

Uso Racional de Antibióticos

O que há de novo

Denise Marangoni

UFRJ



Uso Racional de Antibiótico

- Indicação
- Finalidade
- Condições do paciente
- Fatores da infecção
- Fatores do antibiótico

“O futuro dos antibióticos está em nossas mãos. Estamos desenvolvendo tecnologias genética, química e microbiológica que podem levar à descoberta de novos compostos ou ao aumento da produção dos já conhecidos. Entretanto, vamos continuar mantendo o ciclo atual - novas drogas, novas emergências de espécies resistentes - ou aprenderemos com o passado a aceitar limites racionais de uso, que minimizem a propagação de espécies resistentes, preservando intactos os benefícios terapêuticos ?”

Davies J. J Infec Dis, 4: 636, 1979.

“A resposta dos micróbios à ameaça de extinção tem sido encontrar caminhos genéticos e bioquímicos evolutivos que levaram ao desenvolvimento de resistência a todo agente antimicrobiano usado. O resultado é um grande pool de determinantes de resistência no ambiente.”

Julian Davies e Vera Webb. Antibiotic resistance in bacteria. *In Krause RM, ed. Emerging Infections*. San Diego, CA: Academic Press; 1998:239-273.

Resistência X Desenvolvimento de Novos Antibióticos

A capacidade bacteriana para resistir aos antibióticos é mais ágil do que a capacidade humana para desenvolver novos antibióticos.

Como Enfrentar a Resistência ?

**Monitorar os
microrganismos**

**Evitar a
disseminação
dos MMR**

**Usar
racionalmente
os antibióticos**

Desafio

Uso Racional de Antibiótico

- Evitar o uso desnecessário
- Tempo de uso mais curto possível
- Posologia de acordo com a farmacocinética e farmacodinâmica
- Escolha empírica adequada
- Ajuste após cultura

Uso Desnecessário

- Sem indicação
- Associações desnecessárias
- Tempo prolongado

Sem Indicação de Antibiótico

- Infecções respiratórias altas da comunidade
- Imagens pulmonares que não pneumonias
- Bacteriúria assintomática
 - clássica da comunidade
 - relacionada com cateter vesical
- Diarreias
- Colonização

Associações de antibióticos

Exemplos mais frequentes

→ Para aumentar o espectro

- Infecções por aeróbios e anaeróbios
- Esquema inicial empírico em infecções graves que podem ser causadas por Gram-positivos ou negativos, sensíveis ou resistentes

→ Para sinergismo em infecções de difícil tratamento

- Infecção em prótese

B-lactâmico X B-lactâmico+aminoglicosídeo

- Meta-análise BMJ march 2004 Paul et al
- 64 estudos
- 7568 pacientes
- 1835 Infecções por BGN
- 426 *P. aeruginosa*
- Sem diferença na Mortalidade
- Sem evidência de menor surgimento de R
- Toxicidade maior

Tempo Curto de Antibiótico

- Infecções respiratórias
- Infecções intra-abdominais
- Profilaxia cirúrgica

Terapia de curta duração para PAV

- Estudo duplo-cego randomizado multicêntrico prospectivo de terapias de **8 dias** (n=197) vs. **15 dias** (n=204) para pacientes com PAV (cultura quantitativa) e terapia inicial adequada
- Mortalidade similar em 28 dias, taxas de recorrência similar, mais dias livres de antibióticos na terapia de curta duração ($P<.001$)
- Tendência à maior falência microbiológica para BGN não-fermentadores na terapia de curta duração (40.6% vs 25.4%, $P=.06$)
- Nas infecções recorrentes, menos patógenos MDR na terapia de 8 dias (42.1% vs 62%, $P=.04$)

Protocolo para tratamento de PAV

- Estudo prospectivo tipo “após e antes” (n=102)
- APACH-II e CPIS sem diferença entre os grupos
- Objetivos avaliados:
 - Início empírico adequado (94,2% x 48% $p<0,001$)
 - Duração menor do tratamento ($8,6\pm 5,1$ dias x $14,8\pm 8,1$ dias $p<0,001$)
 - Mortalidade hospitalar (sem diferença)
 - Duração da internação na UTI e no hospital (s/ difer.)
 - Ocorrência menor de um 2º episódio de PAV (7,7% x 24% $p=0,03$)

Protocolo para tratamento de PAV

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

Importância do laboratório

- Isolar e dar o perfil de sensibilidade com rapidez e confiabilidade
 - ❁ O resultado da maioria das culturas clínicas pode ser fornecida em até 48 horas
 - ❁ Culturas de vigilância para pesquisa de MRSA, VRE e ESBL podem ser otimizadas
- Disponibilidade de biologia molecular em laboratório de referência

Terapia de curta duração

- Infecções Intra-abdominais
 - Localizadas – 1 a 3 dias
 - Peritonites difusas – 5 a 7 dias
- Infecções Respiratórias da Comunidade
 - Esquemas de 3 a 7 dias com azitromicina e quinolonas da 4a geração
- Profilaxia Cirúrgica
 - Dose única a 1 dia

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

Guia Clínico – Tratamento Antimicrobiano Curta Duração 2004

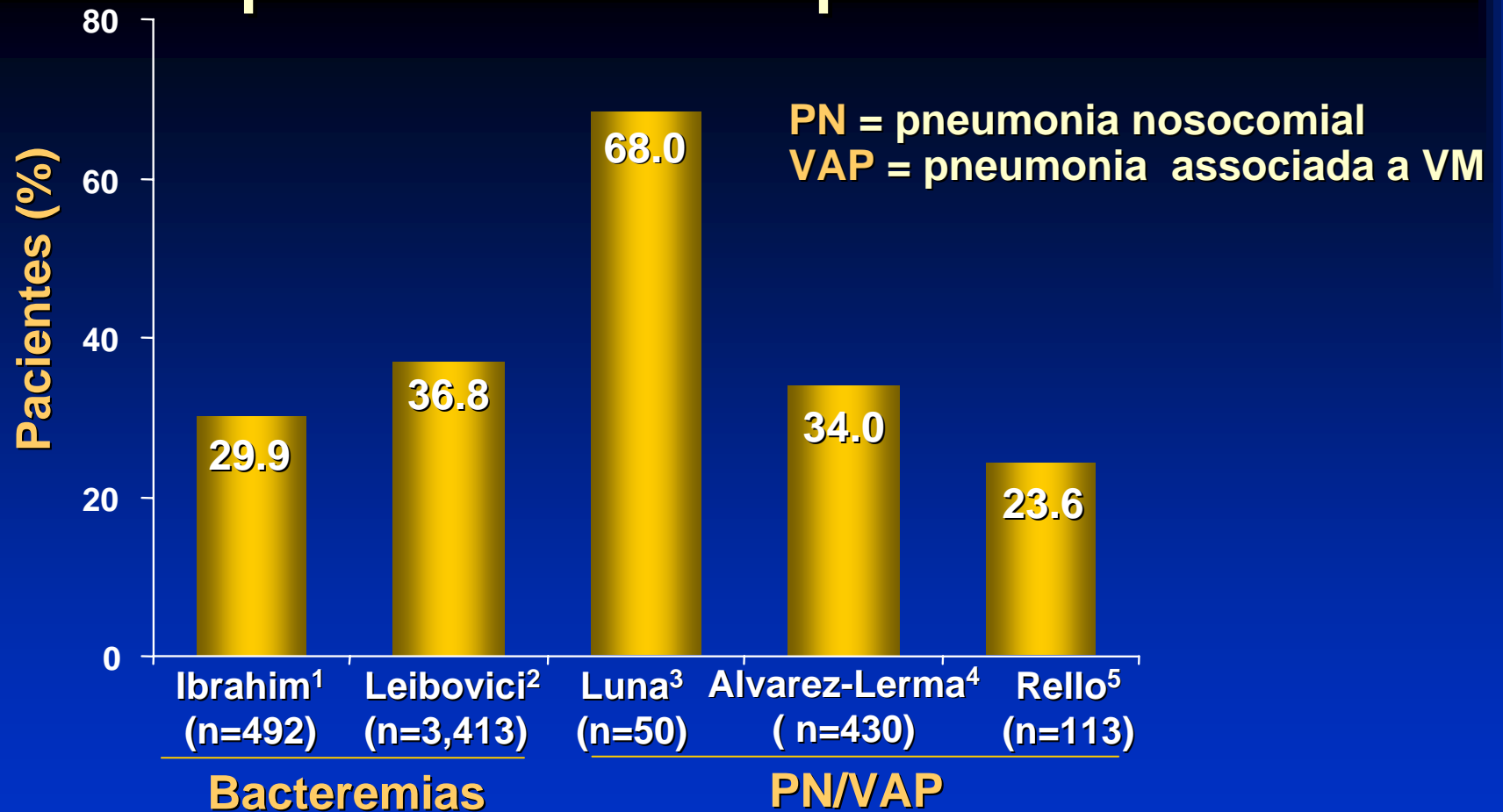
Uso Racional de Antibiótico

- Evitar o uso desnecessário
- Tempo de uso mais curto possível
- Posologia de acordo com a farmacocinética e farmacodinâmica
- Escolha empírica adequada
- Ajuste após cultura

Uso Racional de Antibiótico

- Evitar o uso desnecessário
- Tempo de uso mais curto possível
- Posologia de acordo com a farmacocinética e farmacodinâmica
- Escolha empírica adequada
- Escolha após cultura

Incidência de Antibioticoterapia Empírica Inadequada



Ibrahim Chest 2000;118:146; Leibovici
J Intern Med 1998;244:379; Luna
Chest 1997;111:676; Alvarez-Lerma

Terapia Antibiótica Inadequada

Definição

- Uso de antibiótico ao qual o microrganismo isolado é resistente
- Ausência de qualquer tratamento antibiótico

Antibioticoterapia Empírica nas Pneumonias Hospitalares

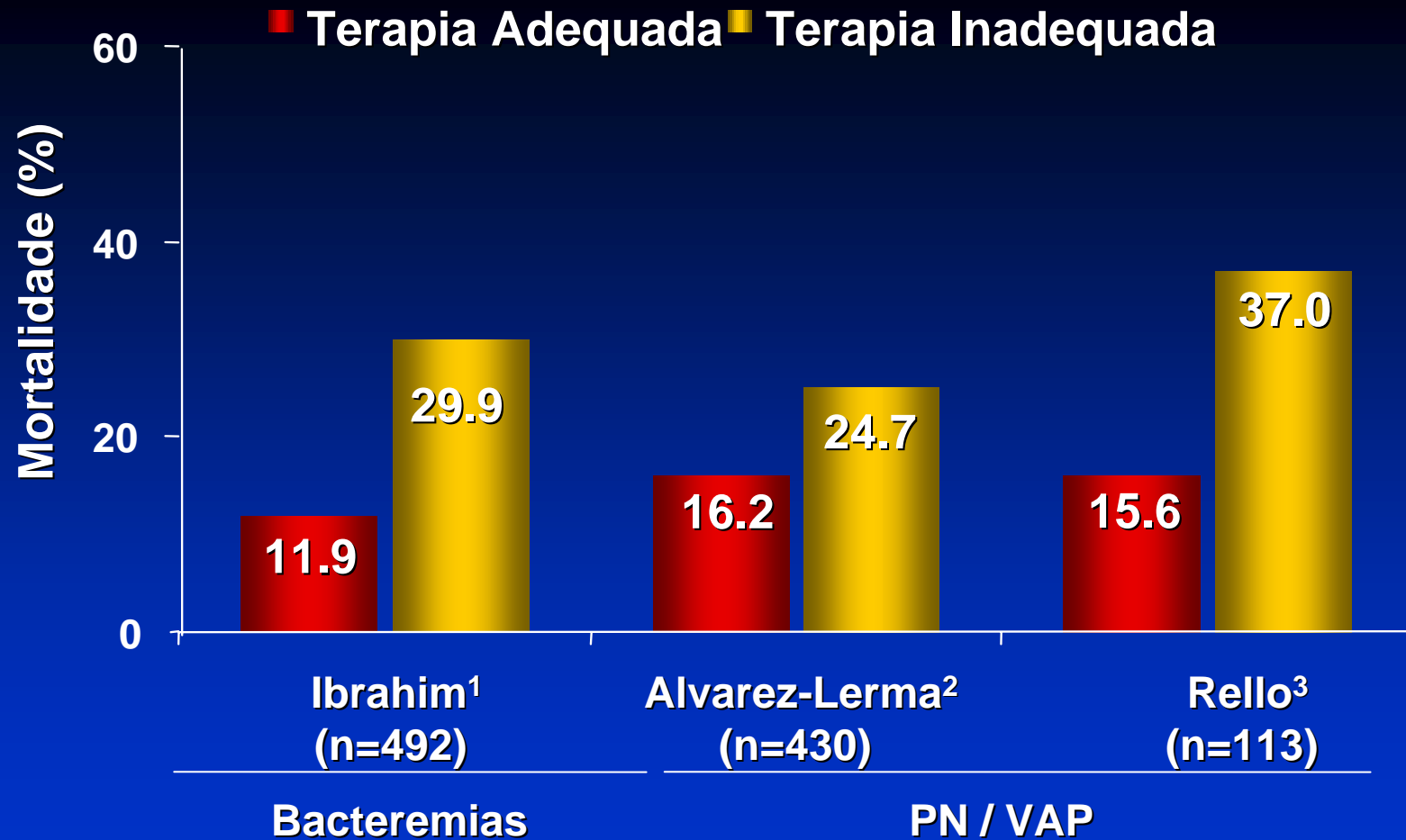
Alvarez-Lerma F. Intensive Care Med.1996;22:387-94.

530 pacientes = 565 episódios de VAP

Antibiótico empírico inadequado = 34%

- | | |
|---|-------------|
| → <i>P.aeruginosa</i> - 31% dos episodios | Inadeq. 37% |
| → <i>S.aureus</i> - 18% | Inadeq. 29% |
| → <i>Acinetobacter</i> spp.-10% | Inadeq. 50% |

Antibioticoterapia Inadequada Associada com Aumento de Mortalidade



Ibrahim Chest 2000;118:146; Leibovici
J Intern Med 1998;244:379; Luna
Chest 1997;111:676; Alvarez-Lerma

Antibioticoterapia Empírica na Sepse

Garnacho-Montero J et al. Crit Care Med.2003;31:2742.

270 pacientes avaliados

Antibiótico empírico inadequado = 17%

Fatores de risco para mortalidade

- Antibiótico empírico inadequado: **OR 8.1**
- Falência respiratória nas 1^{as} 24 horas: OR 3.1
- Aumento do “SOFA score” nos 1os 3 dias: OR 1.4
- “SOFA score”: OR 1.3

Luna CM et al. Chest. 1997;111:676-685.

65 pacientes com suspeita clínica de VAP e BAL+

- Antibiótico empírico inadequado = 68%
- Mortalidade - 91,2% Grupo Inadequado
37,5% Grupo Adequado } $p < 0,001$

→ Mortalidade no grupo com ajuste após BAL foi igual à no grupo que continuou inadequado.

Resistência na Comunidade

Pneumococos

Hemófilos

Shigellas

Salmonelas

Moraxelas

Micobactérias

Escherichia coli

Gonococos

MRSA

Estreptococos

Infecções adquiridas na comunidade

Fatores modificadores para resistência

~~Gravidade da
infecção~~

ATB prévio
Hospitalização recente
Serviços de saúde
Doença subjacente

Pacientes Hospitalizados

Fatores Modificadores da Etiologia Esperada e da Resistência

- Uso recente de antibióticos – duração
- Internação hospitalar recente - duração
- Proveniente de Internação domiciliar
- Proveniente de Casa de repouso
- Uso de dispositivos invasivos
- Comorbidades

Pacientes Hospitalizados

Fatores Modificadores da Etiologia Esperada e da Resistência

- Uso previo de antibiótico - duração
- Tempo de hospitalização
- Perfil microbiológico da Unidade
- Internação em UTI – tempo de permanência
- Dispositivos invasivos

Pacientes Hospitalizados

Fatores Modificadores da Etiologia Esperada e da Resistência

- Uso previo de antibiótico - duração
- Tempo de hospitalização
- Perfil microbiológico da Unidade
- Internação em UTI – tempo de permanência
- Dispositivos invasivos

P. aeruginosa

Hospital Privado do RJ - Jul-Dez/97

CTI e Unid. Semi-Intens.			Unidade Pós-Operatória		
Antibióticos	A.Test.	Sens.	Antibióticos	A.Test.	Sens.
Ciprofloxacina	43	38%	Ciprofloxacina	19	90%
Aztreonam	43	58%	Aztreonam	19	75%
Ceftazidima	43	58%	Ceftazidima	19	95%
Gentamicina	42	60%	Gentamicina	19	95%
Amicacina	42	66%	Amicacina	19	100%
Ticarc/Clavul	42	66%	Ticarc/Clavul	19	100%
Piperacilina	18	66%	Piperacilina	18	100%
Imipenem	43	75%	Imipenem	19	100%

UTI – Hospital Privado RJ - Jan a Ago/03

K.peumoniae + P.aeruginosa + Acinetobacter sp

Antibiótico	% Sens		
Pip/Tazo	56	Pip/Tazo + Imipenem	79% S
Ciproflox.	38	Amica + Imipenem	77
Imipenem	59	Pip/Tazo + Amica	66
Cefepima	50	Imipenem + Cipro	66
Amicacina	57	Pip/Tazo + Cipro	63
		Cefepima + Amica	59
		Cipro + Amica	57

Protocolo para tratamento de VAP

- Estudo prospectivo tipo “após e antes” (n=102)
- APACH-II e CPIS sem diferença entre os grupos
- Resultados:

- Início empírico adequado (94,2% x 48% $p<0,001$)
- Duração menor do tratamento ($8,6\pm 5,1$ dias x $14,8\pm 8,1$ dias $p<0,001$)
- Mortalidade hospitalar (sem diferença)
- Duração da internação na UTI e no hospital (s/ difer.)
- Ocorrência menor de um 2º episódio de VAP (7,7% x 24% $p=0,03$)

Protocolo para tratamento de VAP

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

Estratégias

Uso Racional de Antibiótico

- Restrição de determinados antibióticos
- Rotação de antibióticos
- Terapia rotacional contínua ou uso heterogêneo de antibióticos

Rahal JJ et al. JAMA 1998;280:1233-37.

Objetivo: Combater surto de infecção por *k.pneumoniae* produtora de ESBL.

Método: Restrição do uso de cefalosporinas.

Resultados:

- Redução de 80,1% do uso de cefalosporinas
- Redução de 44% de colonização/infecção por *K.pneumoniae* produtora de ESBL
- Redução global de microrganismos multi-R
- Aumento de 140,6% de uso de imipenem
- Aumento de 68,7% de *P.aeruginosa* imipenem-R

Giamarellou H et al. Symposium on Antibiotic Resistance. London, Ciba Foundation, 1997:76-86.

Objetivo: Diminuir incidência de Gram-negativos resistentes.

Método: formulário e aprovação de infectologista para uso de antibióticos de largo espectro; programas educacionais para higiene hospitalar e uso de antibióticos.

Resultados:

- Diminuição do consumo de antibióticos restritos
- Não houve aumento dos antibióticos não restritos
- Redução de resistência exceto para quinolonas

Kollef MH. Crit Care Med 2001;29:N135-42.

Restrição de Determinados Antibióticos

Conclusão

Tem dado bons resultados em surtos por vários microrganismos (*K.pneumoniae*, *C.difficile*, VRE) porém necessariamente em conjunto com precauções de contato intensas, além de educação e vigilância quanto ao uso de antibióticos não restritos.

“Com certeza, se o médico do novo milênio não restringir o uso de antibiótico, a emergência de resistência de pseudomonas aumentará e a aproximação da era do fim dos antibióticos antipseudomônicos tornar-se-á um pesadelo hospitalar.”

Helen Giamarellou *J Antim Chemother* 2002;49;232.