

# Princípios da Antibioticoterapia



**DISCIPLINA: Moléstias Infeciosas e Tropicais - RCG0434**

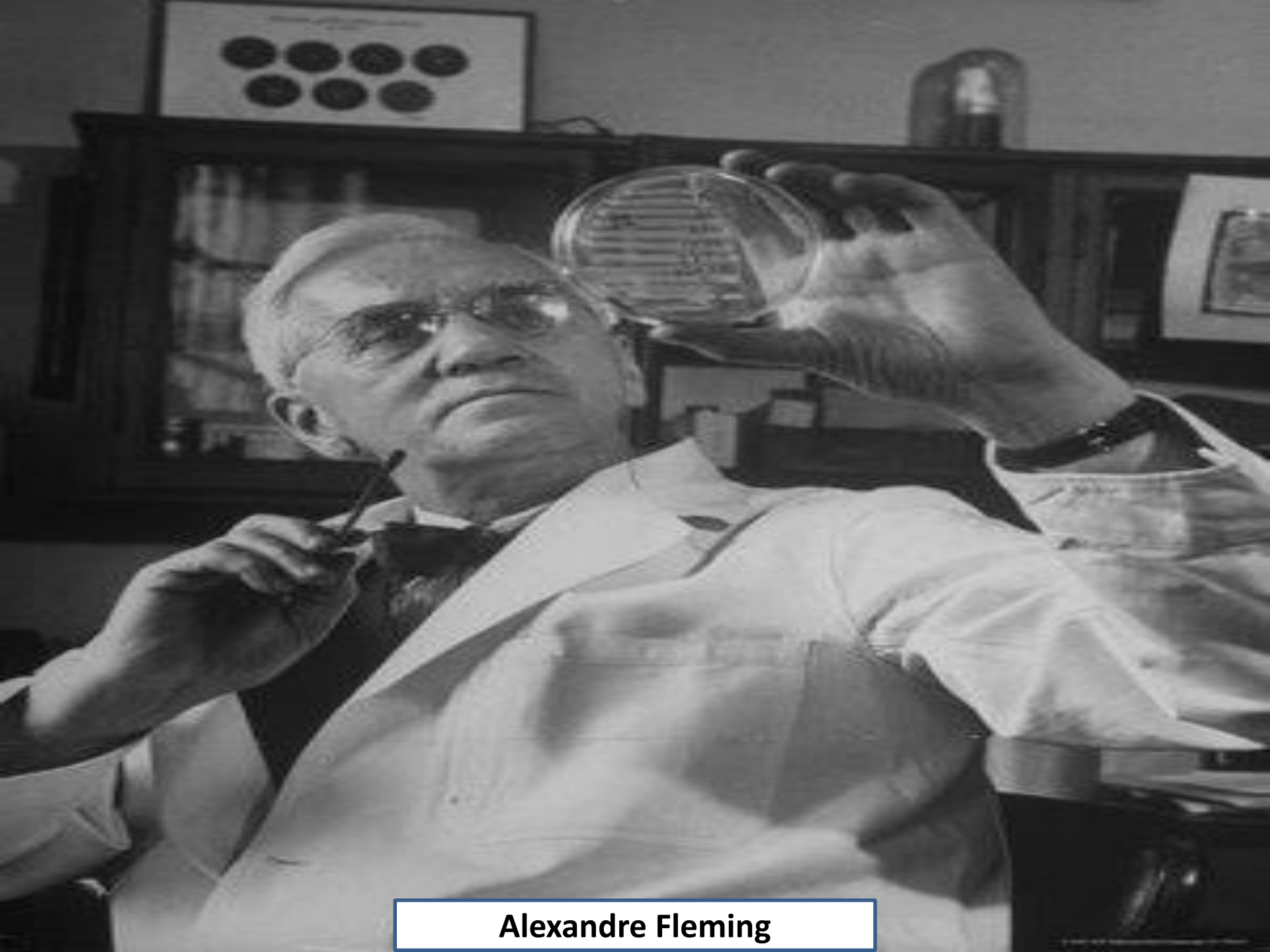
Gilberto Gambero Gaspar

Médico Infectologista HCRP-FMRP-USP

Médico Coordenador da CCIH HCRP-USP

# Um breve histórico da antibioticoterapia

- Início do século XX relatos do uso de arsênico para tratar sífilis;
- 1929: Descoberta da Penicilina;
- 1936: Uso clínico das sulfonamidas;
- 1940: Valor terapêutico da penicilina e da estreptomicina:
  - Era moderna da terapia antibiótica
- 1950: “*Anos dourados*” da quimioterapia antimicrobiana.



Alexandre Fleming



*Penicillium notatum*



**Prêmio Nobel de Medicina em 1945**



# Penicilina, 1940, Segunda Guerra Mundial

Thanks to PENICILLIN  
...He Will Come Home!



"Thanks to penicillin": Advertisement from the 1940s. Recently appeared on the cover of an Office of Technology Assessment report on the emergence of antibiotic resistance. (Ref: U.S. Congress, Office of Technology Assessment, *Impacts of Antibiotic-Resistant Bacteria*, OTA-H-629 (Washington, DC: U.S. Government Printing Office, September 1995).



# Penicilina, 1940, Segunda Guerra Mundial

Thanks to PENICILLIN  
...He Will Come Home!



# Resistência bacteriana

1944

*S.aureus* resistente à Penicilina

1961

**SARO** - *S. aureus* resistente à Oxacilina

1997

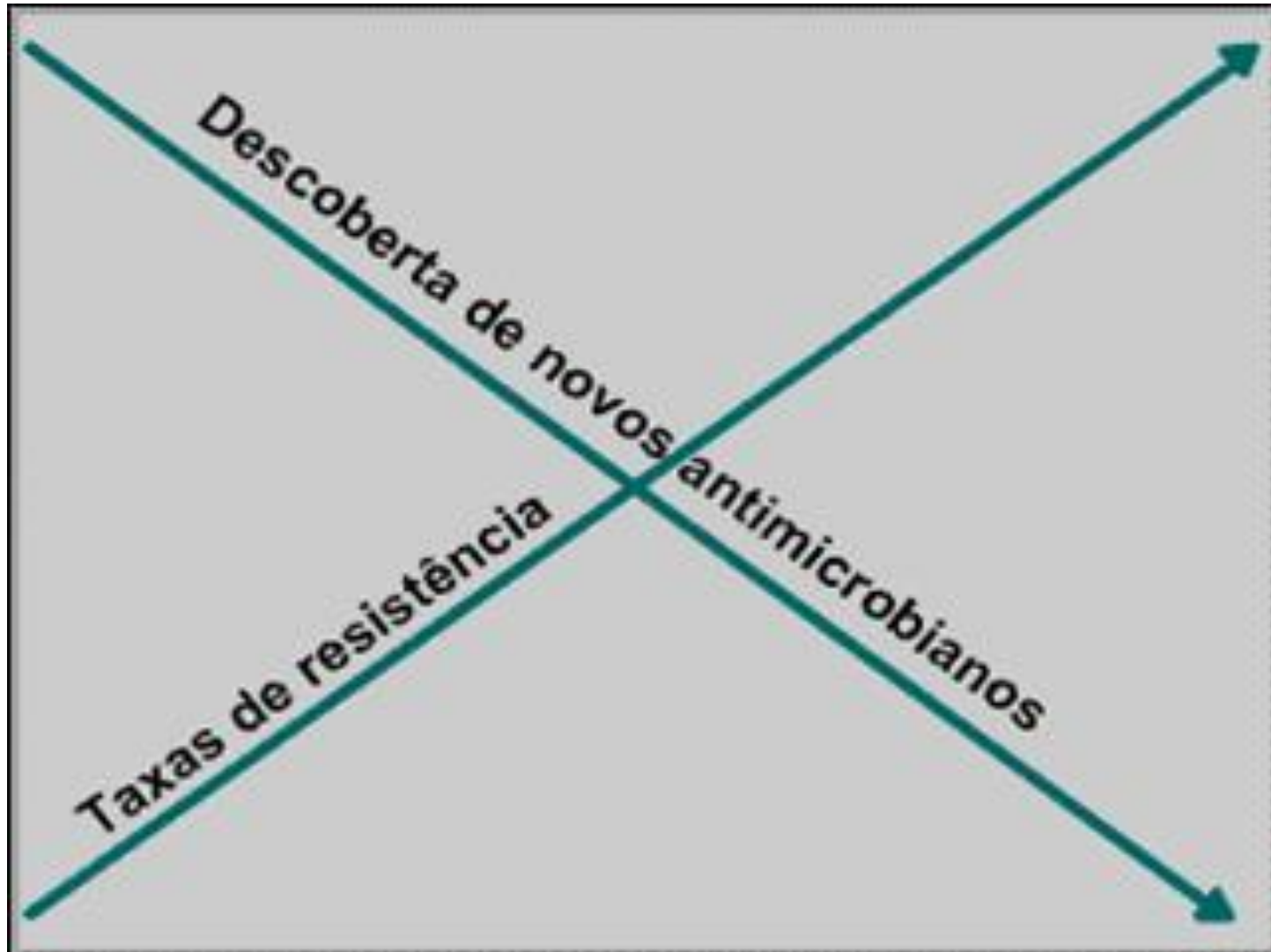
**GISA** - *S.aureus* intermediário aos Glicopeptídeos

2002

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



# Nosso problema não mudou...



# Por quê chegamos nessa situação?

- Por que o uso inadequado acontece?
  - Medo ou ansiedade do médico;
  - Diagnóstico clínico incorreto;
  - Indisponibilidade de exames microbiológicos;
  - Interpretação incorreta de exames microbiológicos;
  - Desconhecimento dos riscos associados.

**Como podemos melhorar a prescrição dos antimicrobianos?**

# Conhecer o mecanismo de ação dos Antimicrobianos



# Antimicrobianos

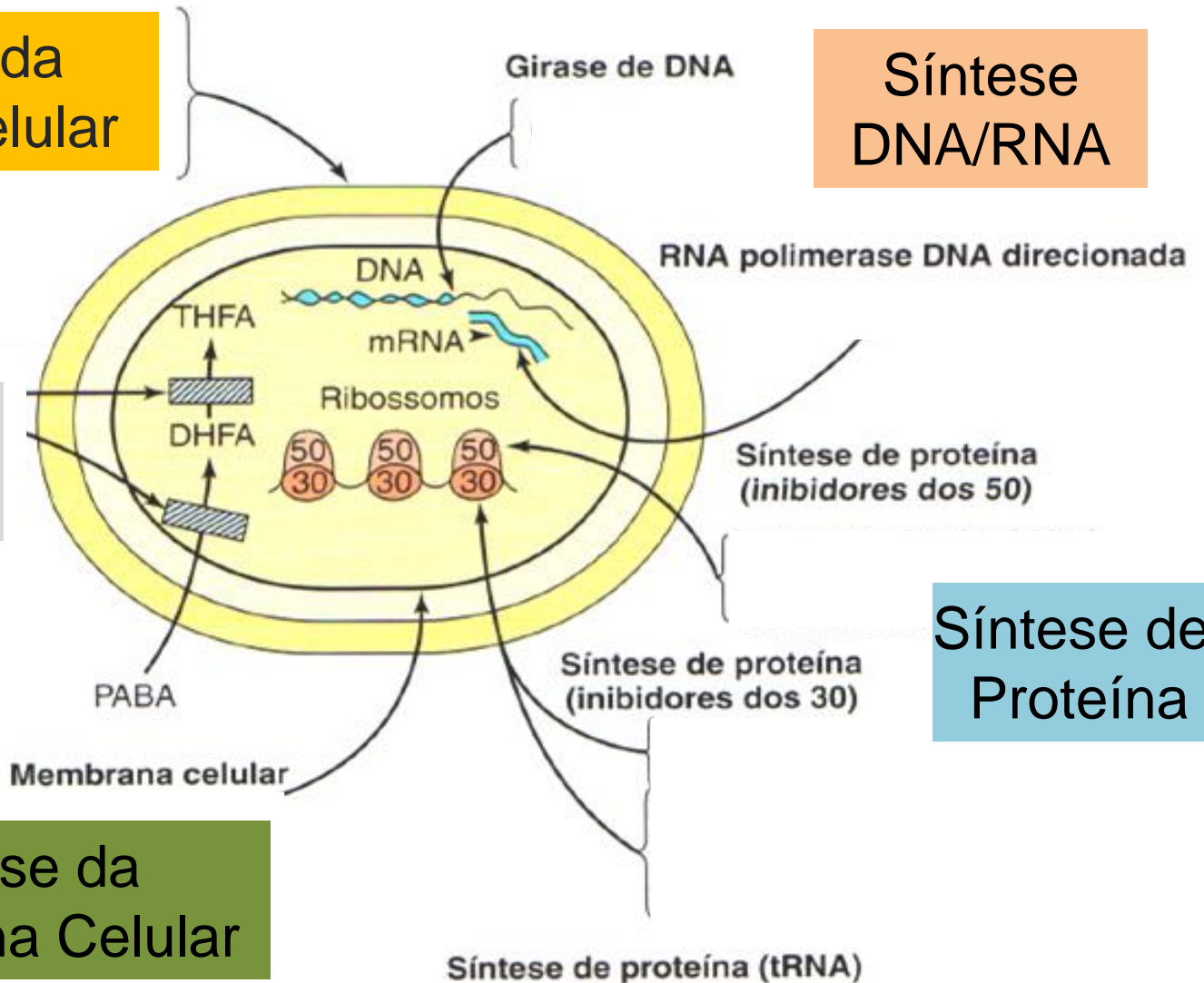
Síntese da Parede Celular

Síntese DNA/RNA

Metabolismo Ac. Fólico

Síntese de Proteína

Síntese da Membrana Celular



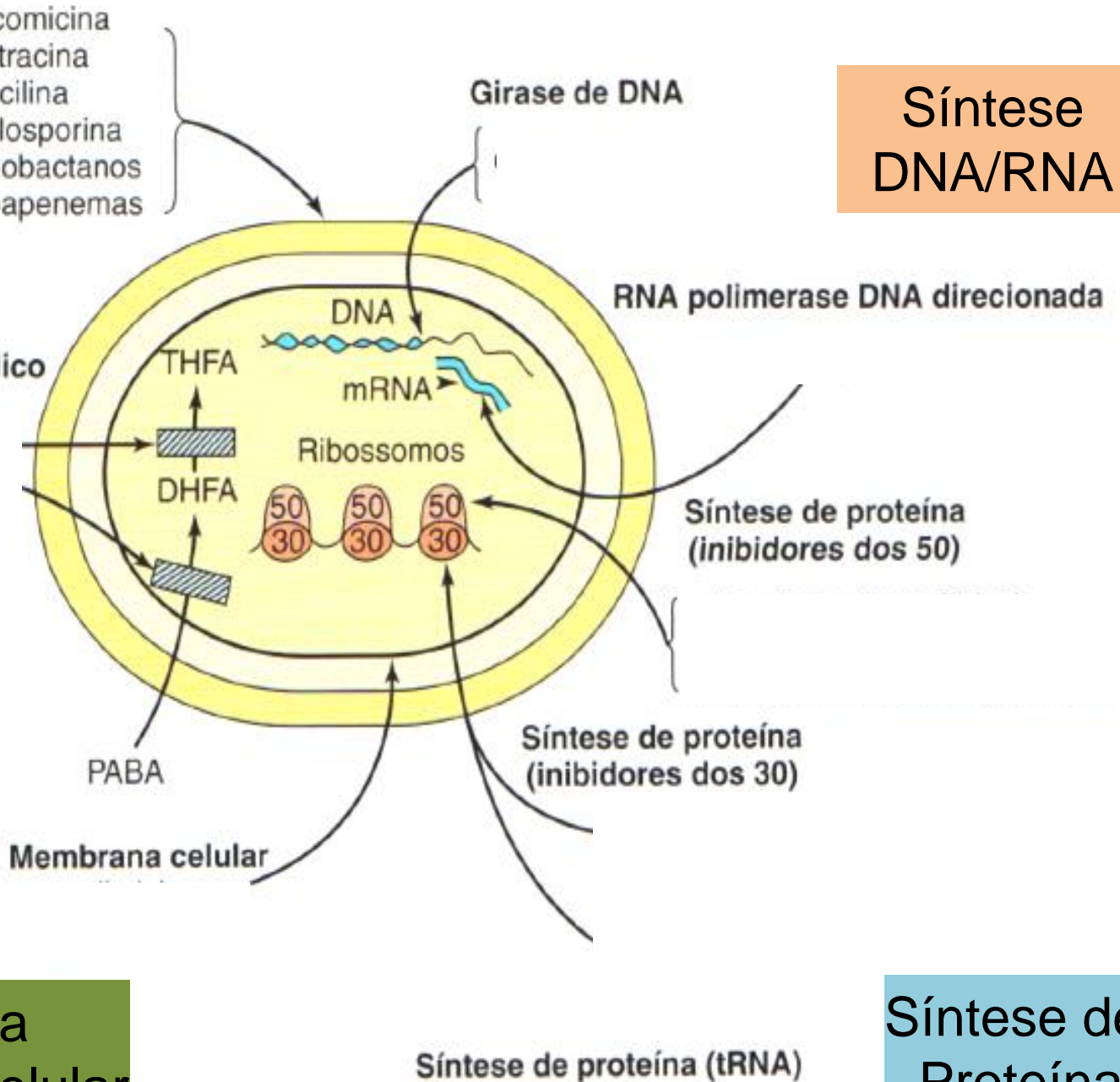
## Síntese da Parede Celular

vancomicina  
bacitracina  
penicilina  
cefalosporina  
monobactanos  
carbapenemas

## Síntese DNA/RNA

## Metabolismo do ácido fólico

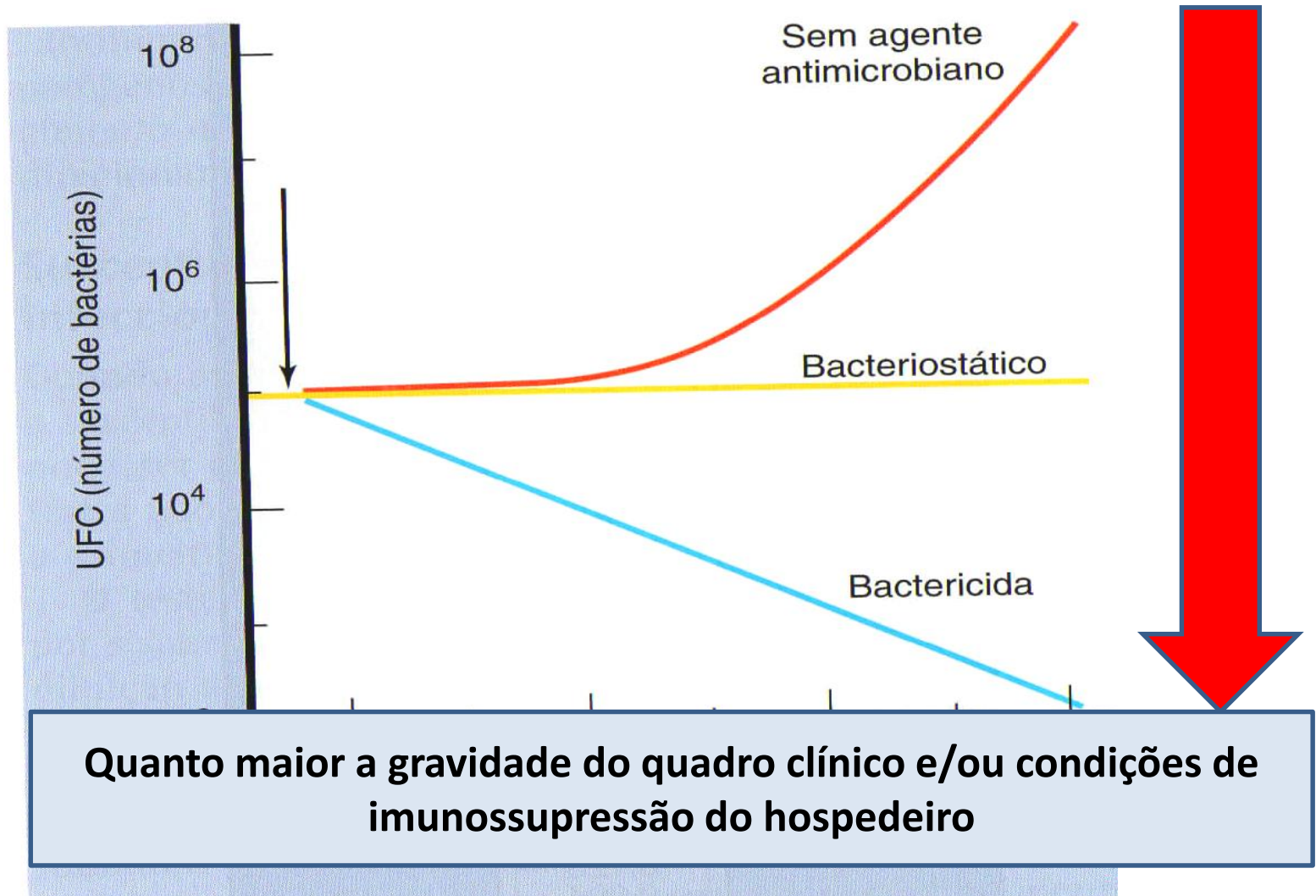
## Metabolismo Ac. Fólico



## Síntese da Membrana Celular

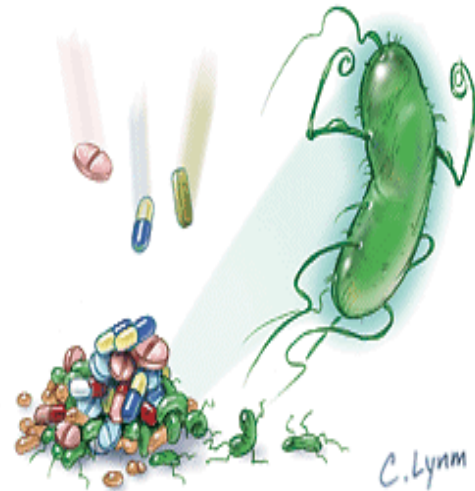
## Síntese de Proteína

# Atuação dos Antimicrobianos

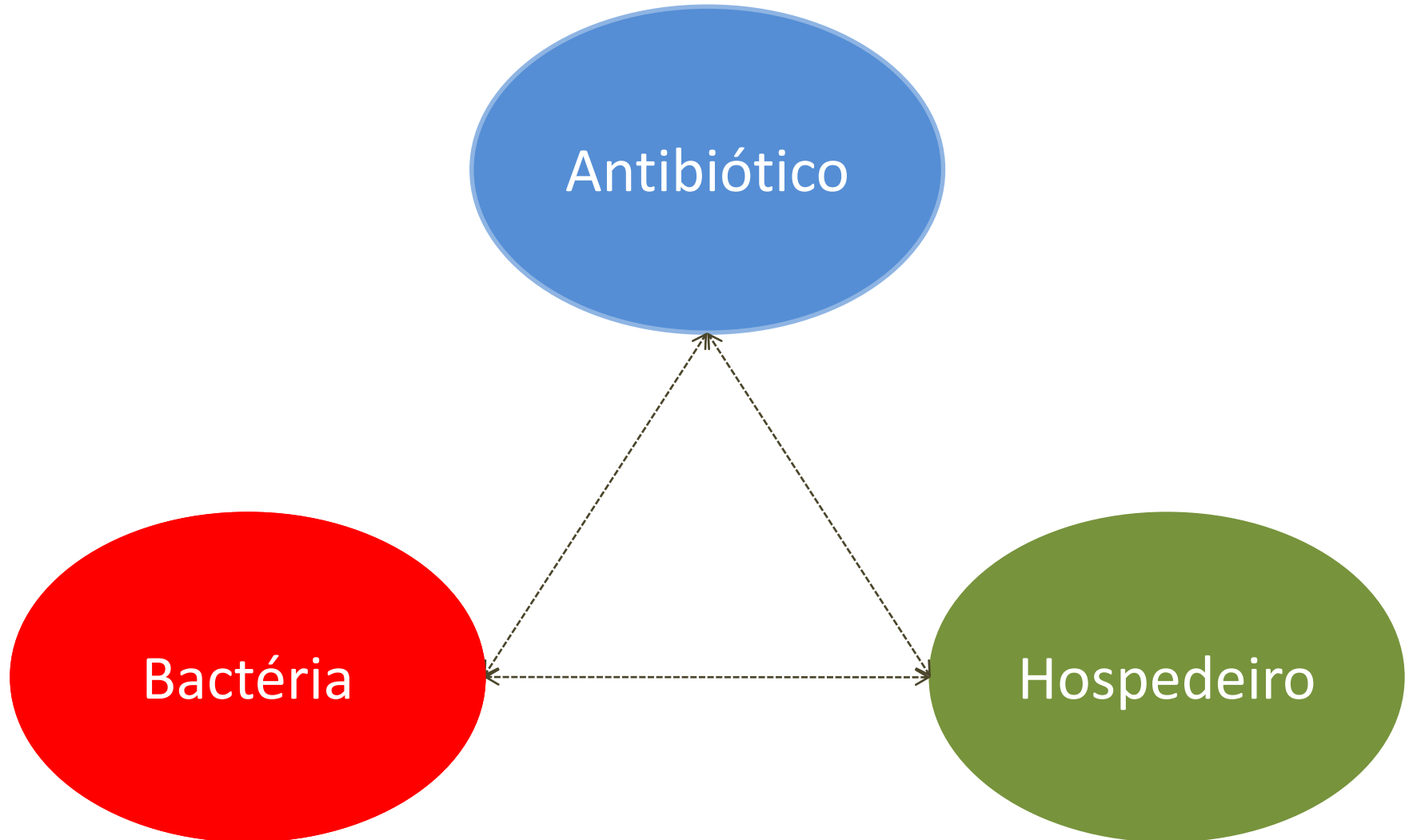


# Interface Agente x Hospedeiro

- **Princípios de antibioticoterapia:**
  - Antibióticos x Microrganismos.
- **Interação Parasita x Hospedeiro;**
- **Condições de base do hospedeiro.**



# Interface Agente x Hospedeiro

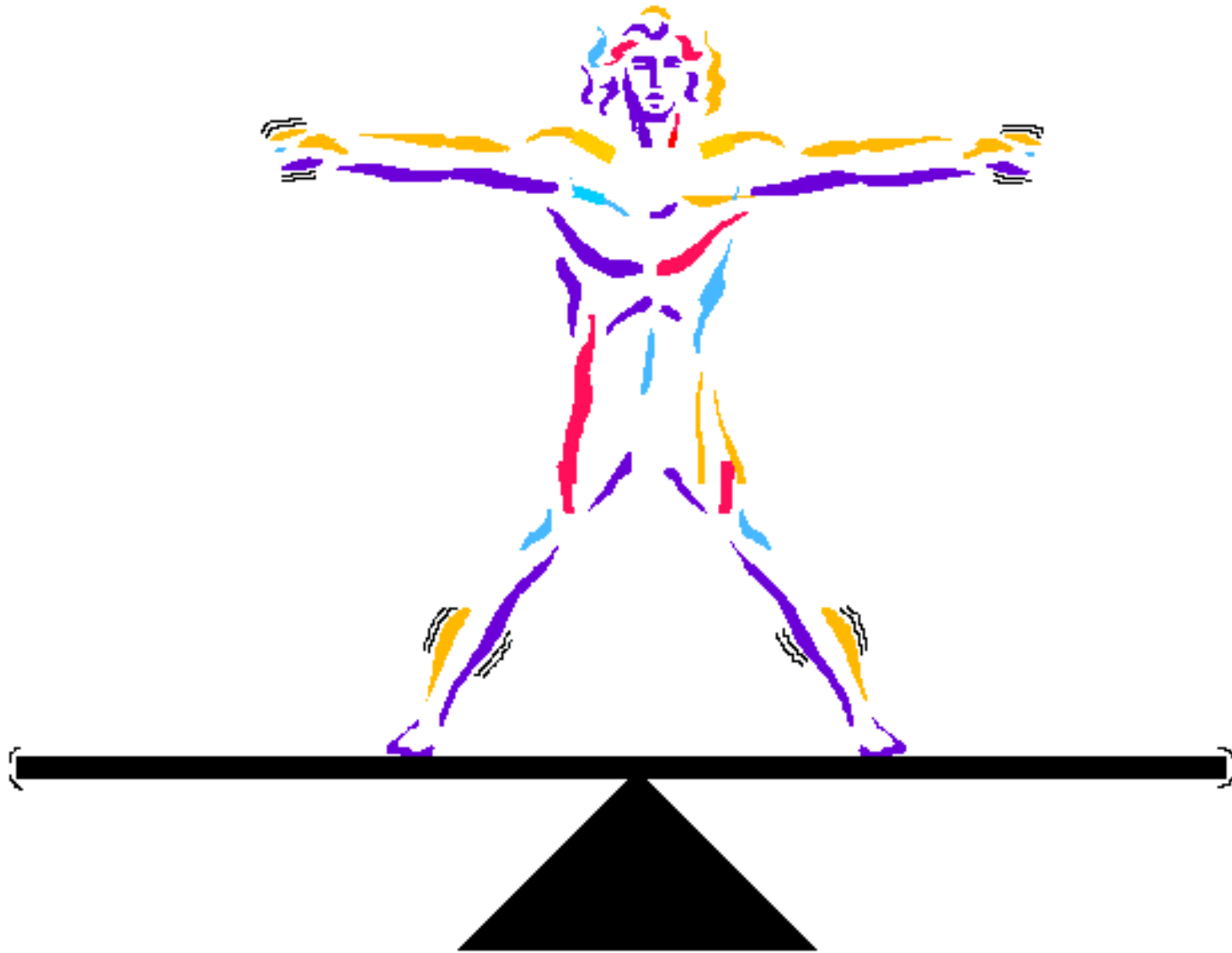




# Resposta do hospedeiro

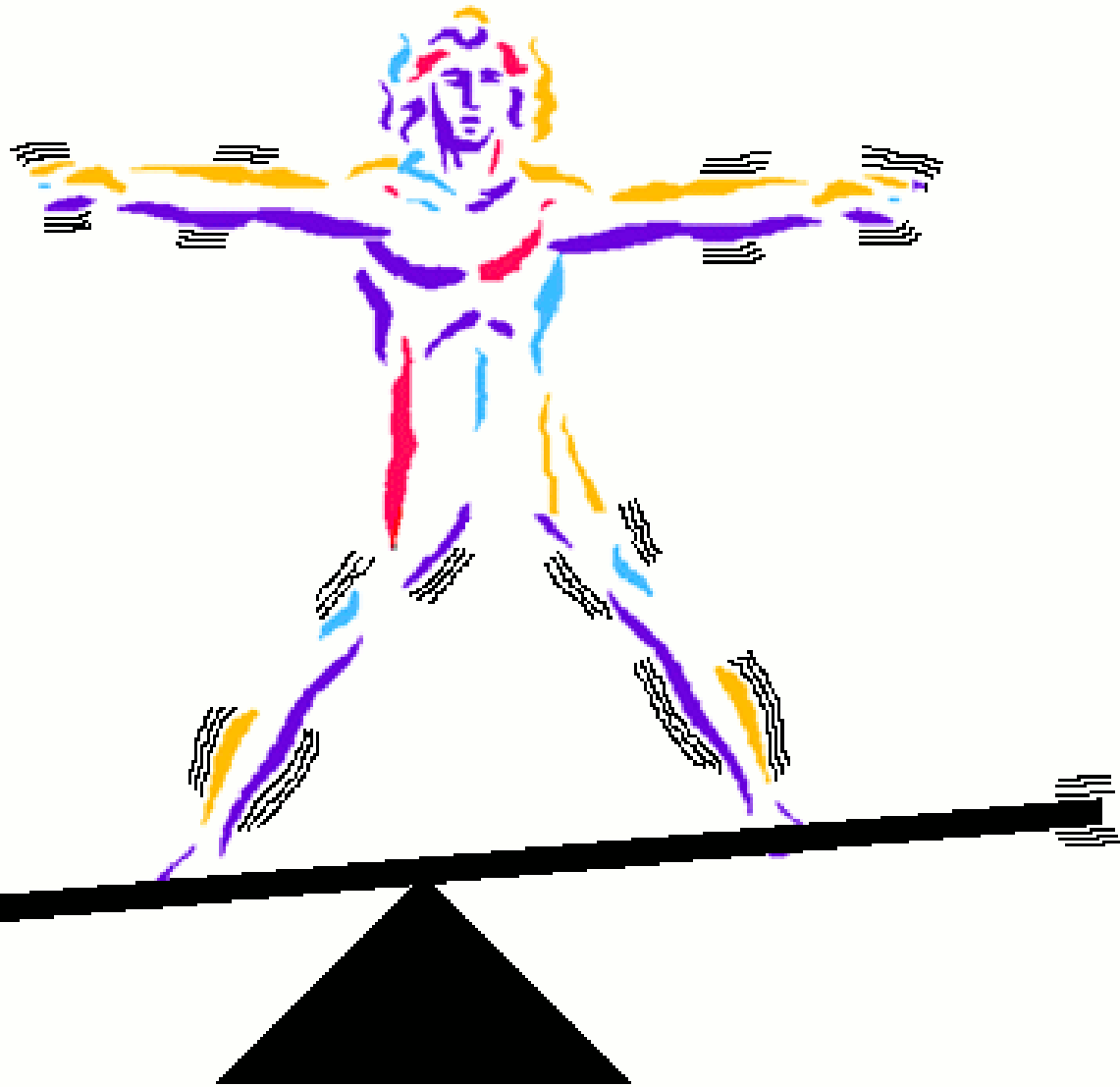
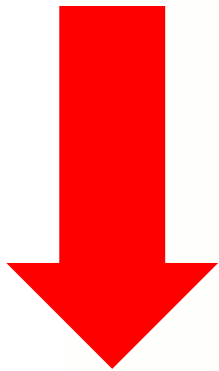
Patógeno \ S. Imune	Pele e Mucosa	Imunidade Humoral	Imunidade Celular	Fagocitose
Bactéria Gram +	+++	+	+	+++
Bactéria Gram -	+	+	+	+++
B. Encapsulada	+	+++	+	+
<i>Aspergillus sp</i>	-	-	+	+++
Vírus	+	+	+++	++
<i>P. carinii</i>	-	-	+++	-

# Homeostase

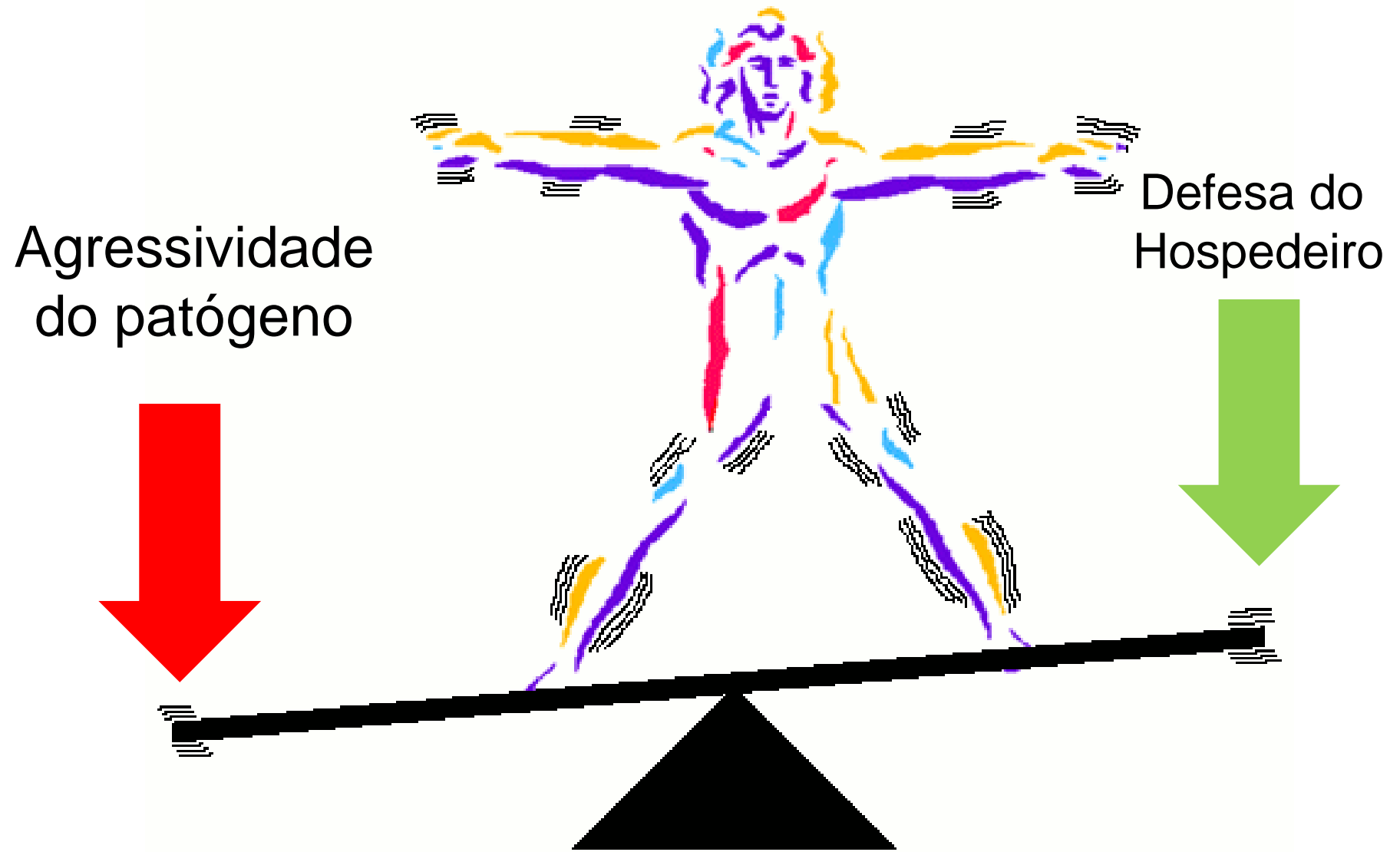


# Fisiopatogenia

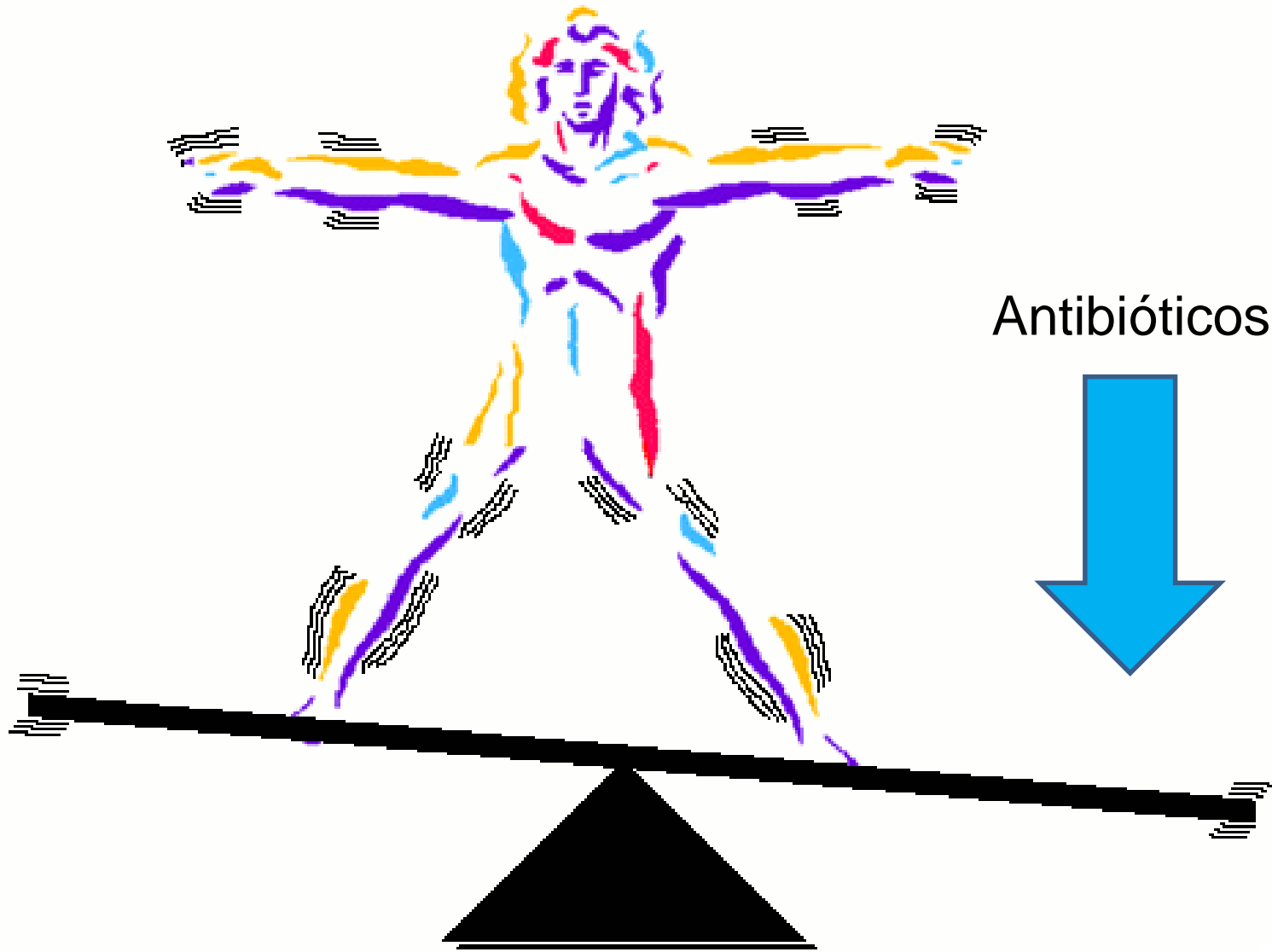
Agressividade  
do patógeno



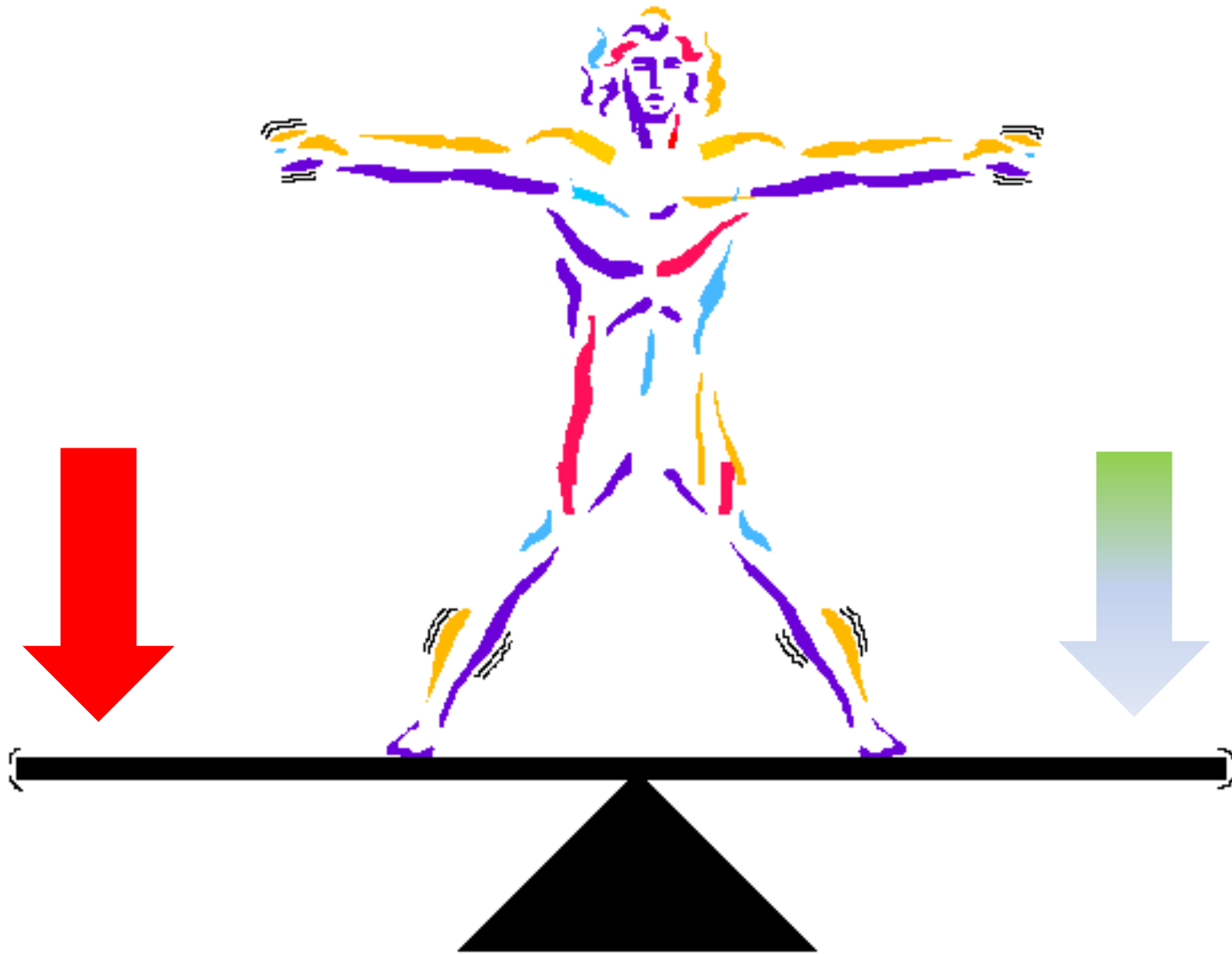
# Fisiopatogenia



# Interface Agente x Hospedeiro



# HOMEOSTASE



# Princípios de Antibioticoterapia



# Precisamos saber: Microbiota normal

## Boca

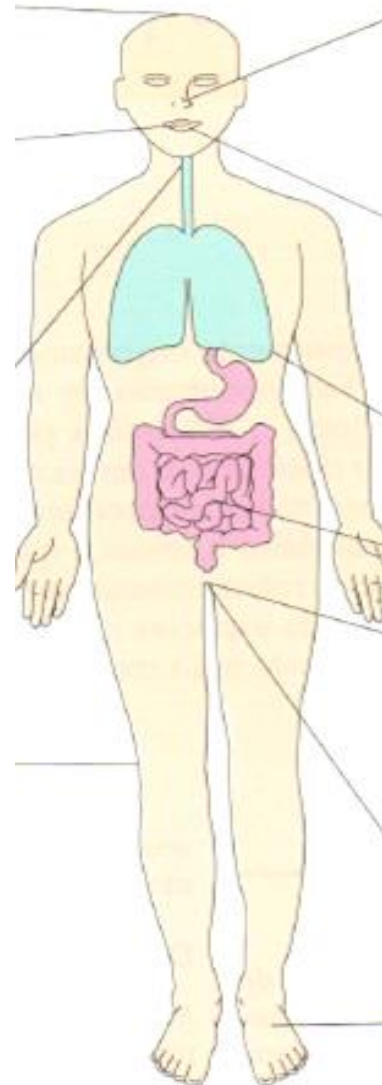
- Estreptococos Grupo viridans  
(*S. mutans*; *S. mitis*)
- Bacteroides
- Candida

## Nariz

- *S. aureus*
- *S. epidermidis*
- Estreptococos

## Orofaringe e tonsilas:

- *S. pyogenes*
- Estreptococos Grupo viridans
- *S. pneumoniae*
- *Neisseria sp.*
- *S. epidermidis*
- *H. influenzae*



- Laringe
- Traquéia
- Brônquios
- Bronquíolos
- Alvéolos
- Seios Nasais

Estéreis



# 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..

Terapia com durações prontas de 7, 10, 14 e 21.

# 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.

# Conceitos básicos

## ESPECTRO

Conjunto de espécies  
contra as quais o ATB é  
ativo.

## POTÊNCIA

Rapidez com que as células  
bacterianas são  
destruídas

# ESPECTRO

## AMPLO

Cefalosporinas 3ª

Carbapenêmicos

Quinolonas

Cloranfenicol

## REDUZIDO

Penicilina

Oxacilina

Aminoglicosídeos

Aztreonam

# POTÊNCIA

## MUITO POTENTES

Penicilina

Oxacilina

Aminoglicosídeos

Carbapenêmicos

Quinolonas

(variável)

## POUCO POTENTES

Vancomicina

Cloranfenicol

Clindamicina

Macrolídeos

# Farmacocinética

Biodisponibilidade

Ligação protéica

Meia-vida

Metabolismo

Eliminação

Efeito Pós Antibiótico

# Efeito pós-antibiótico

**Continuidade destruição bacteriana quando nível sérico antimicrobiano abaixo nível terapêutico:**

- EPA: aminoglicosídeos e quinolonas
- SEM EPA: penicilinas e cefalosporinas.

# Farmacodinâmica

Distribuição e penetração tecidual

Toxicidade (eventos adversos)

Interações medicamentosas



# FARMACODINÂMICA

## *tecido pulmonar*

### **PENETRAM BEM**

Penicilinas

Cefalosporinas

Quinolonas

### **PENETRAM MAL**

Vancomicina

Aminoglicósídeos

# FARMACODINÂMICA

## *sistema nervoso central*

PENETRAM

**RAZOAVELMENTE**

BEM

Ceftriaxona

Cefuroxima

Ampicilina

Oxacilina

Cloranfenicol

PENETRAM MAL

Aminoglicosídeos

Clavulanato

Vancomicina\*

Penicilina\*

\* Melhora com inflamação das meninges.

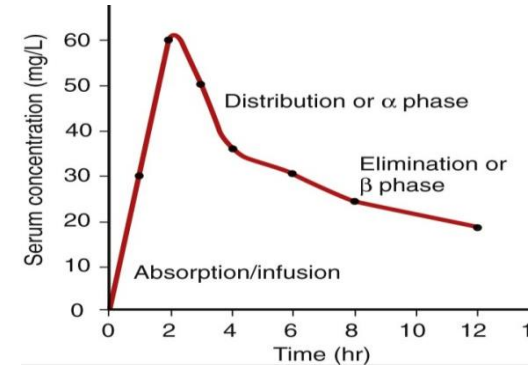
# Farmacocinética e Farmacodinâmica

## Farmacocinética

- Absorção
- Distribuição
- Eliminação

**Posologia**  
(dose e frequência)

Concentração  
*versus*  
tempo no soro



Concentração *versus*  
tempo no tecido e  
outros fluidos

Concentração *versus*  
tempo no sítio  
de infecção

Efeito Farmacológico  
ou toxicológico

Efeito do ATB  
Versus tempo

## Farmacodinâmica

# QUESTÃO

Homem, 22 anos, apresentando quadro febril há 2 dias associado a forte dor de cabeça, náusea e vômitos. Foi encaminhado a UBS com o diagnóstico provável de meningite bacteriana. Diante deste cenário responda:

- Caso você tivesse um arsenal terapêutico disponível qual seria o critério de escolha do antimicrobiano?

# QUESTÃO

Mulher, 32 anos, sem doenças crônicas, foi encaminhada ao serviço de pronto atendimento da MI, com queixa de dor, edema e hiperemia na perna esquerda, quadro compatível com celulite. No posto de Saúde recebeu penicilina procaína, porém teve agravamento do quadro.

- Você concorda com a terapia instituída? Justifique
- Qual o tratamento antibiótico que você indicaria? Justifique.

# Efeitos colaterais

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



# Efeitos colaterais

- Superinfecção:
  - Não existe vazio ecológico!
  - Desequilíbrio das interações simbióticas existentes entre o organismo humano e sua microbiota normal
  - Facilitação da colonização e infecção por germes mais virulentos.
    - Ex: infecções fúngicas, colite pseudomembranosa (*Clostridium difficile*).

# QUESTÃO

Homem, 62 anos, teve avaliação na clínica médica com o diagnóstico de osteomielite crônica em tíbia direita. Desta forma, estava em uso de clindamicina 600mg de 8/8 horas, baseado no resultado de cultura óssea:

*S aureus*: sensível a oxacilina, clindamicina, eritromicina, bactrim e resistente a penicilina.

No segundo mês de tratamento, paciente desenvolve diarreia líquida sem presença de sangue com frequência de 5 x ao dia.

- Qual o diagnóstico provável para o quadro diarreico?
- Como você abordaria do ponto de vista diagnóstico e terapêutico?



# Resistência Bacteriana

- Resistência Bacteriana
  - Pressão seletiva
    - Elimina população sensível;
    - Prolifera germes intrinsecamente resistentes.
  - Desenvolvimento de R é inevitável:
    - Pode ser retardada
      - *E. faecium* R Vanco
      - *S. aureus* R Oxa e Vanco
      - *P. Aeruginosa* R Cabapenêmicos
      - KPC - RCabapenêmicos



# QUESTÃO

Você é chamado para avaliar um paciente com bacteremia e instabilidade hemodinâmica secundária a infecção enterocócica. Paciente tem diagnóstico de base de neoplasia de reto e estava realizando radioterapia.

*HEMOCULTURA: Enterococcus faecalis*

*Sensível: ampicilina, gentamicina, ampicacina, ceftriaxona, vancomicina.*

*Resistente: clindamicina, bactrin, clorofenicol, eritromicina, ciprofloxacina.*

Desta forma, o clínico iniciou ceftriaxona 2 gramas 1 x ao dia, porém paciente, não responde nas primeiras 48 horas, sendo encaminhado ao CTI.

- Faça uma análise crítica da evolução da paciente e abordagem terapêutica.
- O que precisa propor como plano de melhora neste cenário?

# Princípios de Antibioticoterapia

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



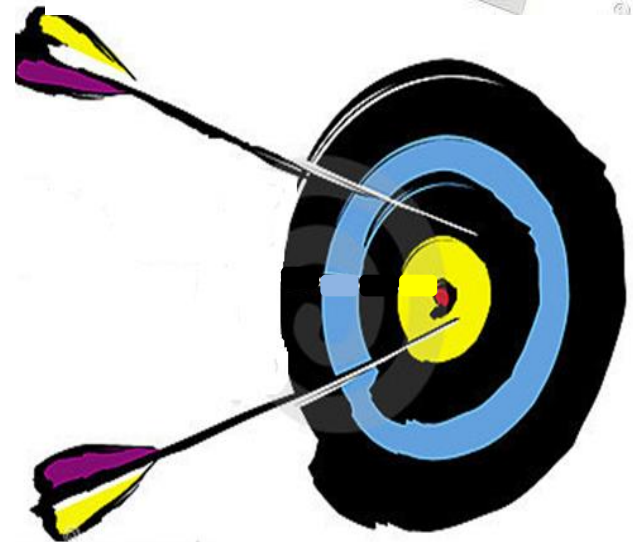
# Princípios da Antibioticoterapia

- **O paciente tem mesmo infecção?**
  - **Qual o foco da infecção?**
    - Ex. complementares;
    - Guia coleta de material:
    - Diagnóstico sindrômico e anatômico;



# Princípios da Antibioticoterapia

- **Diagnóstico Etiológico:**
  - Diagnóstico de certeza
  - Diagnóstico Presuntivo



# Diagnóstico presuntivo: Como agir?

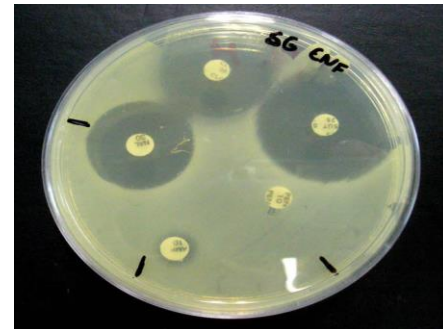
- **Diagnóstico presuntivo:**

- Qual é a etiologia habitual deste tipo de infecção?

Topografia da infecção e microbiota habitual

- Qual é a sensibilidade do agente etiológico presumido?

Conhecer a epidemiologia do local onde trabalhamos



**Muitas vezes estamos nesta situação**



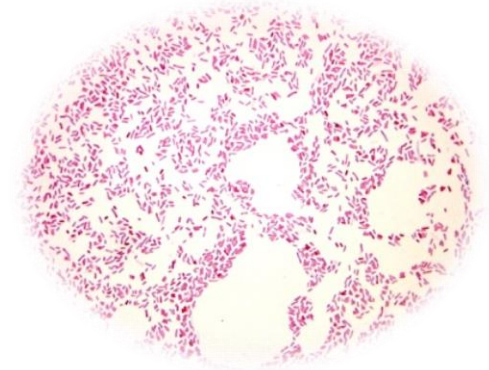
# Diagnóstico Etiológico

- **Exame direto:**

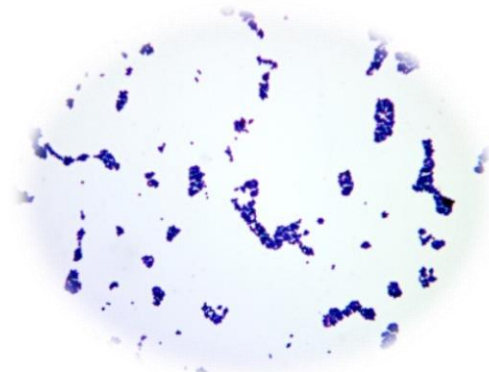
- Coloração por Gram

- Simples
    - Barato
    - Útil
      - especialmente em fluidos estéreis
      - Escarro e fezes

**Peça para fazer o Gram no seu laboratório**



Bacilos Gram negativo



Cocos Gram positivo



# Princípios da Antibioticoterapia

- **Diagnóstico Etiológico:**
  - Cultura:
    - Identificação;
    - Teste de sensibilidade.
  - Pesquisa de Ag (sorológicos);
  - Métodos moleculares.



# **Agora coloque na balança a escolha do Antimicrobiano**

- **Fatores do Hospedeiro:**
  - Gravidade da infecção;
  - História de reação adversa a ATB;
  - Peso do paciente e dose do antimicrobiano;
  - Idade;
  - Função renal;
  - Função hepática;
  - Desnutrição;

# Via de administração

- **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.

# Associação antimicrobiana

- **Associação de ATBs:**
  - Em imunocompetente, tema controverso;
  - Em imunodeficiente pode ser justificado;
  - Pode ser justificar em infecções como endocardite (ex. *S aureus*) e infecções por *Pseudomonas* spp.
- **Racional das associações:**
  - Ampliar espectro antimicrobiano:
    - ↑ segurança.

# Causas da falha terapêutica

- **Falha Terapêutica:**
  - Infecções fulminantes (SIRS);
  - Início tardio do tratamento;
  - Lesão fechada (Abscessos, empiema);
  - Corpo estranho;
  - Aparecimento de infecção concomitante;
  - Dose incorreta do antimicrobiano;
  - Cobertura inadequado.

# Situações especiais



**Obesos, gestantes e insuficiência renal**

# Paciente obeso

- IMC acima de 40;
- **Drogas hidrofílicas:** não se difundem pelos tecidos → utilizar o peso ideal;
- **Drogas lipofílicas:** difundem-se nos tecidos adiposos → cálculo pelo peso total;
- Alteração da metabolização;
- Alteração da excreção renal.

# Paciente obeso

- Beta lactâmicos (hidrofílico);
- Outras drogas hidrofílicas:
  - Macrolídeos;
  - Sulfonamidas;
  - Rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol;
  - Aciclovir;
  - Quinino;
  - Fluocitocina.
- Aminoglicosídeos: lipofílica.



# Paciente Gestante

- Deve-se evitar medicamentos;
- Algumas drogas altamente embriotóxicas;
- Pode atravessar a barreira placentária;
- Cinética dos antimicrobianos:

# Paciente Gestante

**Categoria A** – A categoria A se refere à medicamentos e substâncias para as quais os estudos controlados em mulheres não têm mostrado risco para o feto durante o primeiro trimestre e a possibilidade de dano fetal é bastante remota.

**Categoria B** – Na categoria B, os estudos realizados em animais não indicam que a substância oferece riscos para o feto, mas não há estudos controlados em humanos que mostrem efeitos adversos sobre o feto.

**Categoria C** - Os estudos em animais têm demonstrado que esses medicamentos podem exercer efeitos teratogênicos ou é tóxico para os embriões, mas não há estudos controlados em mulheres ou não há estudos controlados disponíveis em animais nem em humanos.

# Paciente com Insuficiência renal

- Mais importante via de eliminação;
- Acúmulo da droga → toxicidade;
- Eliminação da droga:
  - Filtração glomerular;
  - Secreção tubular.
- $pH$  gástrico aumenta (>amônia) → aumenta absorção das penicilinas orais;
- Edema de alça → < absorção intestinal.

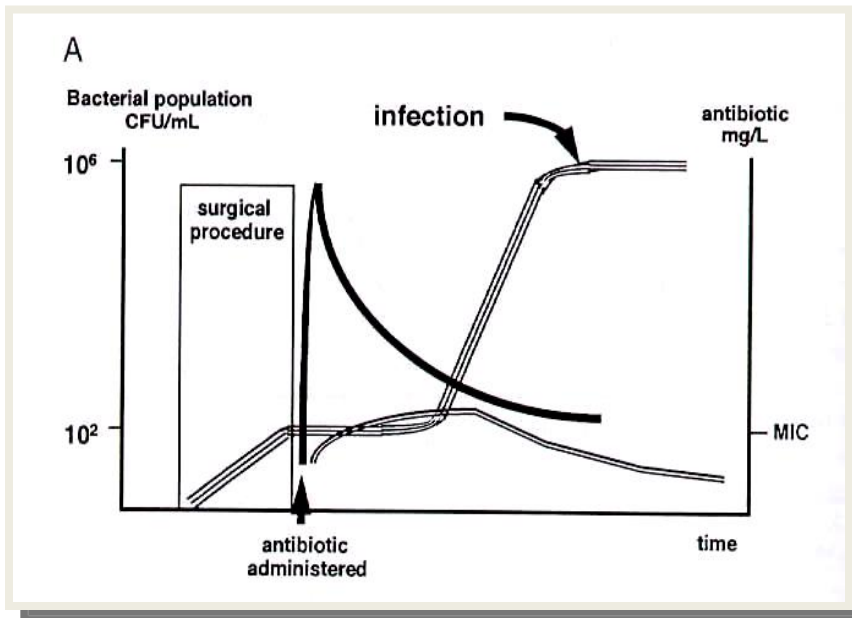
# Paciente com Insuficiência renal

- Aumento do volume intravascular;
- Menor ligação protéica;
- Calcular o clearance de creatinina;
- $Cl_{creat}$  normal  $> 80\text{ml/min}$ ;

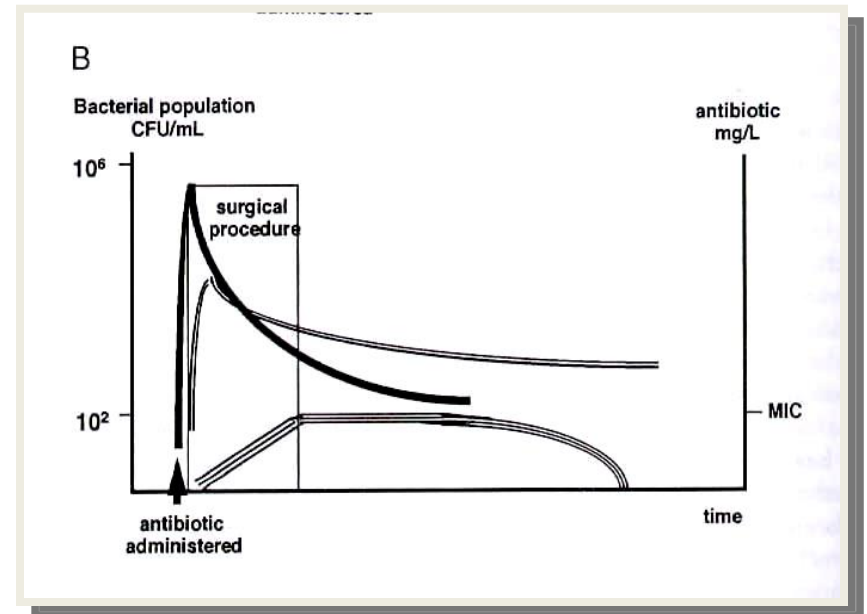
**Ficar atento na função renal diária do paciente**

# ANTIBIOTICOPROFILAXIA CIRÚRGICA

## INADEQUADA



## ADEQUADA



bacterial population

antibiotic serum level

antibiotic level in clots, fibrin and hematomas



# ANTIBIOTICOPROFILAXIA CIRÚRGICA

**Dados repassados para toda equipe da cirurgia.**

## RECOMENDADO

- Administrar completamente o antibiótico entre 30 e 60 min. antes da incisão;
- Usar vancomicina se internação prolongada ou colonizado por MRSA;
- Fazer repique intra-operatório;
- Não prolongar além de 24h.

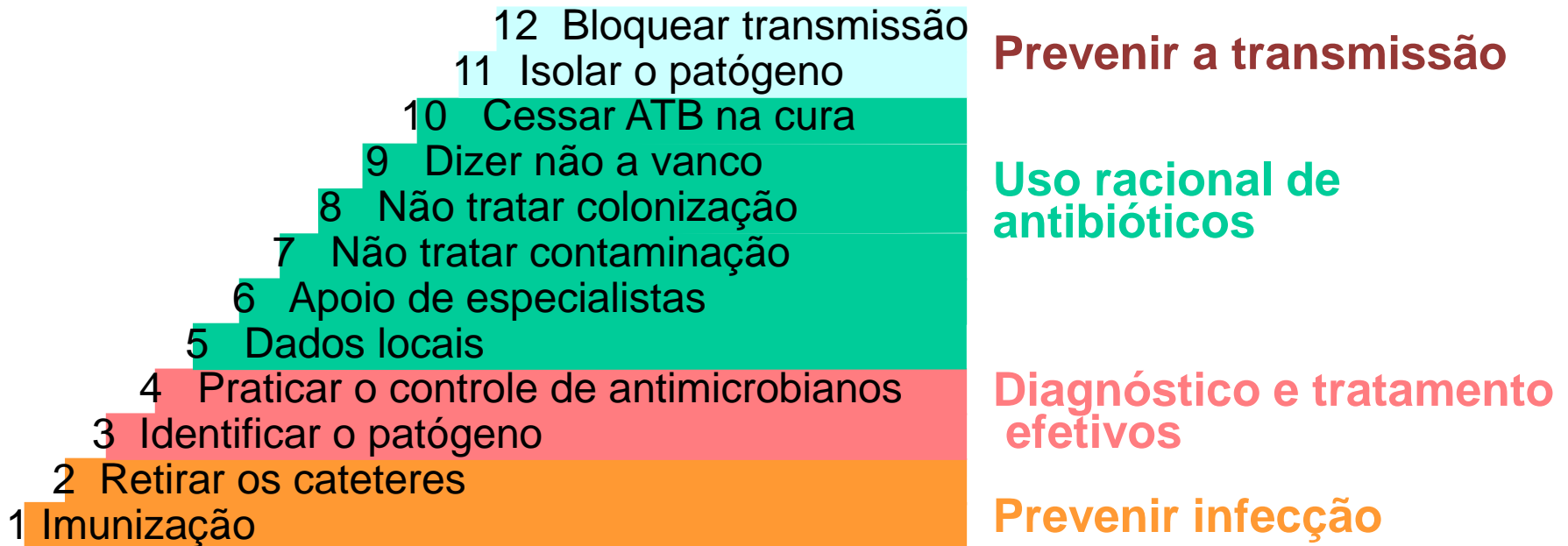
## OBSERVADO

- Na amostra avaliada, 100% da profilaxia foi inadequada;
- Uso de cefazolina quando vancomicina seria adequado;
- Não uso de gentamicina (?);
- As infusões ocorreram entre 12 e 30 min. antes da incisão.

# O que temos na literatura?



# 12 passos para prevenir a resistência microbiana:





## Factors predictive of inappropriateness in requests for parenteral antimicrobials for therapeutic purposes: A study in a small teaching

GUSTAVO HIDEKI KAWANAMI<sup>1</sup> & CARLOS MAGNO CASTELO BRANCO FORTALEZA<sup>1,2</sup>

*From the <sup>1</sup>Department of Tropical Diseases and Imaging Diagnosis, Botucatu School of Medicine, São Paulo State University, UNESP, Botucatu, and <sup>2</sup>Bauru State Hospital, Botucatu School of Medicine, São Paulo State University, UNESP, Bauru, São Paulo State, Brazil*

- Identificar o uso inadequado dos antimicrobianos;
- Hospital de 285 leitos;
- Estudo transversal → identificar preditores do uso inadequado de antimicrobianos no ano de 2005;
- **Resultado:**
  - 34,6% inapropriados;
  - Preditor de inadequação:
    - Prescrição de fim de semana e feriado (OR 1,67);
    - Unidade de terapia intensiva (OR 1,89);
    - Infecção peritoneal (OR 2,15);
    - ITU (OR 1,89);
    - Terapia combinada (OR 1,72).

## Factors predictive of inappropriateness in requests for parenteral antimicrobials for therapeutic purposes: A study in a small teaching hospital in Brazil

GUSTAVO HIDEKI KAWANAMI<sup>1</sup> & CARLOS MAGNO CASTELO BRANCO FORTALEZA<sup>1,2</sup>

*From the <sup>1</sup>Department of Tropical Diseases and Imaging Diagnosis, Botucatu School of Medicine, São Paulo State University, UNESP, Botucatu, and <sup>2</sup>Bauru State Hospital, Botucatu School of Medicine, São Paulo State University, UNESP, Bauru, São Paulo State, Brazil*

- **Resultado:**

- Preditor de adequação:

- Avaliação do médico infectologista (OR 0,34).



**Estes dados reforçam a importância de um Programa atuante, através de visitas nas unidades críticas e avaliação das fichas**

# Antimicrobial Agents are Societal Drugs

## How Should This Influence Prescribing?

*Paul Sarkar<sup>1</sup> and Ian M. Gould<sup>2</sup>*

1 Department of GU Medicine, Sandyford Initiative, Glasgow, Scotland

2 Department of Medical Microbiology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, Scotland

- Uso irrestrito dos ATBs;
- Aumento da resistência → falha terapêutica;
- >50% ATB humanos e 80% no uso veterinário → questionável;
- **WHO:**
  - Não usar ATB para infecções não bacterianas;
  - Tratar por tempo adequado;
  - Escolher o ATB de espectro dirigido para o agente encontrado;
  - Reduzir o uso de ATB de amplo espectro;
  - Informações do laboratório de microbiologia.

# Antimicrobial Agents are Societal Drugs

## How Should This Influence Prescribing?

*Paul Sarkar<sup>1</sup> and Ian M. Gould<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Department of GU Medicine, Sandyford Initiative, Glasgow, Scotland

<sup>2</sup> Department of Medical Microbiology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, Scotland

- Uso indiscriminado na prática veterinária:
  - A Comunidade europeia proibiu o uso de ATB para este fim desde 1999.
  - VRE, primeiramente descritos em aves.

Impacto da multirresistência extrapola os muros de nossos hospitais e cada vez mais temos eles nas comunidades (home care, instituição de longa permanência etc...). Aliado a isso, o uso dos antibióticos na veterinária deve ser reavaliado.

# Finalmente, lembre-se:

- Antibióticos:
  - Não são antitérmicos/anti-inflamatório
  - Não são ansiolíticos
  - Não são antivirais
  - Não são placebos
  - Não previnem atelectasias nem flebites
  - Não são substitutos de técnica cirúrgica apurada
  - Não são substitutos de história e exame físico



**ATENÇÃO**