



Princípios de Antibioticoterapia

Rodrigo Santana, Cinara Feliciano e Valdes R. Bollela

Divisão de Moléstias Infecciosas

Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP

Pasta	Cap.	Temas
0. Introdução	0.1.	Lista de Antimicrobianos (+ comuns/classe)
	0.2.	Conceitos de Farmacocinética e Farmacodinâmica
	0.3.	Mecanismos de resistência

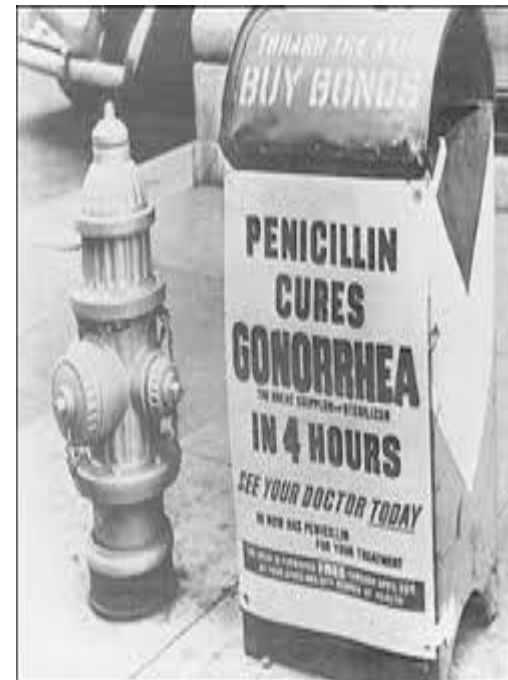
Introdução

- Antibióticos:
 - Substâncias produzidas por organismos vivos (fungos, bactérias, etc.) que inibem o crescimento ou destroem outros m.o.
 - inclui substâncias sintéticas ou semi-sintéticas com a mesma ação



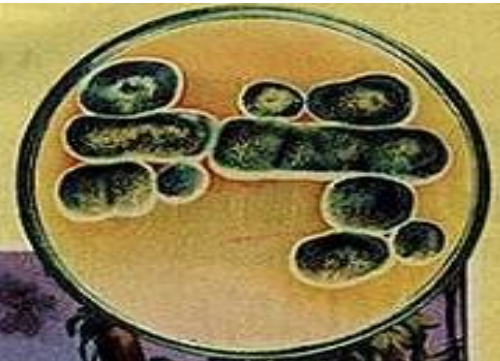
Introdução

- Início do século XX relatos do uso de arsênico para tratar sífilis
- **1936:** Uso clínico das sulfonamidas
- **1940:** Valor terapêutico da penicilina e da estreptomicina
 - Era moderna da terapia antibiótica
- **1950:** “*Anos dourados*” da quimioterapia antimicrobiana



Introdução

Thanks to PENICILLIN
...He Will Come Home!



Resistência bacteriana

1944

S.aureus resistente à Penicilina

1961

SARO - *S. aureus* resistente à Oxacilina

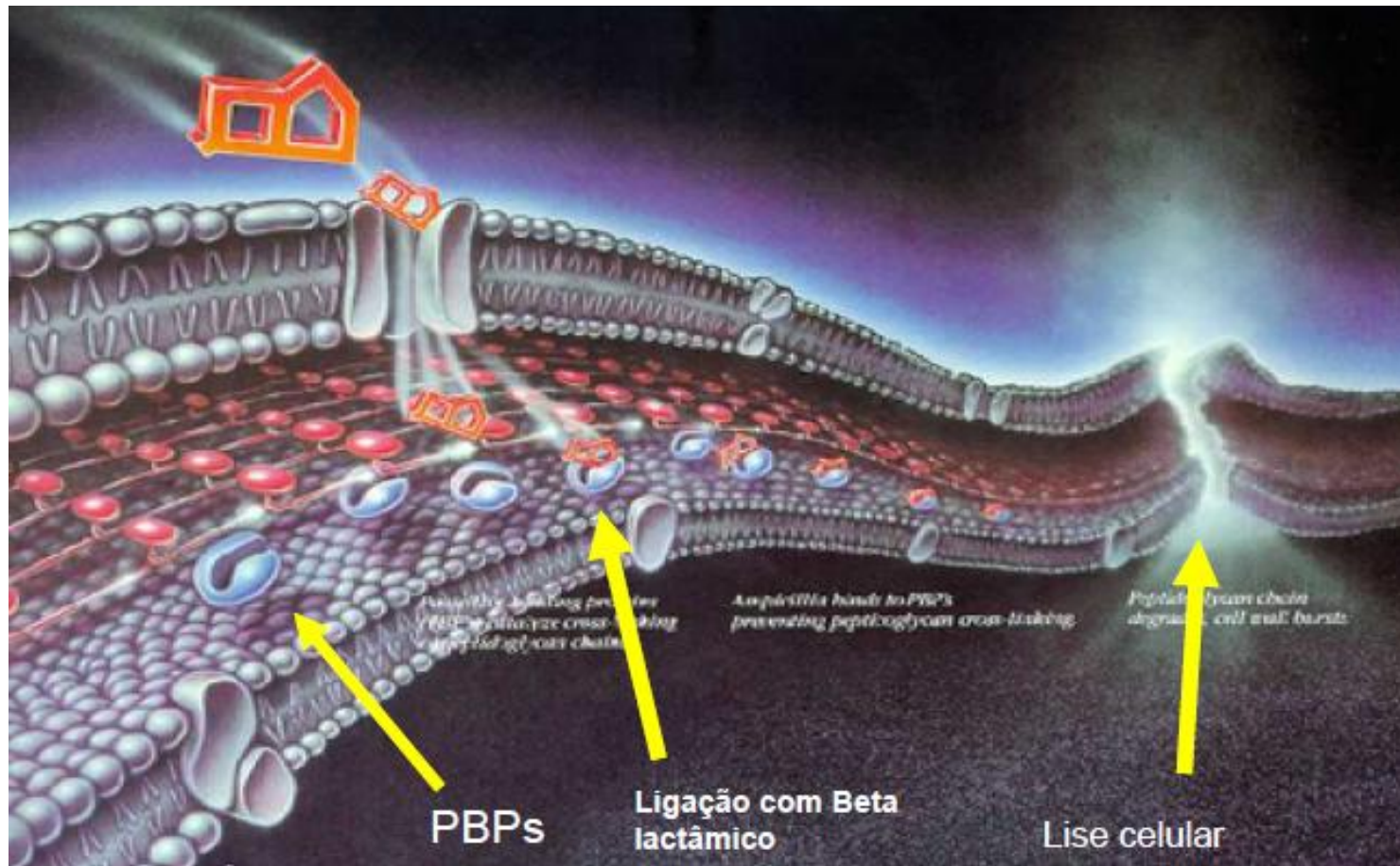
1997

GISA - *S.aureus* intermediário aos
Glicopeptídeos - Vancomicina

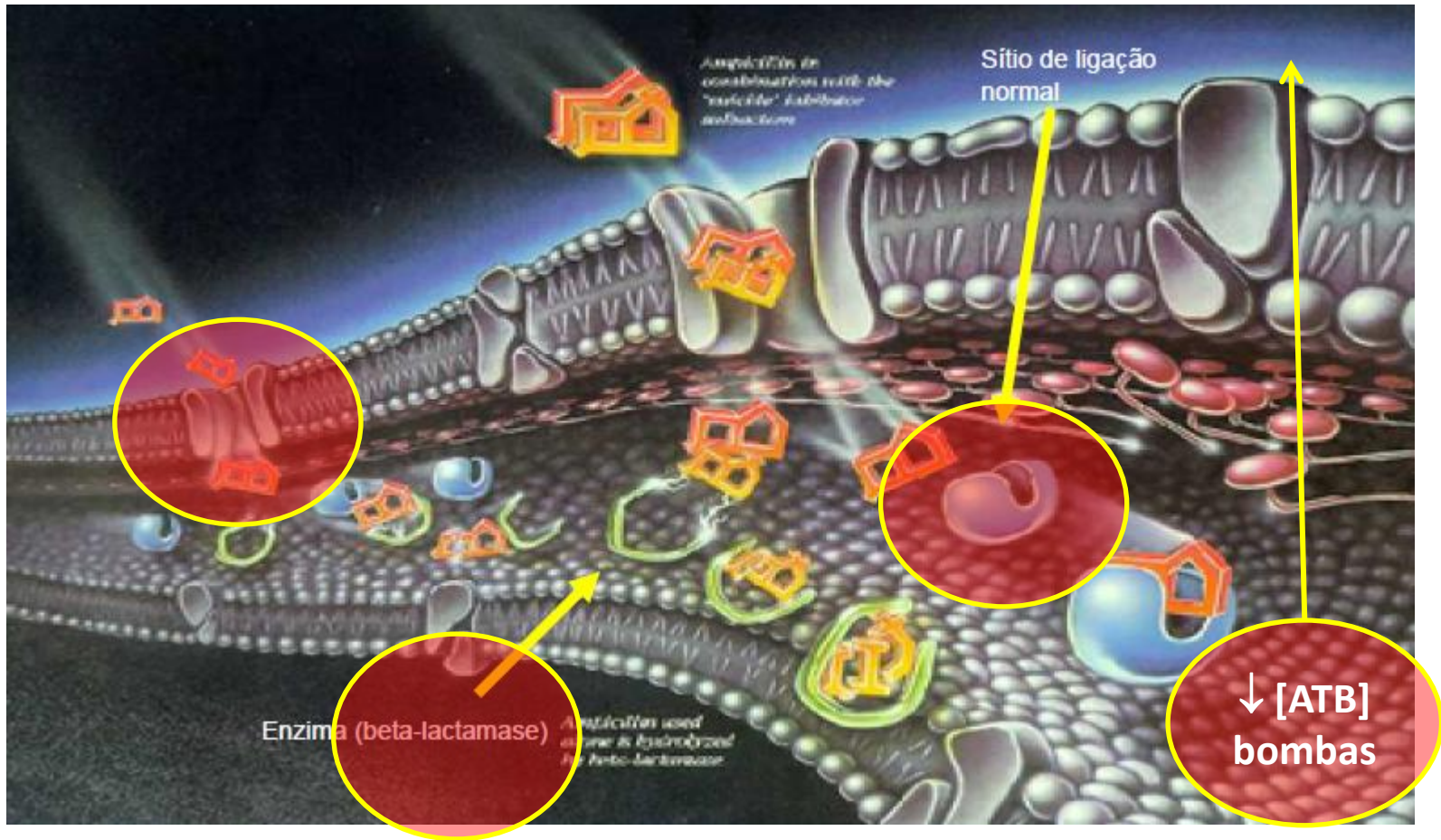
2002

GRSA - *S.aureus* resistente aos
Glicopeptídeos - Vancomicina

Beta-lactâmicos – Mecanismo de Ação



Beta-lactâmicos – Mecanismo de Resistência



Mecanismos de Resistência

- **RESUMO:**

1. Acesso limitado da droga ao sítio de ligação (alteração nas porinas)
2. Bombeamento do ATB para fora do espaço periplasmático
3. Modificações nos alvos de ligação do ATB (diminuindo a afinidade ao ATB)
4. + comum - Produção de enzimas que destroem o ATB (i.e. beta-lactamases, que hidrolisam o anel beta-lactâmico)

Ação do Antibiótico

- Princípios de antibioticoterapia
 - Antibióticos x Microrganismos (parasita)

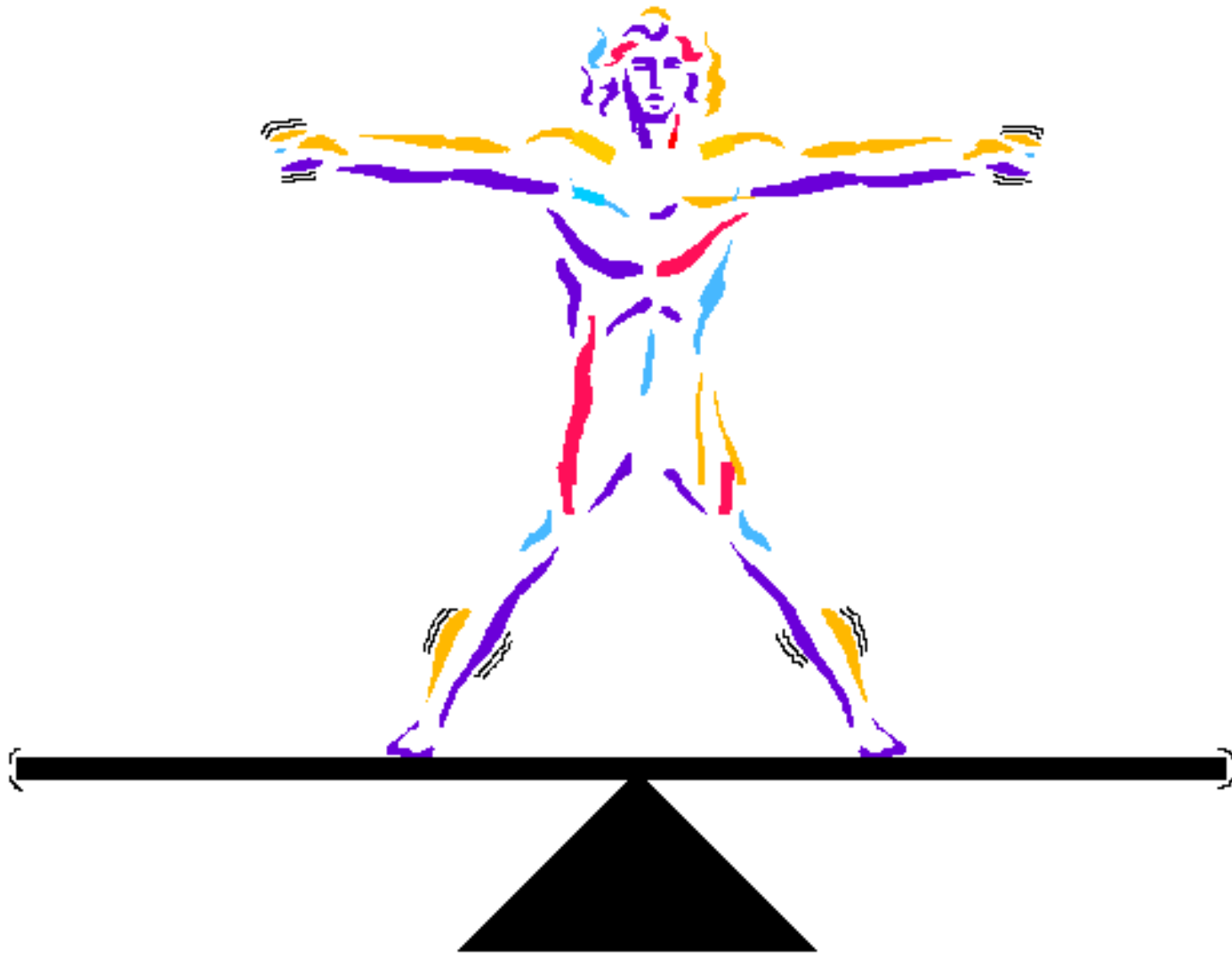
- Parasita x Hospedeiro



ATB

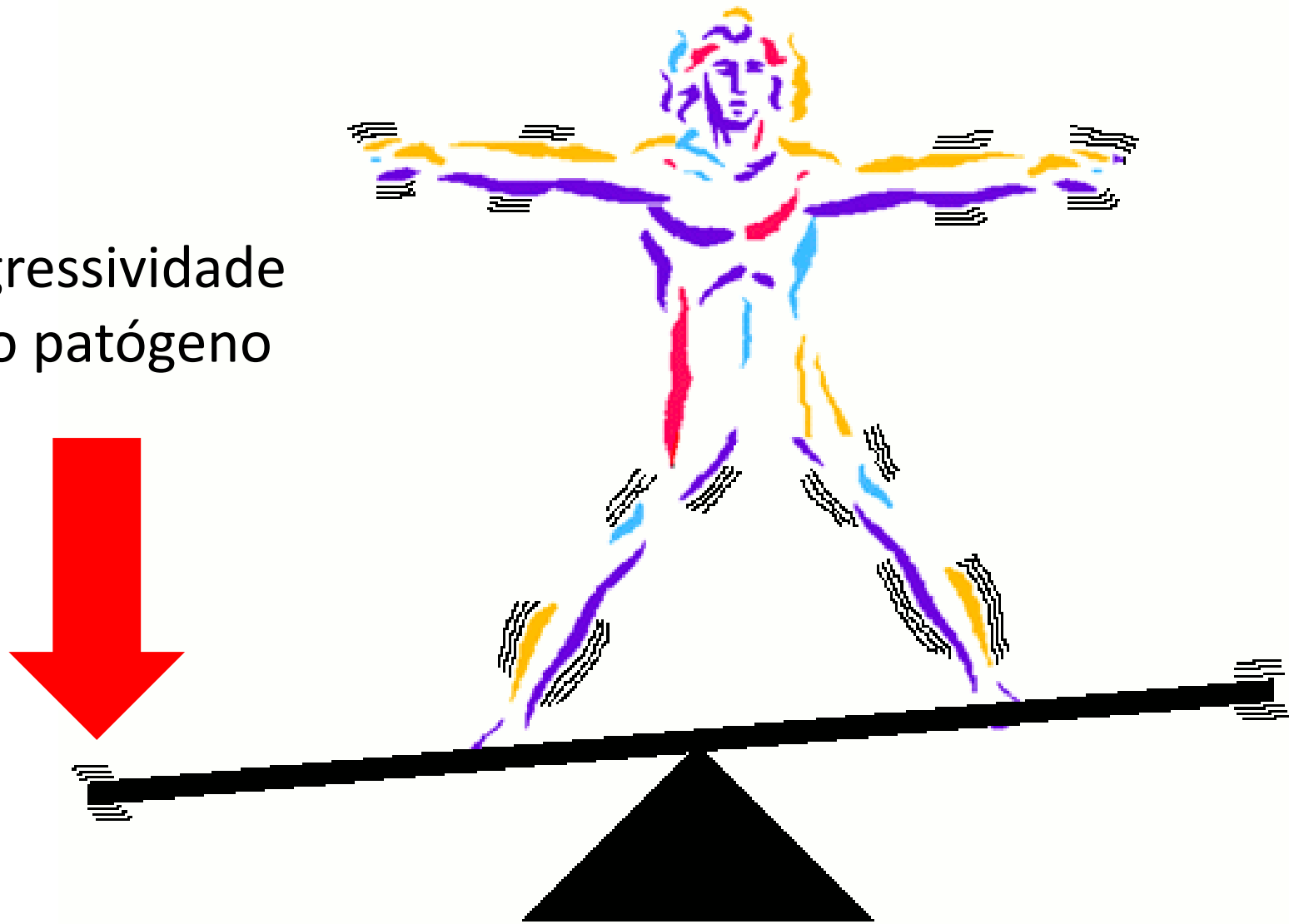


Homeostase

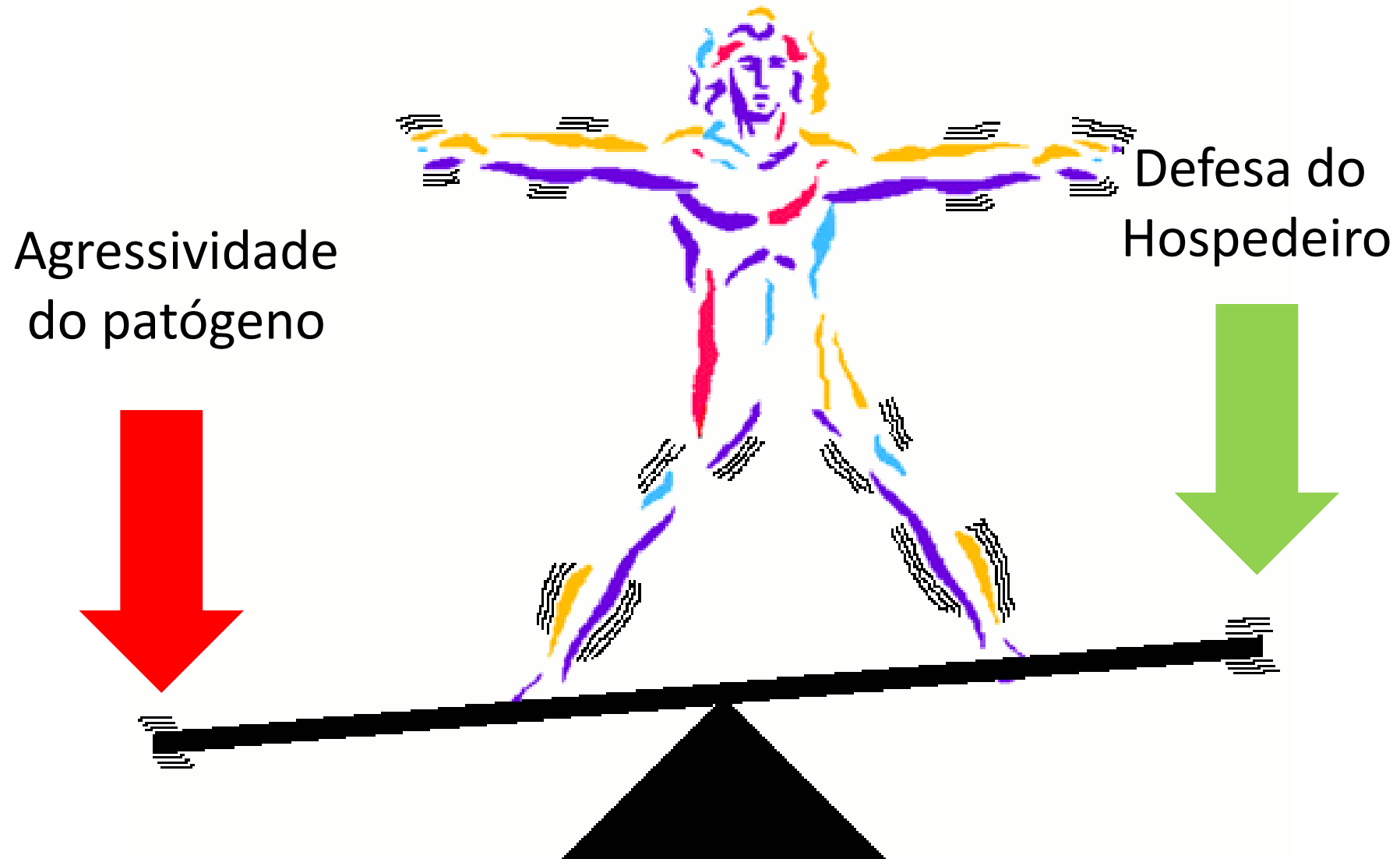


Fisiopatogenia

Agressividade
do patógeno



Fisiopatogenia



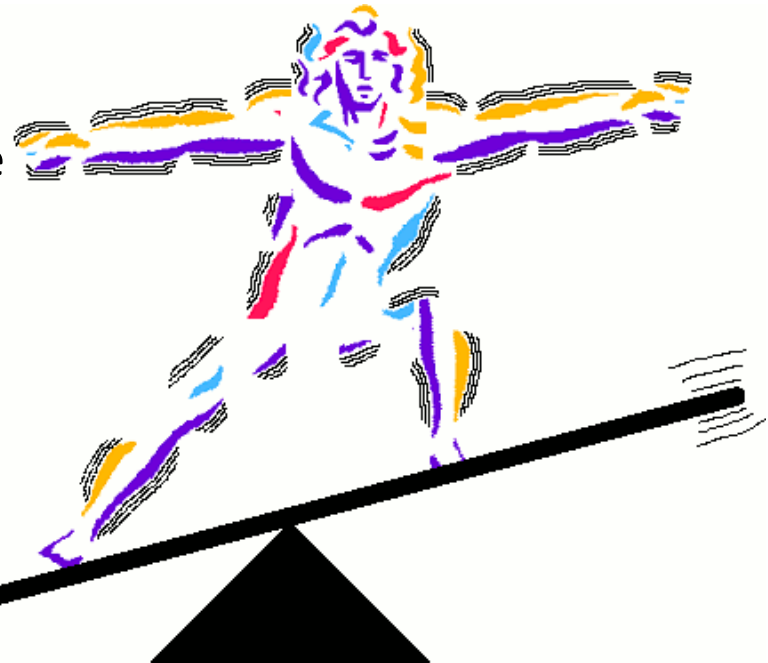
Infecção → Doença



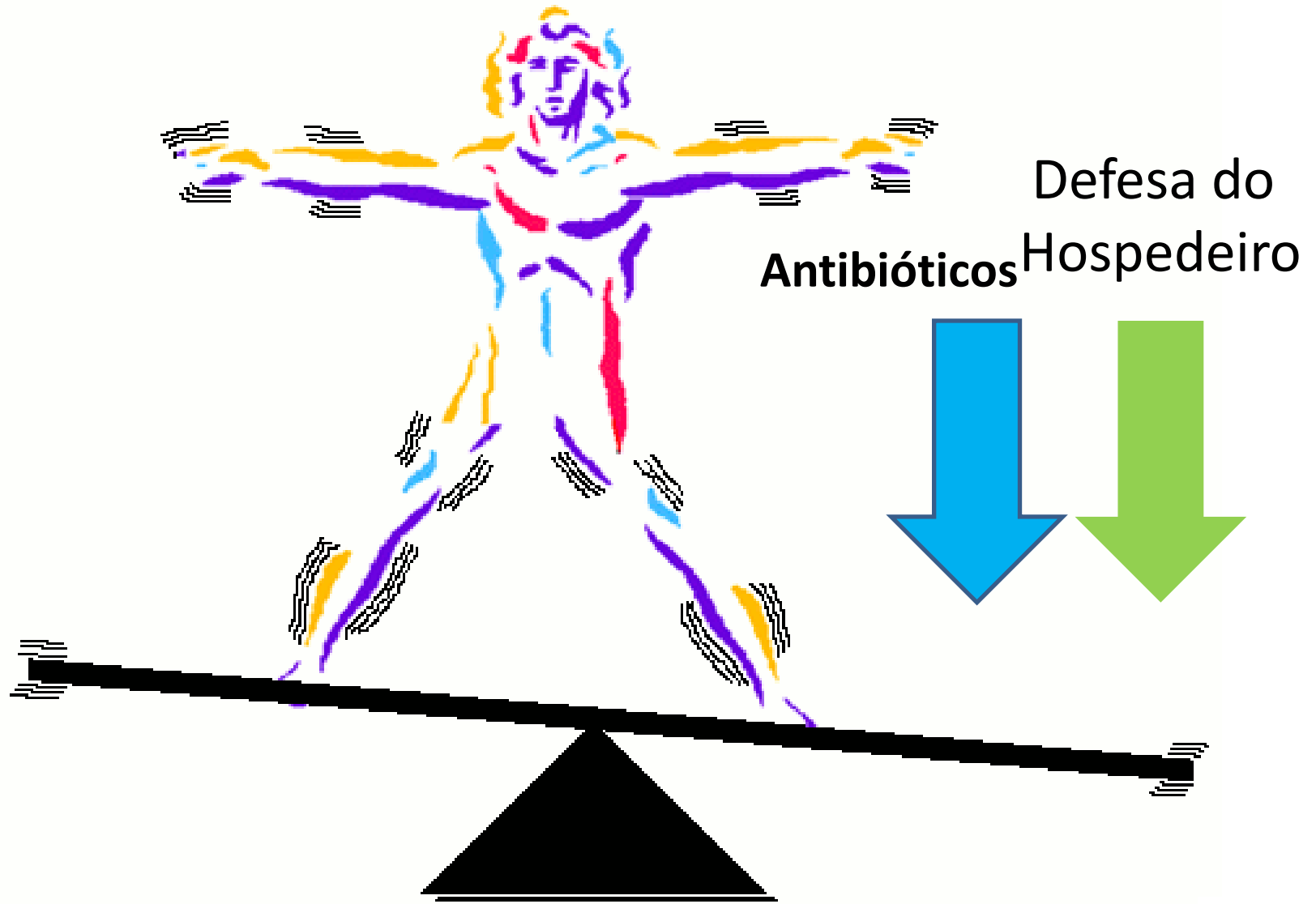
Defesa do
Hospedeiro



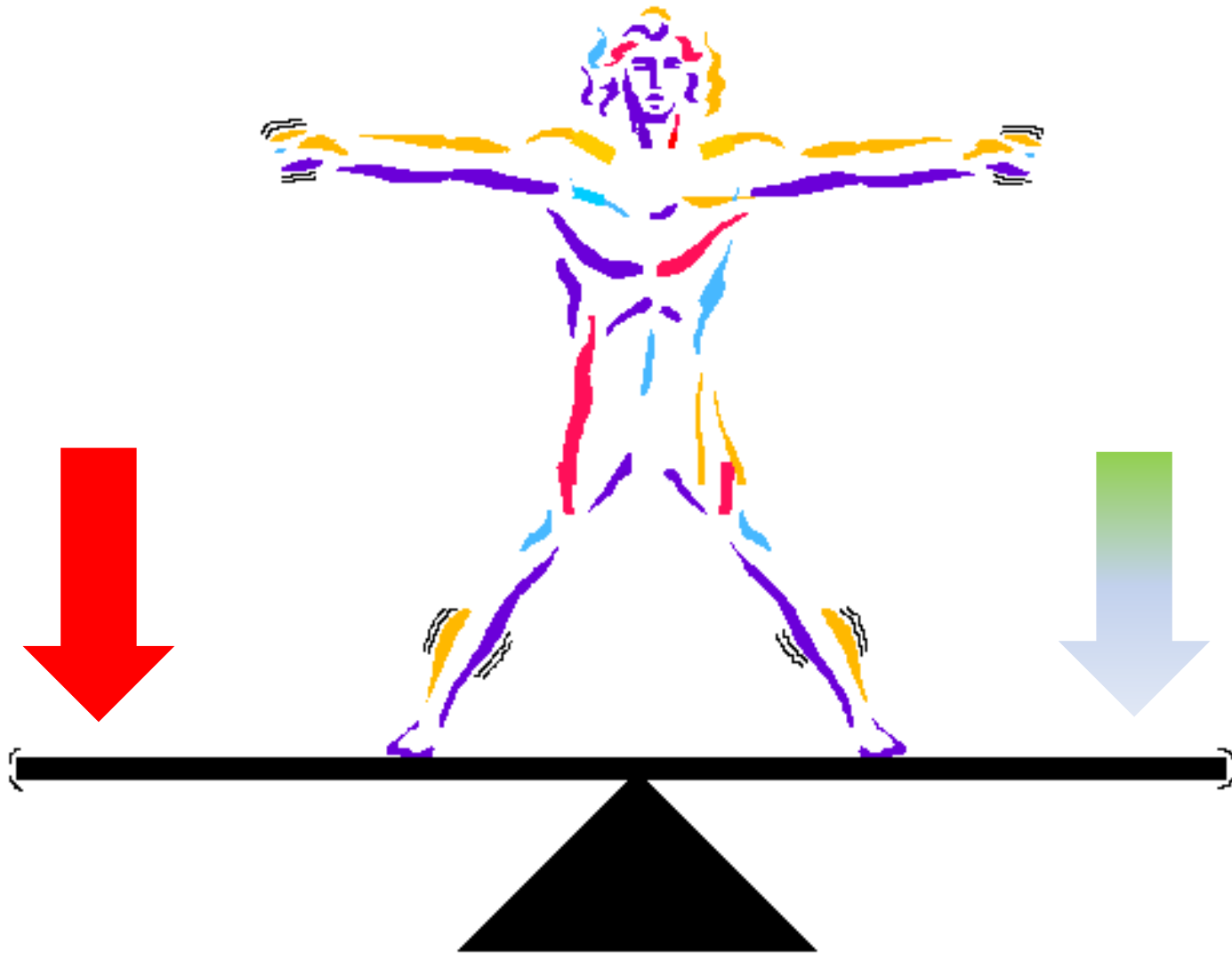
Agressividade
do patógeno



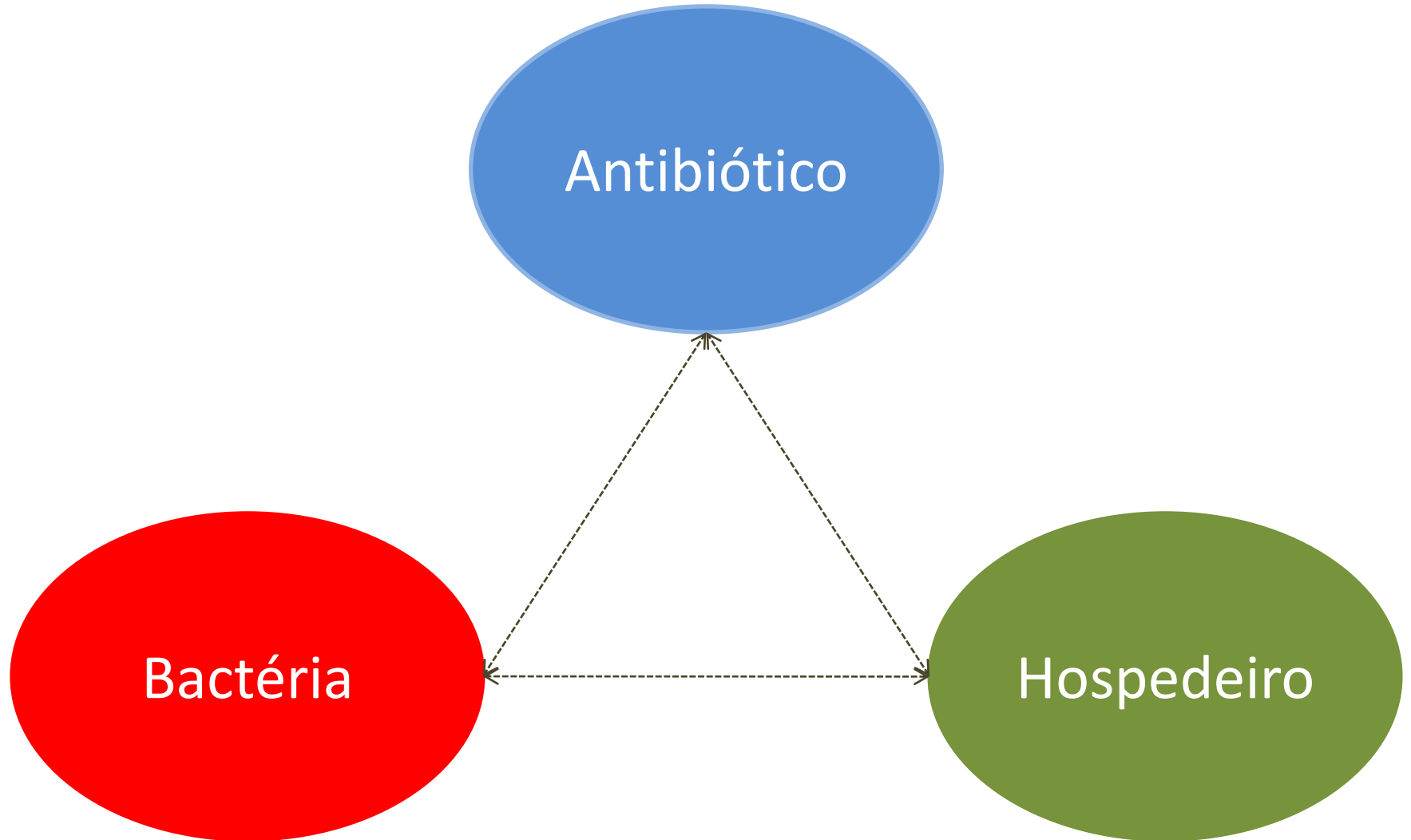
Relação Parasita Hospedeiro



HOMEOSTASE



Princípios de Antibioticoterapia



COMBAT DRUG RESISTANCE

**No action today,
no cure tomorrow**

7 APRIL 2011 WORLD HEALTH DAY

World Health
Organization

Uso racional de Antimicrobianos



**UNFORTUNATELY,
NO AMOUNT
OF ANTIBIOTICS
WILL GET RID
OF YOUR COLD.**

The best way to treat most colds, coughs or sore throats is plenty of fluids and rest. For more advice talk to your pharmacist or doctor.
© 2008, copyright 2008, 2009, 2010, 2011 by ABC (USA) INC.

Princípios de Antibioticoterapia

- Os médicos prescrevem ATB de forma adequada?
 - Existe uma alta frequência de prescrições inapropriadas em relação a:
 - Indicação
 - Dose
 - Via de administração
 - Tempo de uso, etc..



Princípios de Antibioticoterapia

- Por que isso acontece?
 - Medo ou ansiedade do médico
 - Diagnóstico clínico incorreto
 - Indisponibilidade de exames microbiológicos
 - Interpretação incorreta de exames microbiológicos
 - Desconhecimento dos riscos associados



Princípios de Antibioticoterapia

- Consequência da má utilização dos ATB:
 - Aumento de eventos adversos
 - Aumento dos custos da assistência médica
 - Elevação do risco de superinfecção
 - Aumento da resistência microbiana

Princípios de Antibioticoterapia

- Eventos Adversos relacionados ao uso de ATB
 - Nefrotoxicidade:
 - Vancomicina, polimixina B, aminoglicosídeos, anfotericina B
 - Hepatotoxicidade
 - Rifamicinas, azólicos, macrolídeos
 - Cardiotoxicidade
 - Fluoroquinolonas e antimoniais
 - Hipersensibilidade
 - β -lactâmicos e sulfamídicos



Princípios de Antibioticoterapia

- Custo ATBs

– 1g de ouro (BM&F)	R\$ 63,90	(x)
– 1g de ertapenem (MSD)	R\$ 342,34	(5x)
– 1g de voriconazol (Pfizer)	R\$ 5.196,55	(81x)
– 1g de anf. B lipossomal(U.M)	R\$ 24.849,80	(389x)
– 1g de caspofungina (MSD)	R\$ 50.855,20	(796x)

Princípios de Antibioticoterapia

- Risco de superinfecção:
 - Não existe vazio ecológico!
 - Facilitação da colonização e infecção por germes mais virulentos.
 - Ex: infecções fúngicas (*Candida sp*), colite pseudomembranosa (*Clostridium difficile*)

Princípios de Antibioticoterapia

- Resistência Bacteriana
 - Pressão seletiva
 - Elimina população sensível
 - Prolifera germes intrinsecamente R
 - Desenvolver R é inevitável
 - Mas pode ser retardado



Princípios de Antibioticoterapia

- Situação ideal:
 1. Diagnóstico do Estado Infeccioso
 2. Diagnóstico Etiológico
 3. Conhecer a sensibilidade do germe
 - Utilizar o ATB dirigido ao agente e menor espectro



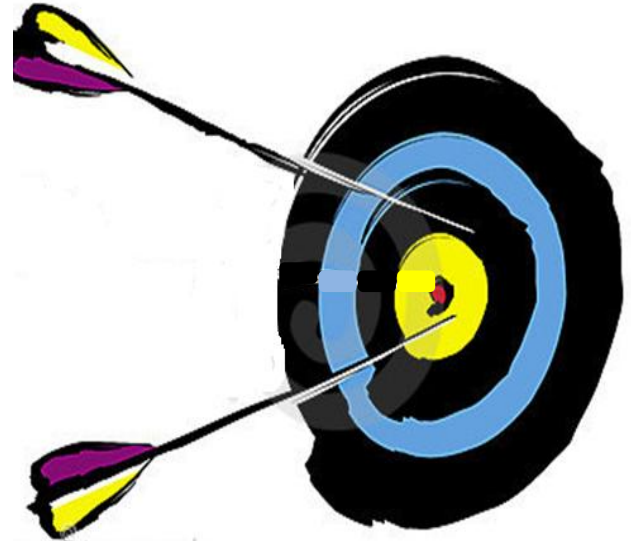
Princípios da Antibioticoterapia

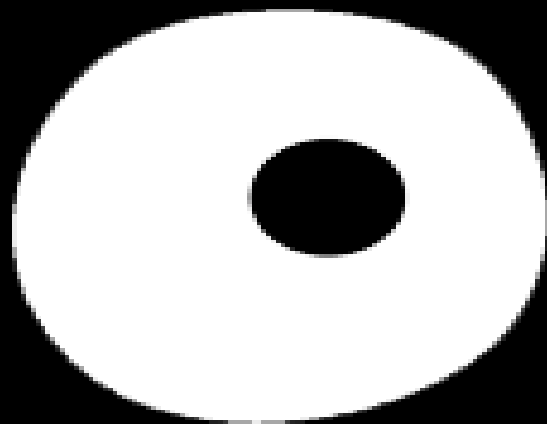
- O paciente tem mesmo infecção?
 - História e Anamnese
 - **Qual o foco da infecção?**
 - Ex. complementares
 - Guia coleta de material
 - Ex. direto e cultura
 - Dx **Anatômico/Sindrômico**
 - Guia tratamento empírico



Princípios da Antibioticoterapia

- Diagnósticos:
 - Diagnóstico Presuntivo
 - Diagnóstico de certeza
 - **ETIOLÓGICO**





Princípios de Antibioticoterapia



Princípios Antibioticoterapia

- Diagnóstico presuntivo deve ser guiado pela:
 - Clínica
 - Pelo exame físico
 - Pelos exames complementares



Diagnóstico presuntivo → Etiológico

- Exames gerais (bioquímica e citologia e hemato)
 - Hemograma
 - Citologia de fluidos
 - Proteína, pH, LDH
 - Glicose
- Exames de Imagem
 - Rx, US, CT e RNM

Diagnóstico presuntivo → Etiológico

- Diagnóstico Etiológico
 - Microbiologia
 - Exame direto e Cultura
 - Teste de sensibilidade
 - Pesquisa de Ag (sorológicos)
 - Pesquisa do DNA/RNA
 - Histopatológico, etc..

Celulite

- Infecções cutâneas
 - Celulite

Staphylococcus aureus

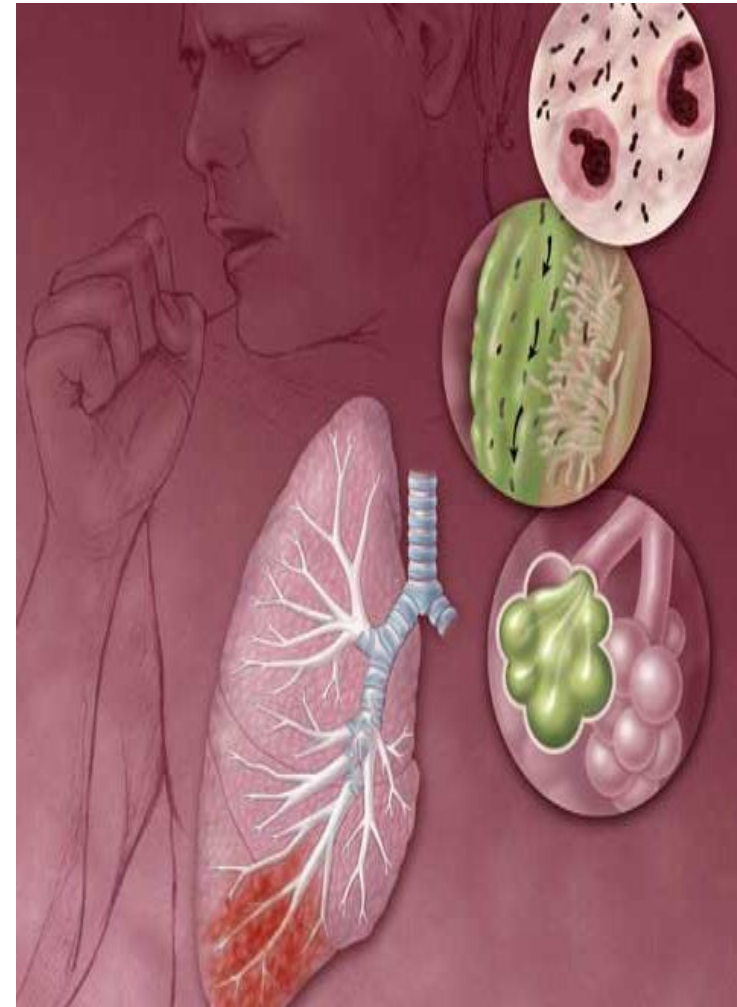
Streptococcus pyogenes

(erisipela)



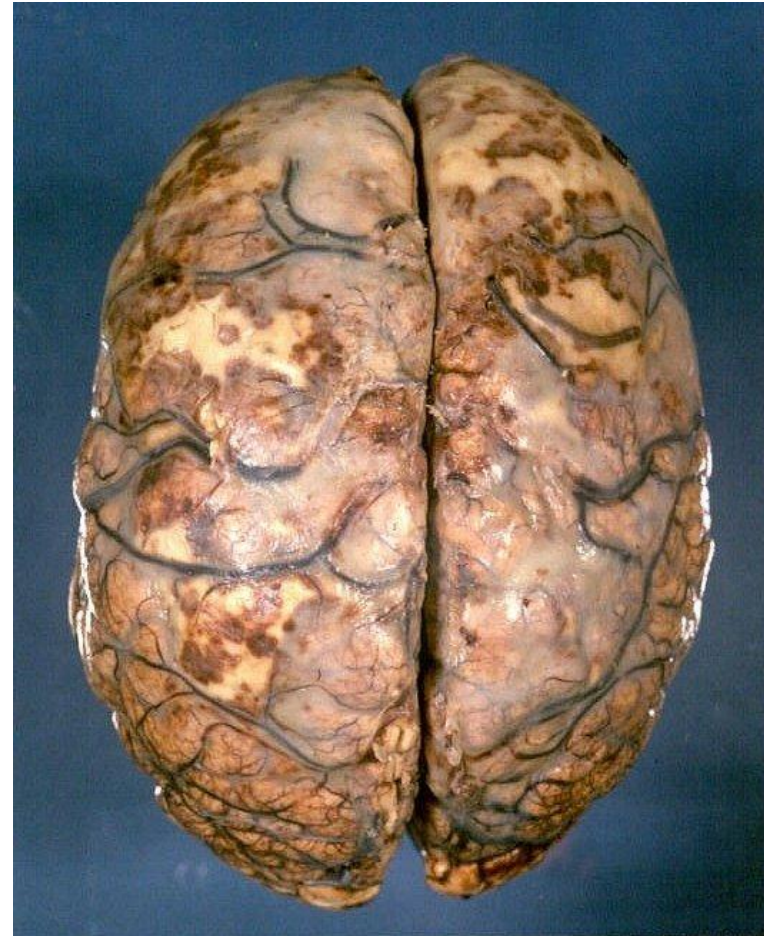
Pneumonia Comunidade

- Patógenos mais comuns:
 - Ambulatorial (quadros leves)
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*
 - ***Vírus respiratórios***
 - *Haemophilus influenzae*



Meningite Bacteriana Aguda

- Principais agentes
 - *S. Pneumoniae*
 - *N. meningitidis*
 - *H. influenzae b*
 - *L. monocytogenes*
 - *S. aureus*
 - *S. agalactiae*



Dúvidas até aqui?



Princípios de Antibioticoterapia

- **Fatores relacionados ao Hospedeiro:**
 - Resposta imune
 - Inata
 - Adquirida



Princípios de Antibioticoterapia

- **Fatores do Hospedeiro**

- História de reação adversa a ATB

- Idade

- **Acidez gástrica** (acloridria < 3 anos e > 60 anos)

- Acidez ↓ absorção de penicilina G

- **Função renal e hepática**

- **Ligação com BRB** (neonatos → kernicterus)

- **Hepatotoxicidade** (↑ com idade → isoniasida)

Princípios de Antibioticoterapia

- **Fatores do Hospedeiro**

- Gravidez e amamentação

- ATBs atravessam a placenta (expõem o feto)

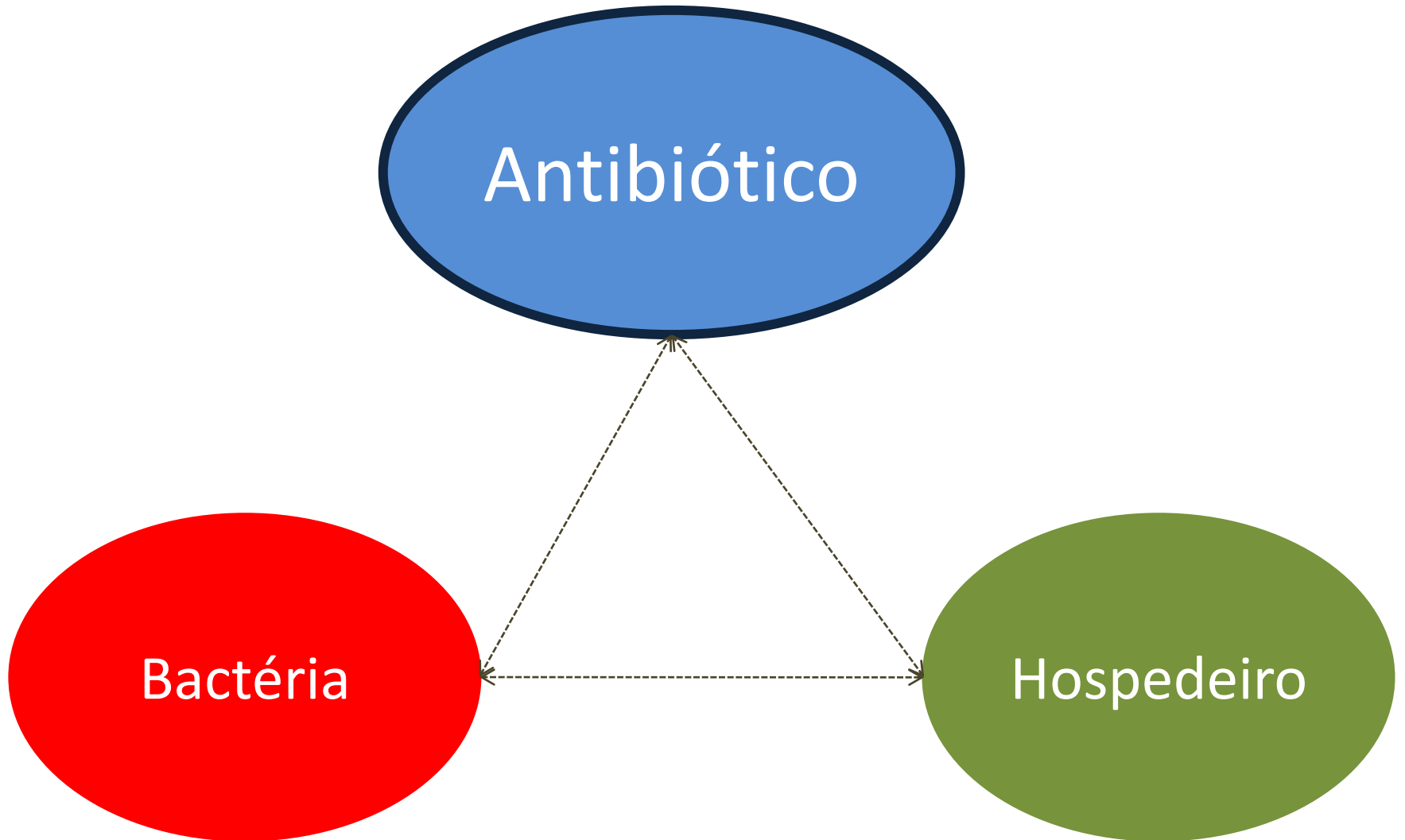
- Classificação:

- » **Categoria A:** sem risco documentado
 - » **Categoria B:** estudos animais (com risco) porém sem evidência de risco em humanos
 - » **Categoria C:** Toxicidade animal, estudos em humano inadequados. Benéfico pode justificar o risco
 - » **Categoria D:** Evidência de risco em humano. Pesquisar R/B criteriosamente
 - tetraciclina
 - » **Categoria X:** anormalidades fetais em humanos, Risco > benefício
 - Quinino, Ribavirina e miltefosina

Princípios de Antibioticoterapia

- Fatores do Hospedeiro
 - Sítio da infecção
 - **Penetração da droga no tecido** → concentração
 - Liposolúveis: maior penetração intracelular e LCR,
 - » Cloranfenicol, rifampicina, Trimetropim, INH,
 - Compostos ionizáveis:
 - » Menor penetração SNC, bile, etc.
 - Abscessos
 - » ↓ Concentração e pH ácido
 - Corpo estranho

Princípios de Antibioticoterapia



Princípios da Antibioticoterapia

- Aspectos importantes sobre uso de ATB:
 - Mecanismo de ação
 - Espectro de atuação
 - Farmacocinética
 - Posologia
 - Principais indicações Clínicas

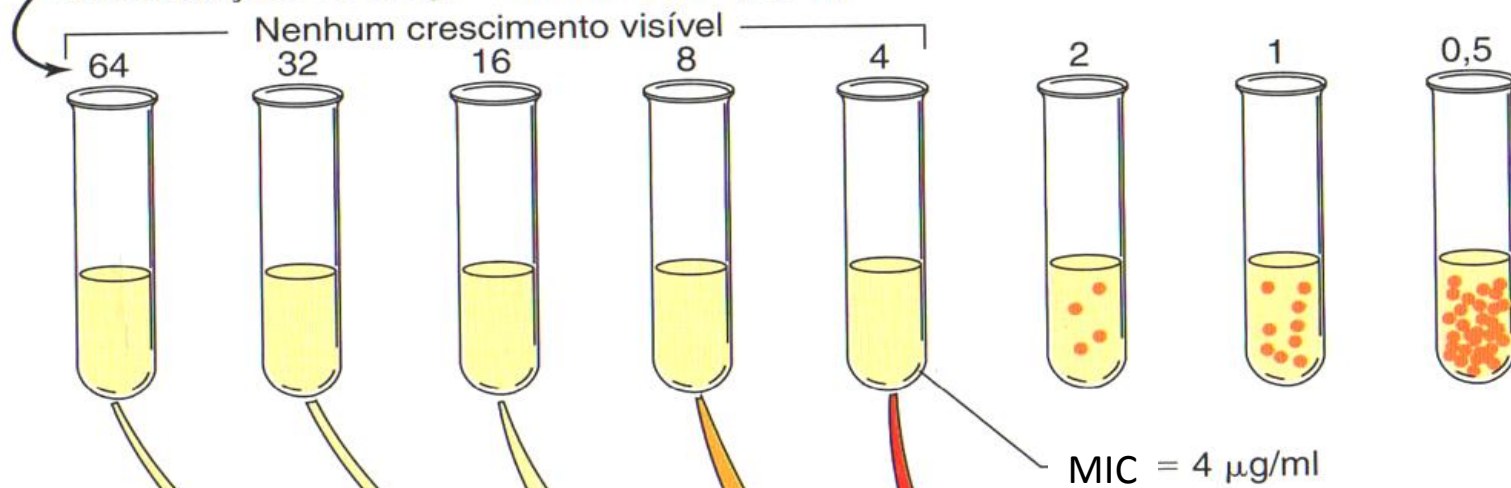
Concentração Inibitória Mínima

- Concentração Inibitória Mínima (MIC)
 - Menor concentração de ATB que previne o crescimento visível da bactéria após 18 a 24 hs de incubação
- Concentração Bactericida Mínima (MBC)
 - Menor concentração de ATB capaz de matar 99,9% do inóculo

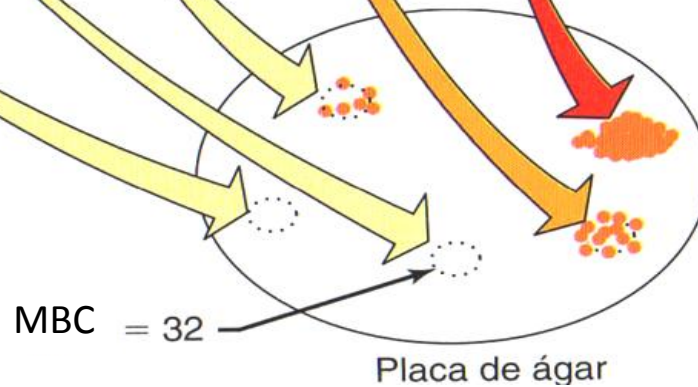
Concentração Inibitória Mínima

A. Teste de diluição

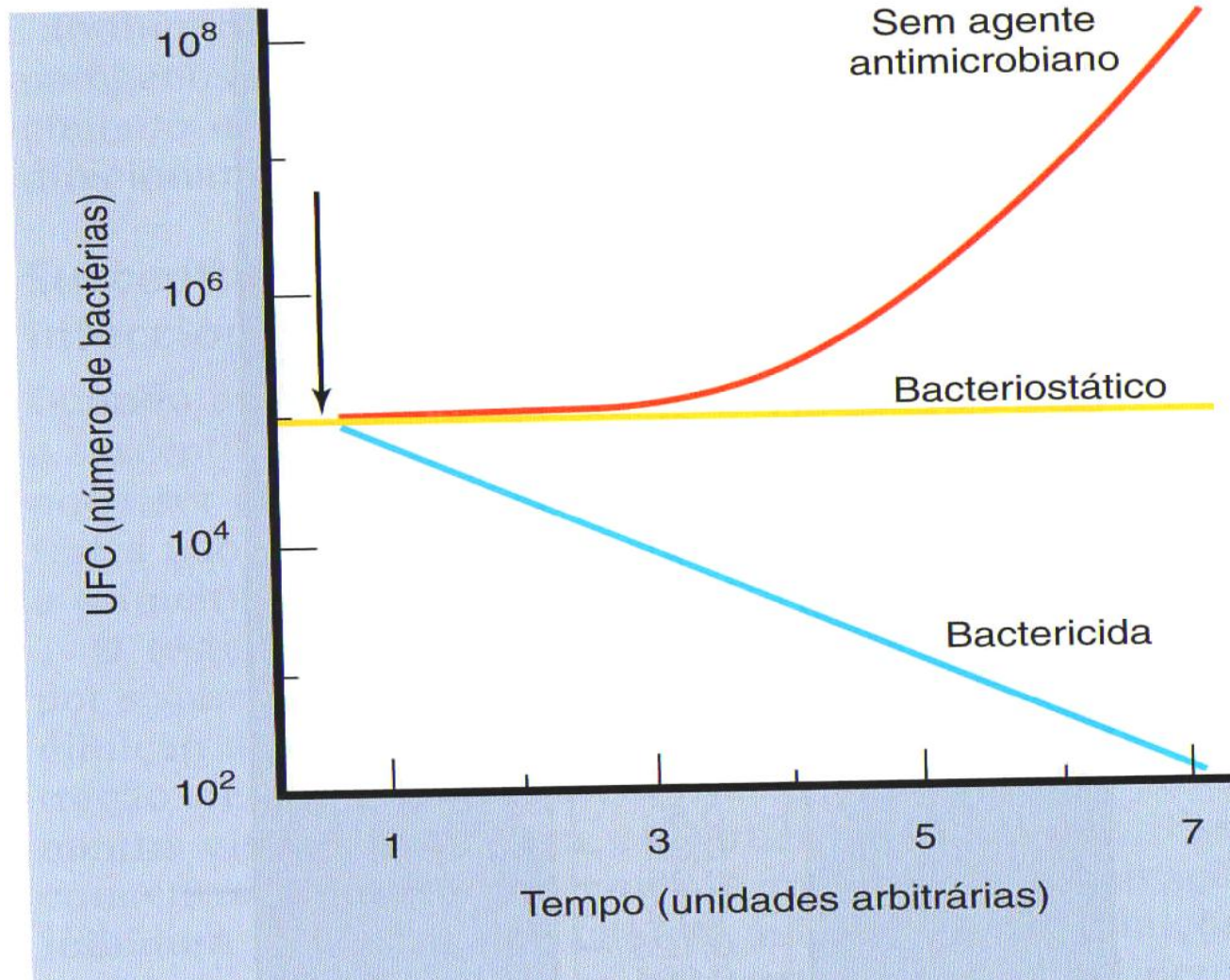
Concentrações de droga antimicrobiana ($\mu\text{g/ml}$)



B. Teste de ágar



Princípios da Antibioticoterapia



Princípios da Antibioticoterapia

- **Via de administração**

- **Via oral**

- Comodidade, economia, e facilidade de uso
- Reservada para tratamento de casos leves a moderados

- **Via endovenosa**

- Via de escolha para infecções graves
 - Nível terapêutico imediato
 - Comodidade para administrar doses elevadas
 - Biodisponibilidade é integral (sem perda na absorção ou inativação gástrica)

- **Via Intramuscular**

- **Tópica**

Princípios da Antibioticoterapia

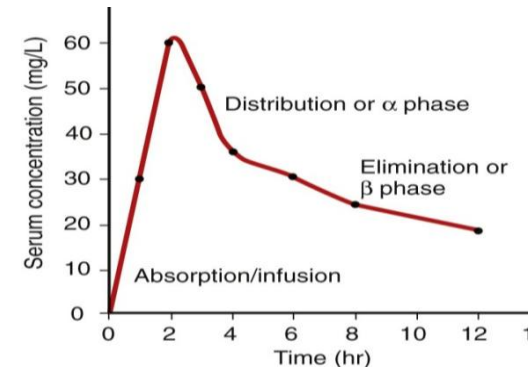
O que o CORPO faz com a DROGA

Farmacocinética

- Absorção
- Distribuição
- Eliminação

Posologia
(dose e frequência)

Concentração *versus*
tempo no soro



Concentração *versus*
tempo nos tecidos e
outros fluidos

Efeito tóxico

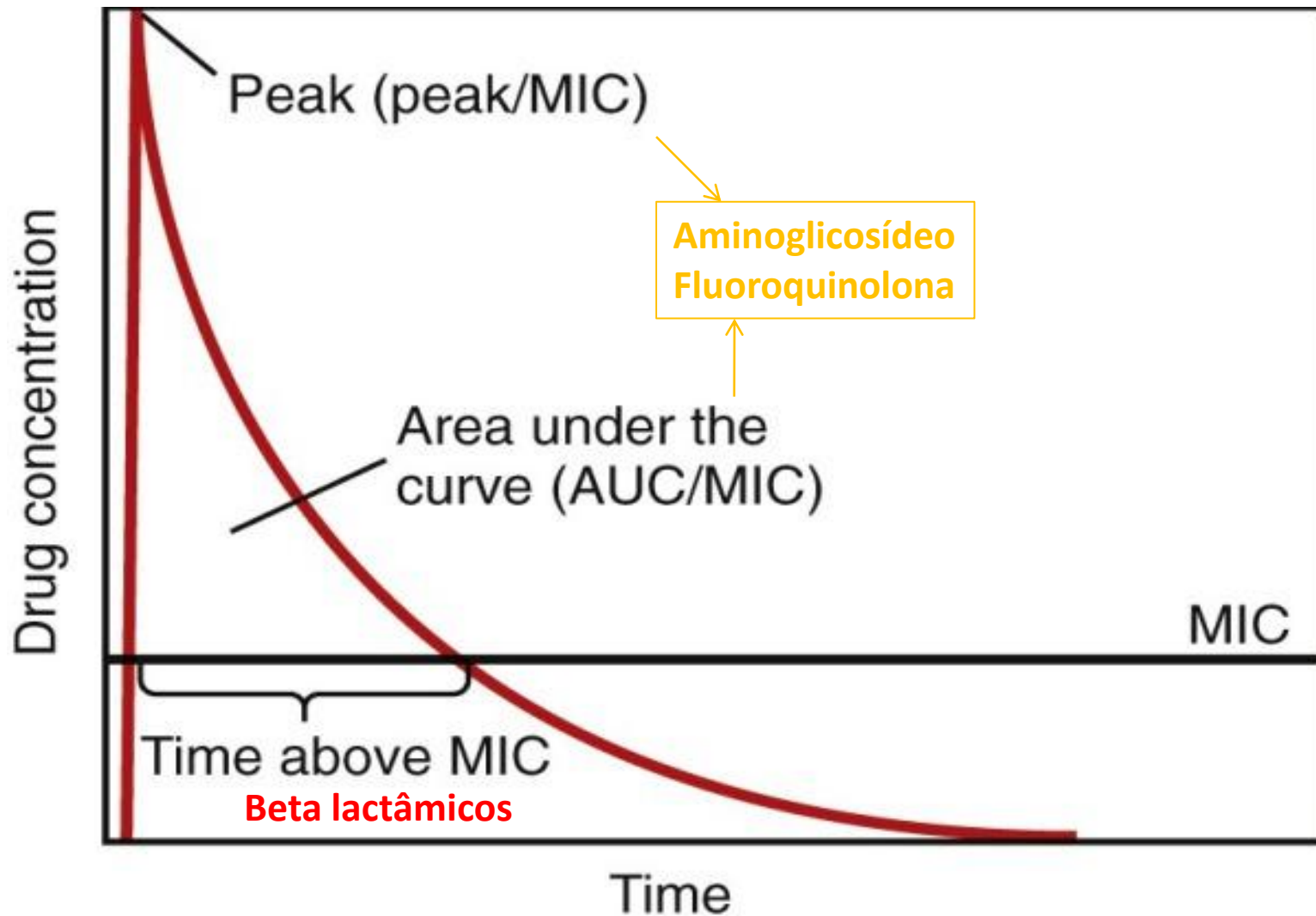
Concentração *versus*
tempo no sítio
de infecção

Efeito contra Bactéria
versus tempo

O que a DROGA faz com a CORPO

Farmacodinâmica

Princípios da Antibioticoterapia



Princípios de Antibioticoterapia

- Quando falha o tratamento com ATB (paciente não melhora ou persiste com febre), o que pode ter acontecido?
 - Falha diagnóstica
 - Complicações (flebite, coleção de pus, etc...)
 - Esquemas terapêuticos incorretos
 - Resistência bacteriana
 - Especialmente em ambiente hospitalar
- O que fazer:
 - Reavaliar paciente
 - Procurar flebites, abscessos, etc..

Princípios de Antibioticoterapia

- Falha Terapêutica
 - Outras causas:
 - Infecções fulminantes (SIRS)
 - Início tardio do tratamento
 - Corpo estranho
 - Aparecimento de infecção concomitante

Antimicrobianos

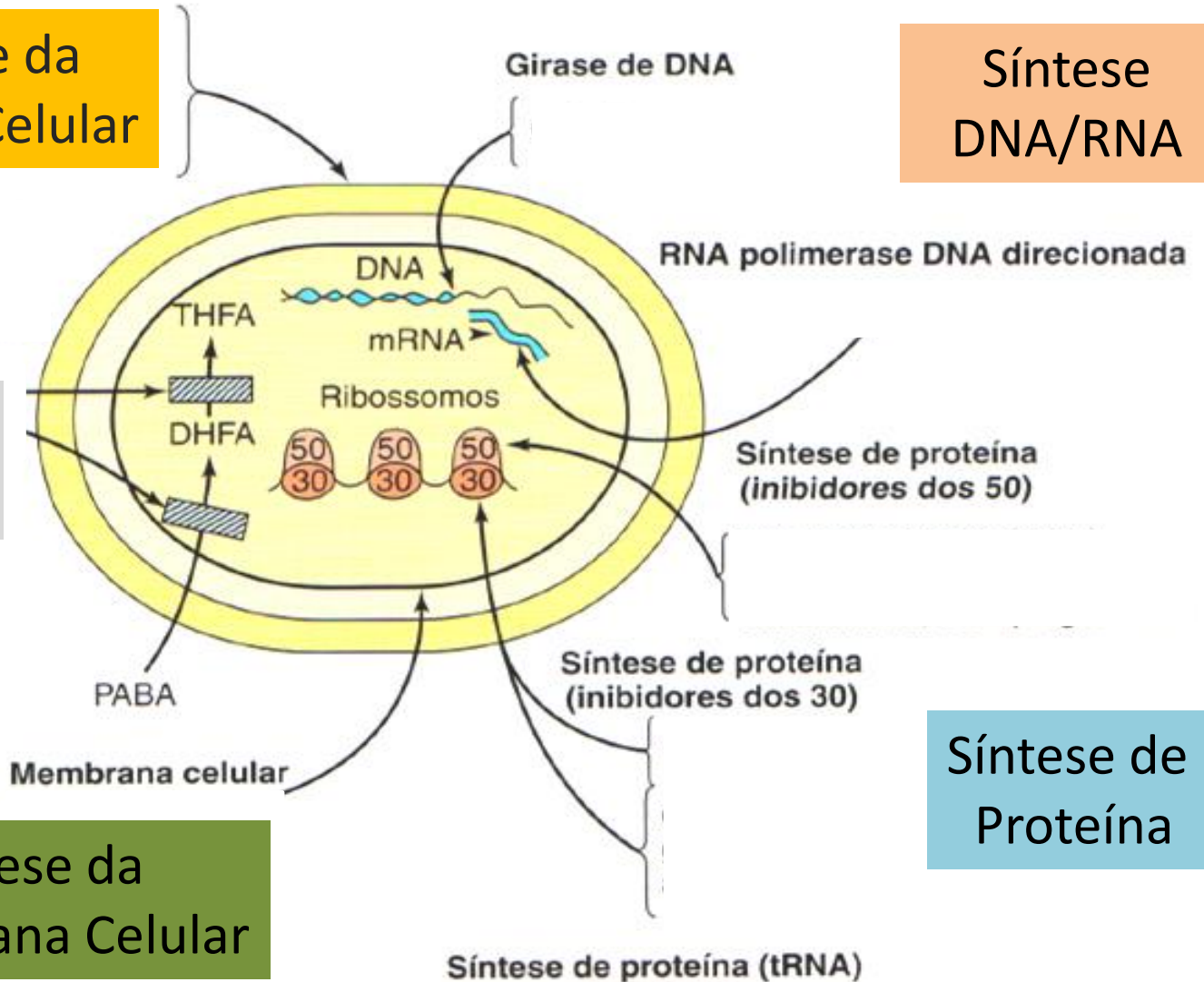
Síntese da Parede Celular

Síntese DNA/RNA

Metabolismo Ac. Fólico

Síntese da Membrana Celular

Síntese de Proteína

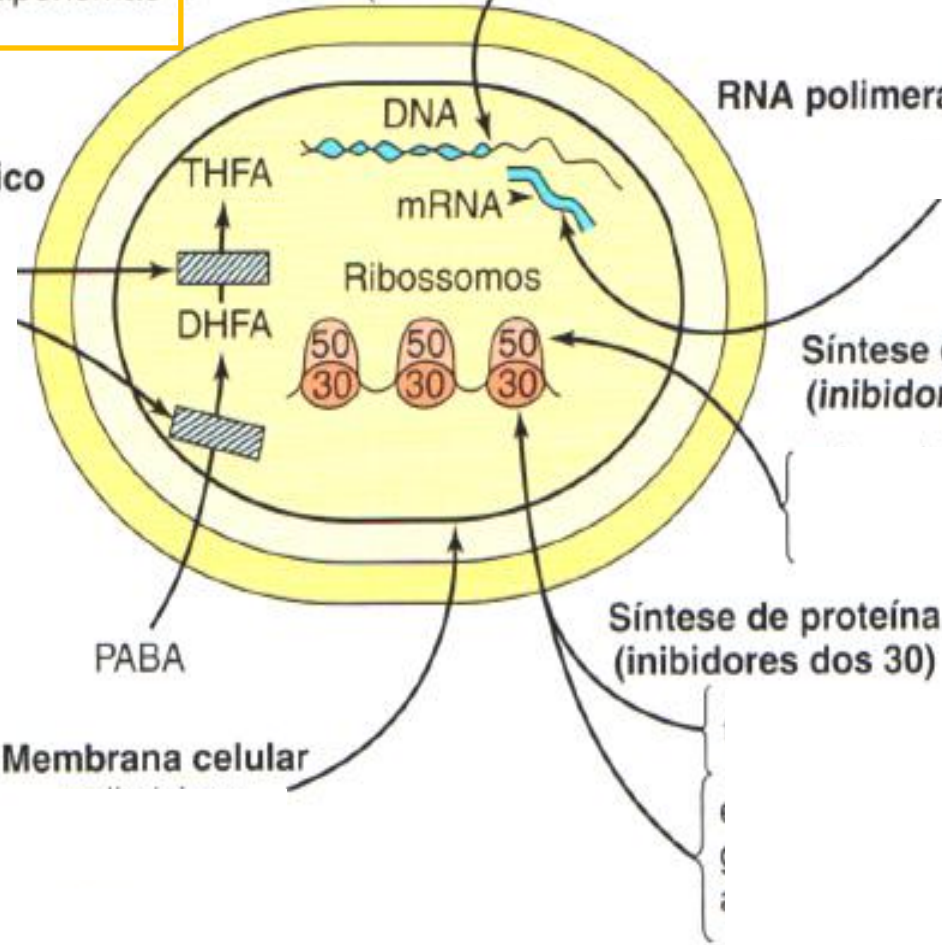


Síntese da Parede Celular

- vancomicina
- bacitracina
- penicilina
- cefalosporina
- monobactanos
- carbapenemas

Síntese DNA/RNA

Metabolismo do ácido fólico



Metabolismo Ac. Fólico

Síntese da Membrana Celular

Síntese de Proteína

Dúvidas



Obrigado

Cálculo do Clearance Creatinina

$$\text{Cl creat} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{Peso (Kg)}}{72 \times \text{creatinina}}$$

- Se for mulher, multiplica o resultado por 0,85

Distribuição dos Temas ATB

Cap	Temas	n pag	Resp.
1.2.	Penicilinas	11	G1
1.3, 1.4	Aminopenicilinas, Semi-sintéticas	7	G2
1.5	Cefalosporinas	10	G3
2	Quinolonas	9	G4
3, 4	Macrolídeos, Glicopeptídeos	12	G5
5	Aminoglicosídeos	9	G6
6, 7, 8	Clindamicina, tetraciclinas e metronidazol	9	G7
9, 1.6	Sulfas, Carbapenêmicos	10	G8