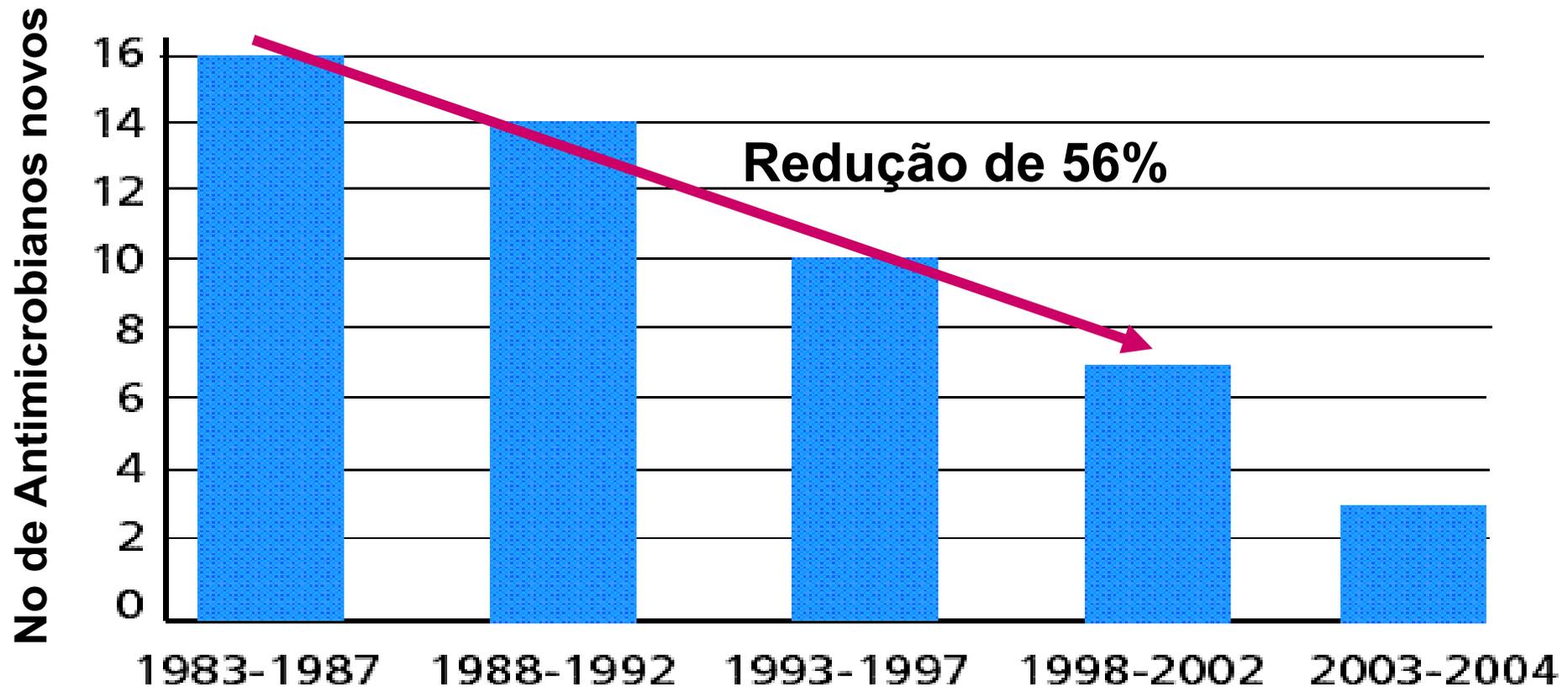
E. coli (rod prokaryote) strains undergoing conjugation. One strain has fimbriae

Pelo nosso lado...



- Falta de tempo, dedicação e compromisso
- Vaidade, orgulho, descontentamento com o trabalho
- Insegurança frente ao quadro clínico do paciente
- Falta de reconhecimento da importância da resistência, e do nosso papel na propagação.

Liberação de novos ATBs pelo FDA



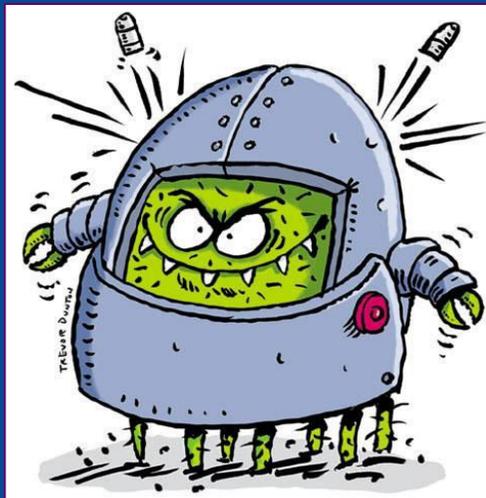
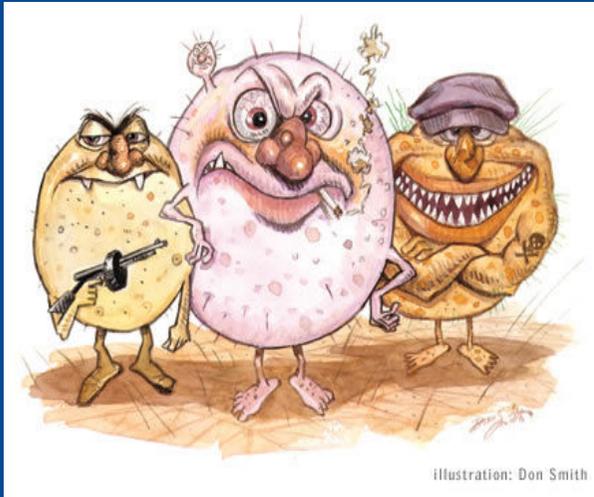
Spellberg et al. Clin Infect Dis 2004

Auto custo por produto aprovado

Pouco tempo de patência; Resistência rápida

Interesse por medicamentos de uso crônico; Antifúngicos

Nosso arsenal de ataque engolido pelo arsenal bacteriano de defesa



Princípios de Uso Racional de Antibióticos

- Evitar o uso desnecessário
- Tempo de uso mais curto possível
- Posologia mais eficaz – FC/FD
- Escolha empírica apropriada para tratamento e profilaxia
- Ajuste após cultura

Era antimicrobiana: 75 anos

➤ No início, o uso inadequado de antibióticos repercutia pouco na evolução clínica porque o nível de resistência era menor: MIC mais baixa



➤ A repercussão se fez sentir muito, e progressivamente, na pressão seletiva de resistência



➤ As taxas de resistência aumentaram e o seu nível (MIC) se elevou, aumentando a ocorrência de falhas terapêuticas

Caso Clínico

Mulher, 69 anos, diabética, procurou um médico porque queria realizar alguns exames para ver se estava tudo bem com a sua saúde, apesar de não estar sentindo nada. Exame físico normal. Entre vários exames, foi solicitada urinocultura, com o seguinte resultado: *Escherichia coli* >10⁵ UFC/ml. Repetido o exame, com o mesmo resultado.

Quem tem bacteriúria assintomática?

- Sexo feminino
- Mulher diabética
- Idosos de ambos os sexos
- Infecção urinária de repetição
- Malformação, litíase ou qualquer causa de obstrução das vias urinárias
- Retenção ou incontinência urinária
- Esvaziamento incompleto da bexiga
- Cateter vesical de demora ou intermitente

Não há qualquer benefício com o tratamento, apenas desvantagens.

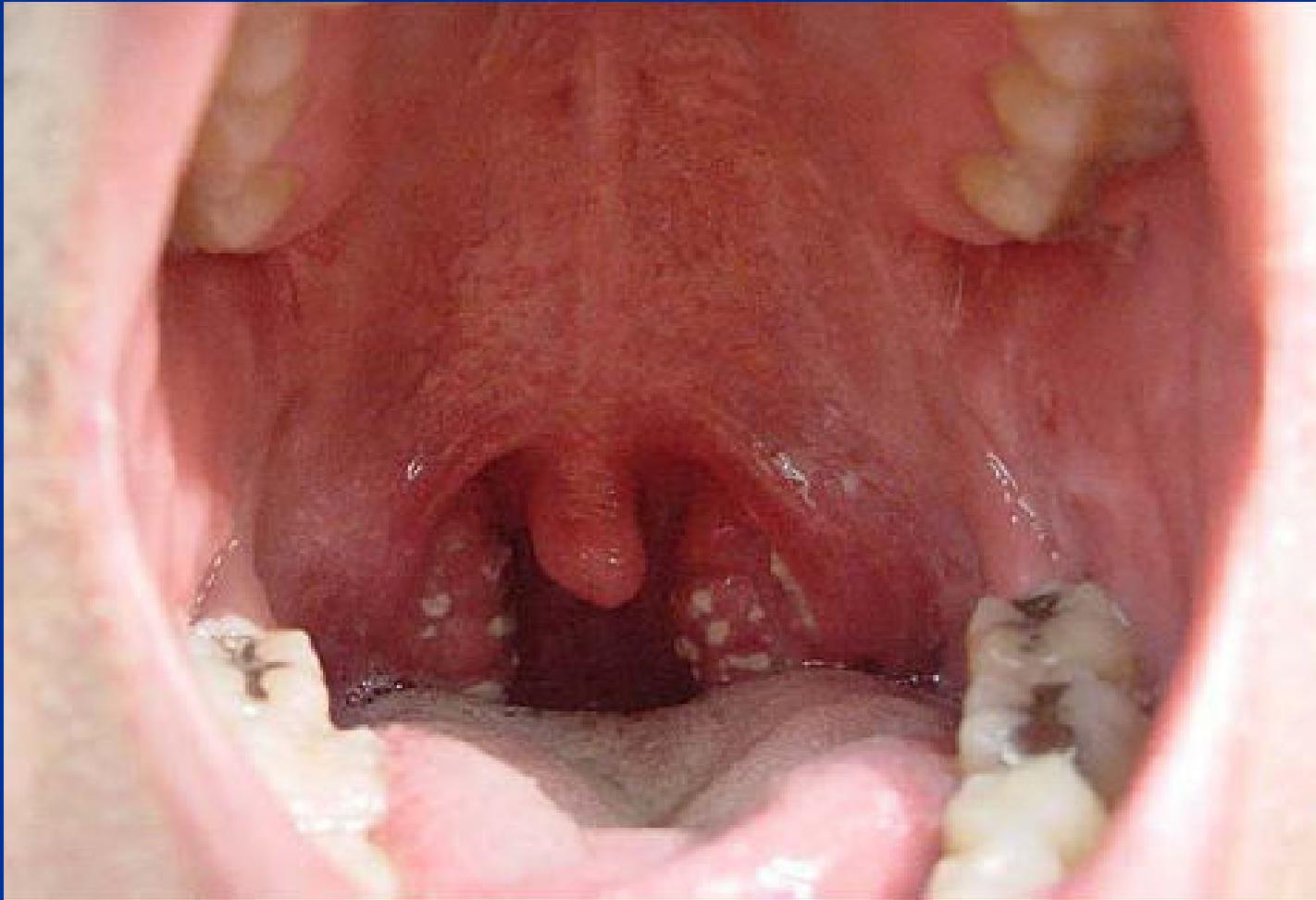
Indicações para Pesquisa e Tratamento de Bacteriúria Assintomática

- Gravidez: Sim
 - Antes de cirurgia urológica: Sim
 - Doador de rim para transplante: Sim
 - Crianças, idosos, e diabéticos: Não
 - Cateterizados: Não
-
- Transplantado renal nos 6 primeiros meses após o transplante?

Caso Clínico

Criança de 6 anos, com dor na garganta intensa e febre de até 40⁰C há 2 dias. Bom estado geral. Ao exame, gânglios submandibulares e cervicais anteriores aumentados e dolorosos, amígdalas aumentadas, eritematosas e com pontos purulentos. História de episódios semelhantes eventuais.

Faringite exsudativa causada por *Streptococcus pyogenes* (Bisno)



Clinica sugestiva de faringite estreptocócica

Dor de garganta de início súbito, febre, cefaléia, dor abdominal, náusea, vômitos, eritema, exsudato, petéquias no véu do paladar, úvula vermelha e edemaciada, exantema escarlatiniforme, adenite cervical anterior, ausência de tosse.

Manifestações sugestivas de faringite viral

Coriza, tosse, rouquidão, tosse rouca, estomatite anterior, conjuntivite, diarréia, lesões vesiculosas ou ulceradas discretas no pálate mole.

Algoritmo do CDC - faringite aguda em adultos

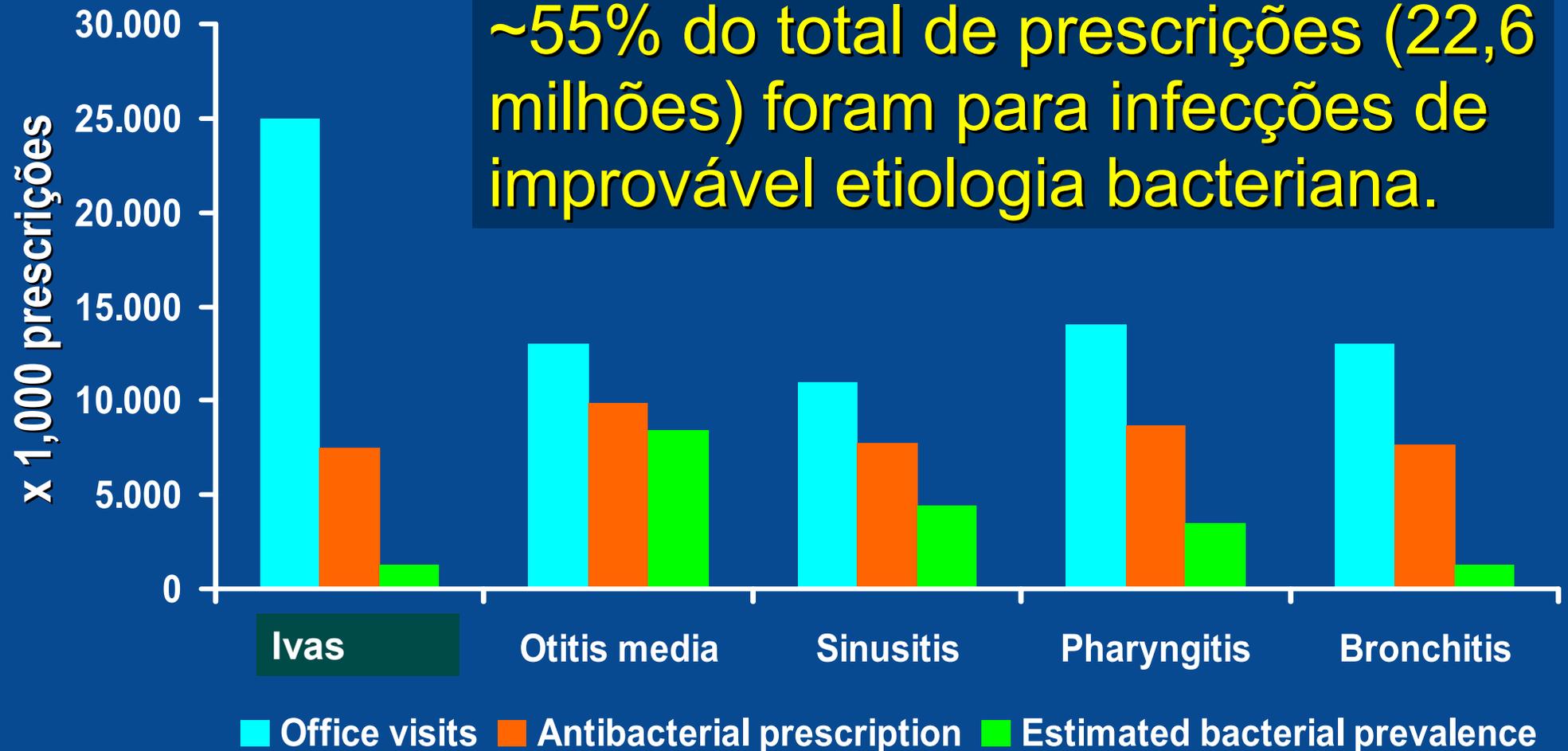
Crítérios de Centor

- Exsudato amigdaliano
- Linfadenomegalia cervical anterior
- Ausência de tosse
- Febre >38 graus

OU

0-2 Crítérios	3-4 Crítérios	0-1 Crítérios	2-3 Crítérios	4 Crítérios
<ul style="list-style-type: none">➤ Sem antibiotico➤ Tratamento sintomático	<ul style="list-style-type: none">➤ Antibiotico empírico➤ Tratamento sintomático	<ul style="list-style-type: none">➤ Sem antibiotico➤ Tratamento sintomático	<ul style="list-style-type: none">➤ Teste rápido positivo - antibiótico empírico➤ Tratamento sintomático	<ul style="list-style-type: none">➤ Antibiótico empírico➤ Tratamento sintomático

Uso de antibióticos – EUA 1998



Gonzales et al. *Clin Infect Dis* 2001; 33:757–762

Uso de antibióticos

- Estudo realizado na Tailândia
 - 52 mulheres voluntárias saudáveis foram recrutadas para serem consultadas, fingindo sintomas de febre e dor de garganta
 - 73% foram tratadas com antibiótico.

Leelarasamee A et al. J Infect Dis Antimicrob Agents 1996; 13: 43-7.

Caso Clínico

Homem, 70 anos, no 10º dia de pós-operatório de neurocirurgia ainda internado por diminuição do nível de consciência. Invadido apenas com cateter de veia profunda e cateter vesical que estão instalados desde a cirurgia. Há 2 dias com febre, estável, sem evidências da causa da febre.

Abordagem

- Cultura de sangue e urina
- Aguardar resultados.

Evolução do Caso Clínico

Resultados das culturas: *Staphylococcus* coagulase-negativa na cultura de sangue e *P.aeruginosa* $>10^5$ UFC/mL de urina.

- a. Tratar a infecção urinária por *P. aeruginosa* com antibiótico de acordo com o antibiograma
- b. Retirar o cateter vascular e tratar apenas a infecção por SCoN de acordo com o antibiograma
- c. Tratar as duas condições
- d. Não tratar nada

Princípios de Uso Racional de Antibióticos

- Evitar o uso desnecessário
- Tempo de uso mais curto possível
- Posologia mais eficaz – FC/FD
- Escolha empírica apropriada para tratamento e profilaxia
- Ajuste após cultura

Tratamento de curta duração

- **Infecções Intra-abdominais:** 1 a 3 dias (localizadas); 5 a 7 dias (peritonites difusas)
- **Profilaxia Cirúrgica:** Dose única a 1 dia
- **VAP:** 7 a 8 dias
- **Cistite não-complicada:** 1 dia (fosfomicina); 3 dias (quinolona, SMX-TMP); 5 dias (nitrofurantoina); 5-7 dias (β -lactâmico)
- **Pielonefrite não-complicada:** 7 dias (gentamicina, quinolona, SMX-TMP); 14 dias (β -lactâmico)

Wittmann DH. Eur J Surg 1996; Suppl 576: 19-23

Guia Clínico – Tratamento Antimicrobiano Curta Duração 2004

Princípios de Uso Racional de Antibiótico

- Evitar o uso desnecessário
- Tempo de uso mais curto possível
- Posologia mais eficaz – FC/FD
- Escolha empírica adequada
- Ajuste após cultura

Era antimicrobiana: 75 anos

No início, o uso inadequado de antibióticos repercutia pouco na evolução clínica porque o nível de resistência era menor: MIC mais baixa

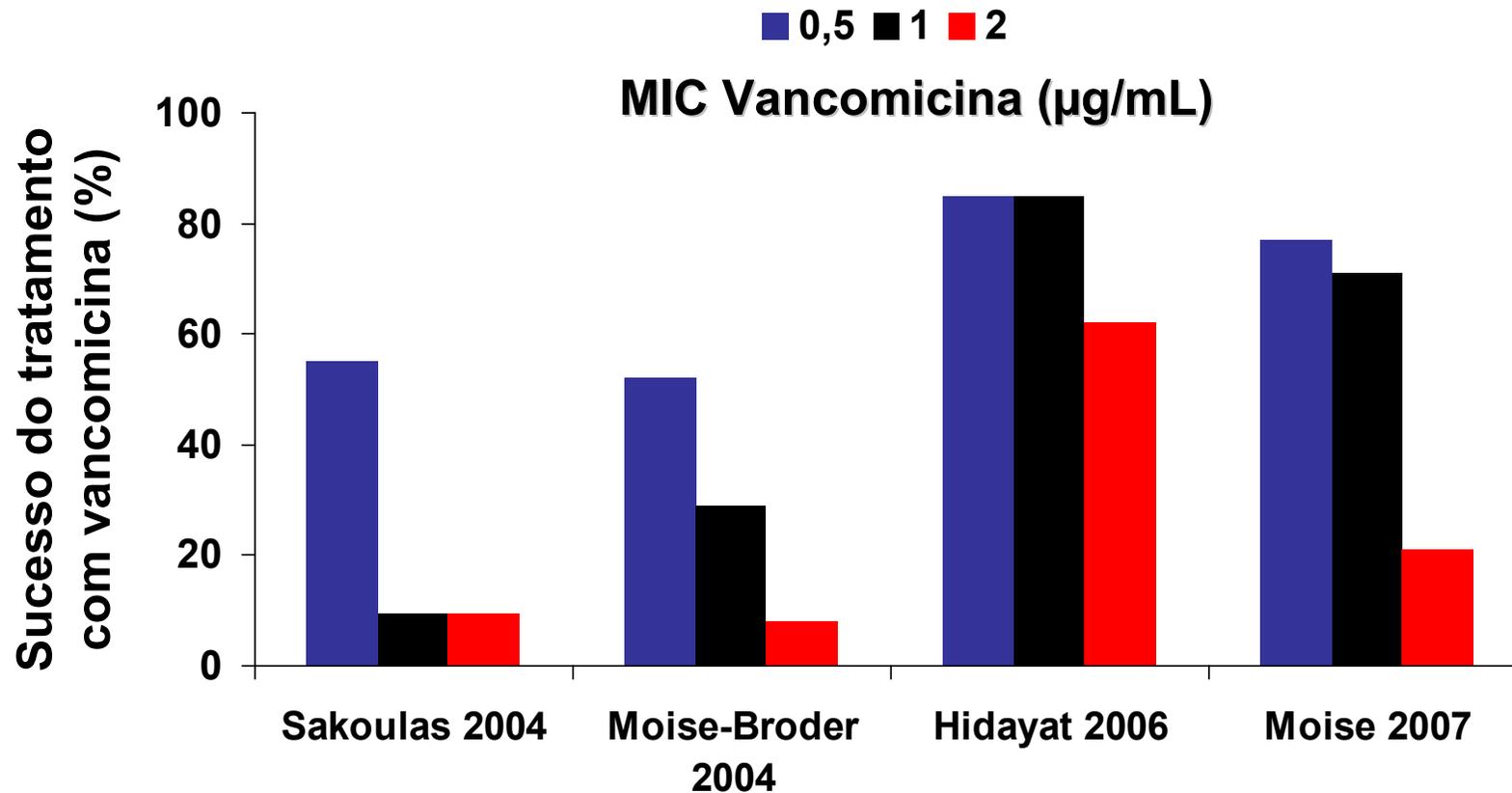


A repercussão se fez sentir muito, e progressivamente, na pressão seletiva de resistência



As taxas de resistência aumentaram e as MICs se elevaram, aumentando a ocorrência de falhas terapêuticas.

Importância da MIC da vancomicina: relação com o sucesso do tratamento de bacteriemia por MRSA



Sakoulas G et al. J Clin Microbiol 2004;42:2398–2402; Moise-Broder P et al. Clin Infect Dis 2004;38:1700–1705; Hidayat L et al. Arch Intern Med 2006;166:2138–2144; Moise P et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2582–2586.

Farmacocinética

Concentração

No local da infecção

- Biodisponibilidade por via oral
- Volume de distribuição - intravascular, intersticial e intracelular
- Taxa de ligação proteica
- Metabolismo e Eliminação

Farmacocinética

Concentração

No local da infecção

Farmacodinâmica

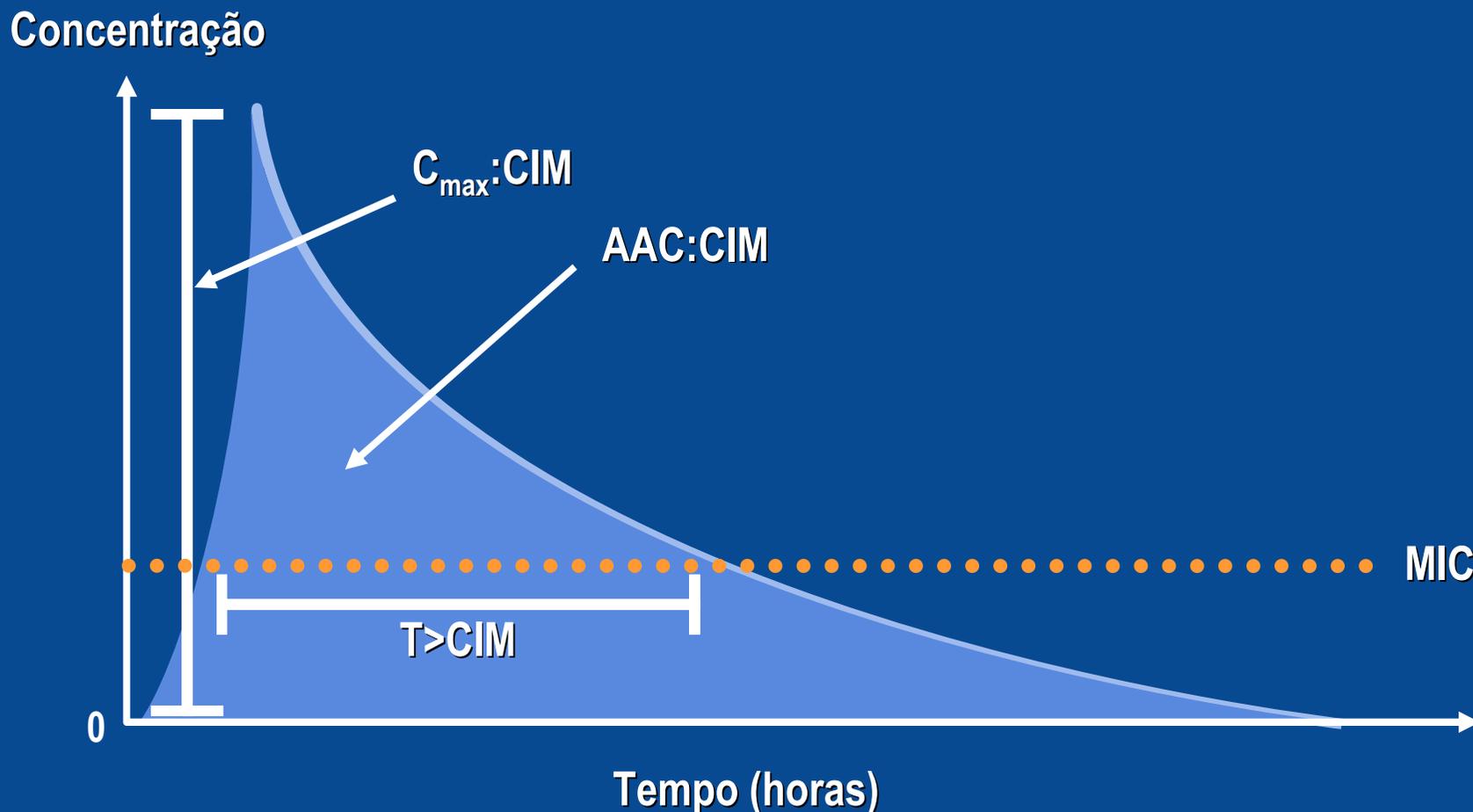
Efeitos

Eficácia

Antimicrobianos e Tóxicos

Relativos à Concentração Alcançada

Parâmetros farmacodinâmicos (potência *in vivo*)



$AAC = \text{Área abaixo da curva de concentração-tempo}$
 $C_{max} = \text{Concentração plasmática máxima}$

Parâmetros Farmacodinâmicos

Parâmetros de eficácia	C _{max} :MIC	AUC:MIC	T>MIC
Antibióticos	Aminoglicosídeos Quinolonas Daptomicina	Quinolonas Azitromicina Glicopeptideo	β-lactâmicos Macrolídeos Glicopeptideo
Morte microbiana	Concentração dependente	Concentração dependente	Tempo dependente
Objetivo terapêutico	Maximizar exposição	Maximizar exposição	Otimizar duração de exposição

Drusano, Craig. J Chemother 1997;9:38–44

Drusano, et al. Clin Microbiol Infect 1998;4(Suppl. 2):S27–S41

Eficácia

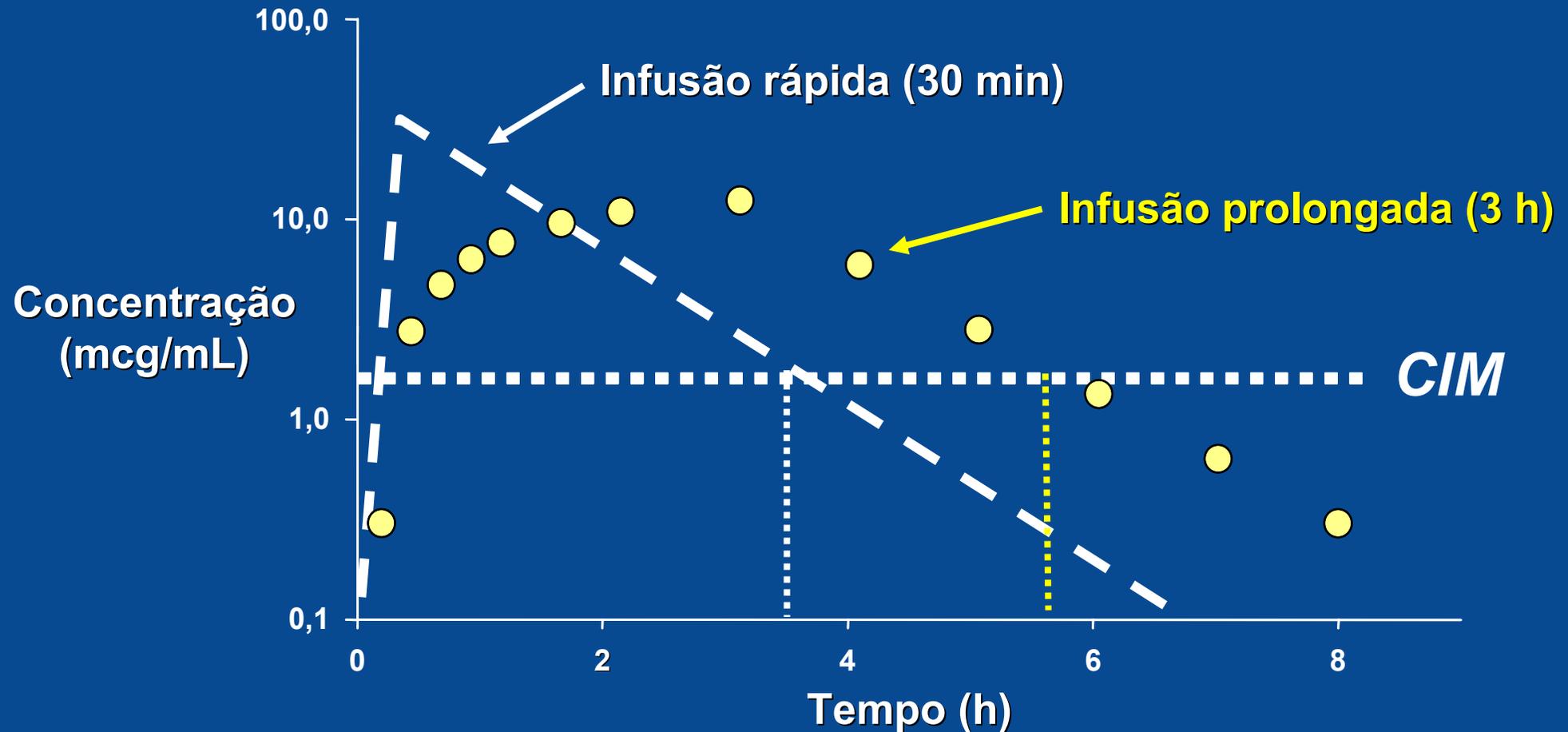
➤ Antibióticos Concentração-Dependentes

- Posologia eficaz: Dose elevada em *bolus*

➤ Antibióticos Tempo-Dependentes

- Posologia eficaz: Infusão Contínua, ou Prolongada, ou em bolus com intervalo curto

Meropenem 500 mg administrado em infusão de 30 min ou 3 h



Dandekar PK et al. *Pharmacotherapy*. 2003;23:988-991.

Posologia eficaz



Eficácia
clínica



Impacto na
resistência



Farmacodinâmica

Uso Racional de Antibiótico

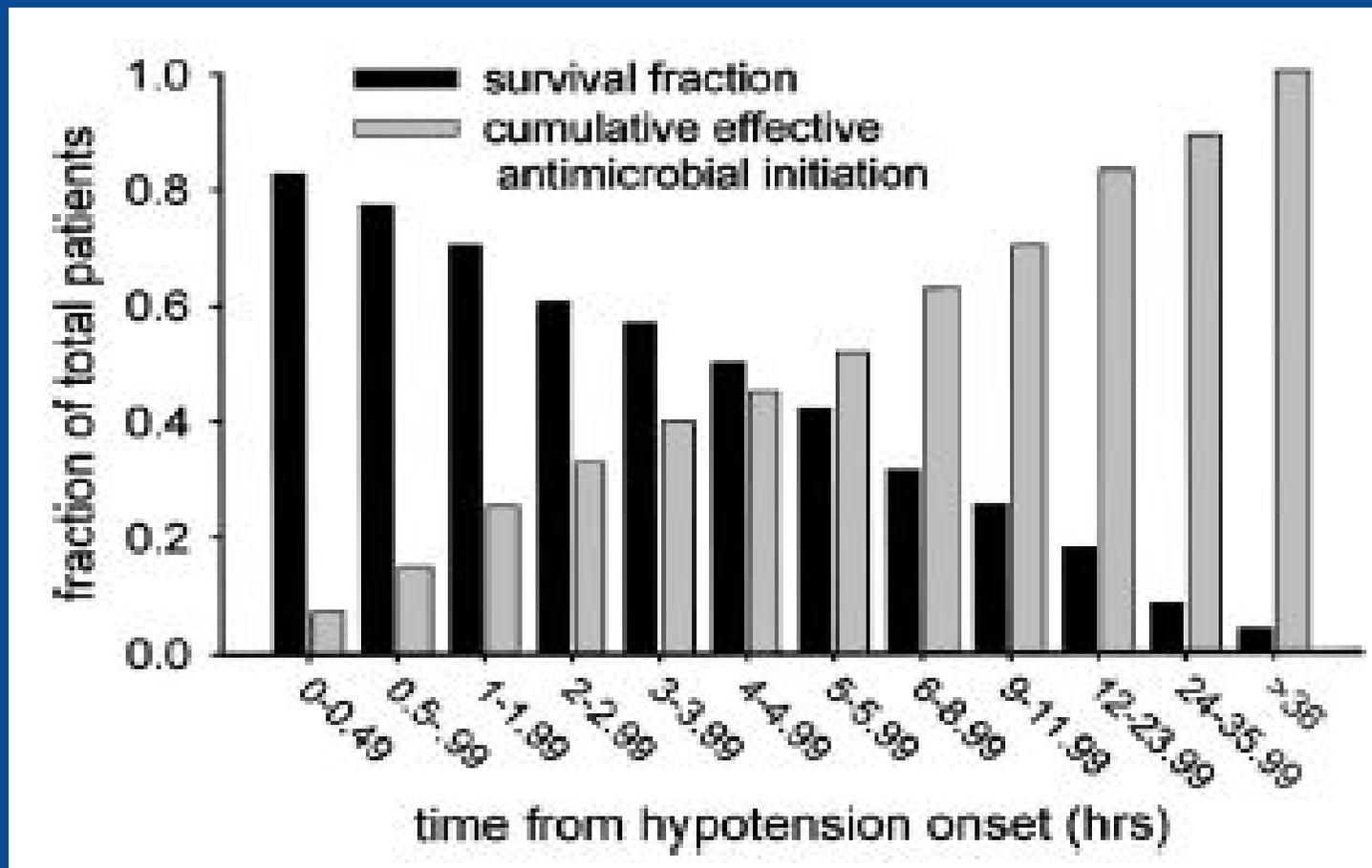
- Evitar o uso desnecessário
- Tempo de uso mais curto possível
- Posologia mais eficaz – FC/FD
- Escolha empírica adequada
- Ajuste após cultura

Princípios para Tto Empírico: **Escolha**

- **Bactérias mais incidentes e perfil de sensibilidade esperado aos antibióticos**
 - Fonte, localização e evolução clínica da infecção
 - Aquisição comunitária ou hospitalar
 - Fatores epidemiológicos do paciente

Princípios para Tratamento Empírico:

- Iniciar após coleta de culturas
- Iniciar o mais precocemente possível



Tratamento Empírico

Algumas infecções não necessitam de estudo microbiológico em regra. Exemplos:

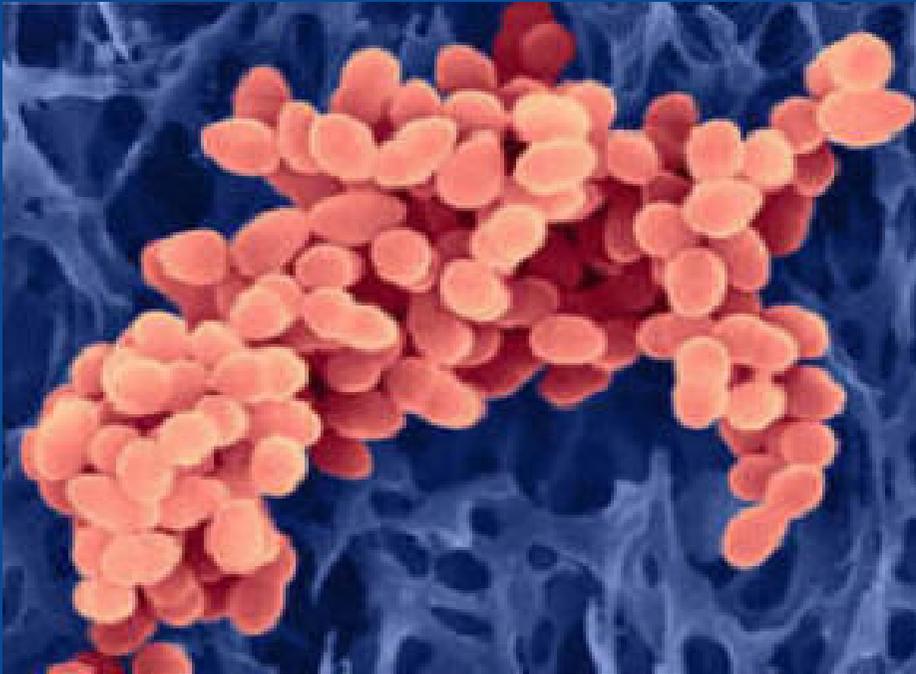
- Cistite não-complicada
- Erisipela leve a moderada
- Infecções respiratórias de gravidade leve a moderada
 - Sinusite, EABC, PAC, PAH
- Peritonites secundárias

Infecção Comunitária

Fatores epidemiológicos que modificam a Etiologia Esperada e da Resistência

- Perfil de resistência regional
- Uso frequente de antibióticos - duração
- Hospitalização frequente - duração
- Assistência por profissional de saúde
- Idade, comorbidades

Staphylococcus aureus



- MSSA
- HA-MRSA
- CA-MRSA

Caso Clínico

Masculino, 22 anos, deu entrada na UTI com quadro de **pneumonia bilateral, grave, em sepse**. História de furunculose em coxa com manipulação pelo paciente. Colhidas hemoculturas e iniciado **oxacilina**.

- Infecção grave: MSSA? CA-MRSA?
- Não há necessidade de associar gentamicina.

Infecção Hospitalar

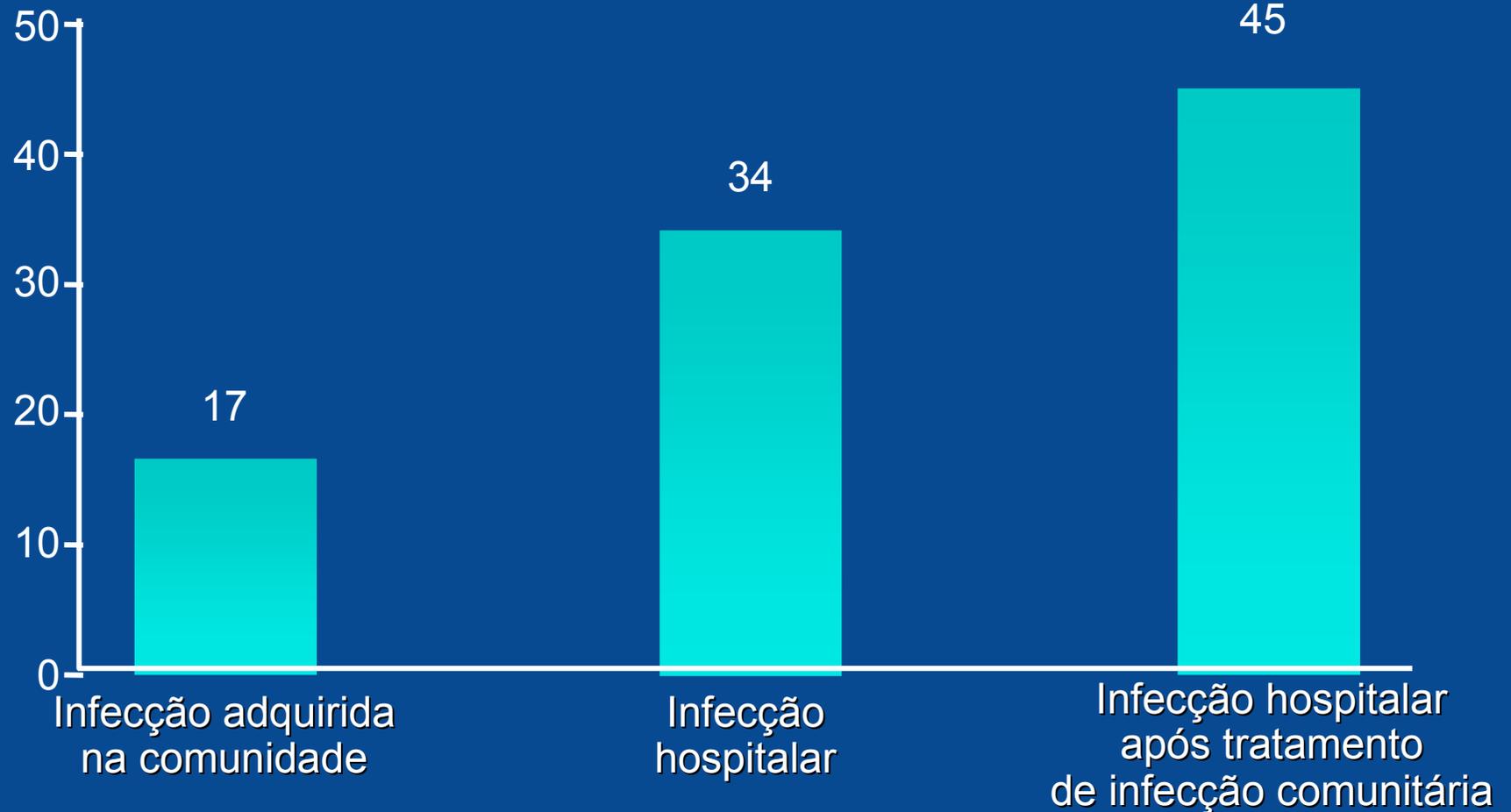
Fatores Modificadores (epidemiológicos) da Etiologia Esperada e da Resistência

- Perfil microbiológico da Unidade
- Uso prévio de antibióticos - duração
- Tempo de Internação
- Internação anterior em UTI – duração

- Uso frequente de antibióticos - duração
- Hospitalização frequente - duração
- Assistência por profissional de saúde
- Idade, comorbidades

Esquema inicial inapropriado

Esquema inapropriado (%)



Kollef et al. Chest 1999;115:462–474

<u>Antibiótico</u>	<u>Mortalidade (%)</u>
Terapia empírica inadequada	52
Terapia empírica adequada	12

- Risco relativo de mortalidade em pacientes que receberam terapia inadequada foi de 4,3 (IC 95% 3,5–5,2)
- Análise multivariada: tratamento antibiótico inadequado foi o fator de risco independente mais importante relacionado a morte.

Uso Racional de Antibiótico

- Evitar o uso desnecessário
- Tempo de uso mais curto possível
- Posologia mais eficaz – FC/FD
- Escolha empírica adequada
- Ajuste após cultura

Protocolo para tratamento de PAV

- Antibiótico empírico adequado: Vancomicina + Imipenem + Ciprofloxacina
- Reavaliação clínica e microbiológica em 24-48h
 - retirada de 2 antibióticos: 61%
 - retirada de 1 antibiótico: 36,5%
 - manutenção dos 3 antibióticos: 2%
- Duração de tratamento: 7 dias

Caso Clínico

Masculino, 22 anos, deu entrada na UTI com quadro de pneumonia bilateral, grave, em franca sepse. História de furunculose em coxa com manipulação pelo paciente. Colhidas hemoculturas e iniciado oxacilina. Em 48 horas, houve piora da leucometria e da pneumonia, tendo evoluído para insuficiência respiratória e VM.

Em conversa com a família, descobriu-se que o paciente era usuário de droga intravenosa. Substituída oxacilina por vancomicina.

Hemoculturas: *S.aureus* Oxa-S em 2 amostras.

Ajuste do esquema? Sim, substituir vanco por oxa.