

# BMM0450 – Antibacterianos, resistência bacteriana e antibiograma



**Nilton Lincopan, PhD**  
[lincopan@usp.br](mailto:lincopan@usp.br)

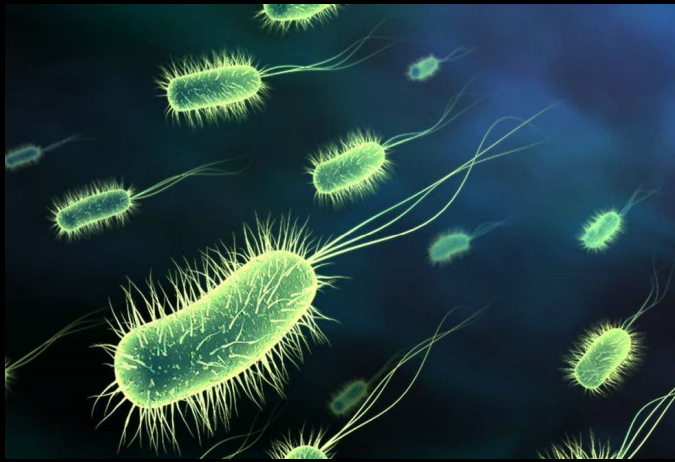


**Resistoma, Viruloma & Alternativas Terapêuticas Lab**  
**Departamento de Microbiologia – Instituto de Ciências Biomédicas**  
**Universidade de São Paulo, Brasil**

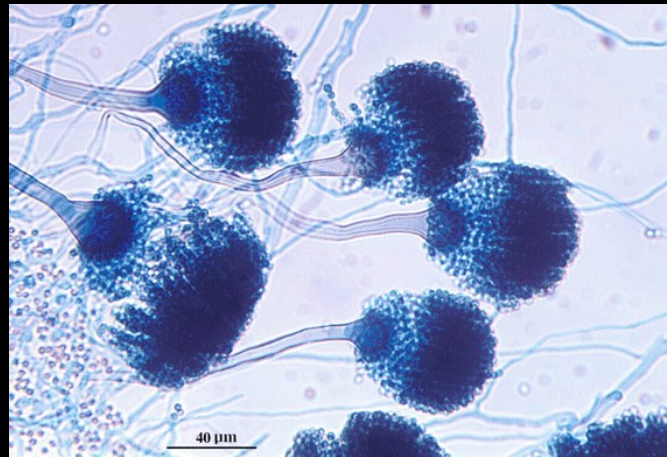


\*All images are believed to be in the public domain. If this is not the case, please email the author at [lincopan@usp.br](mailto:lincopan@usp.br) and any images will be promptly removed.

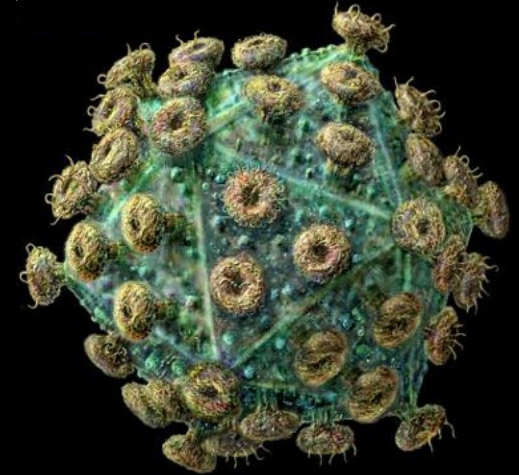
# Microbiologia vs Doenças Infecciosas



procariontes  
(bactérias)  
**Bacteriologia**



eucariontes  
(fungos)  
**Micologia**



vírus  
**Virologia**

# **Antibióticos e Quimioterápicos**

---

## **PRE-ANTIBIÓTICA**

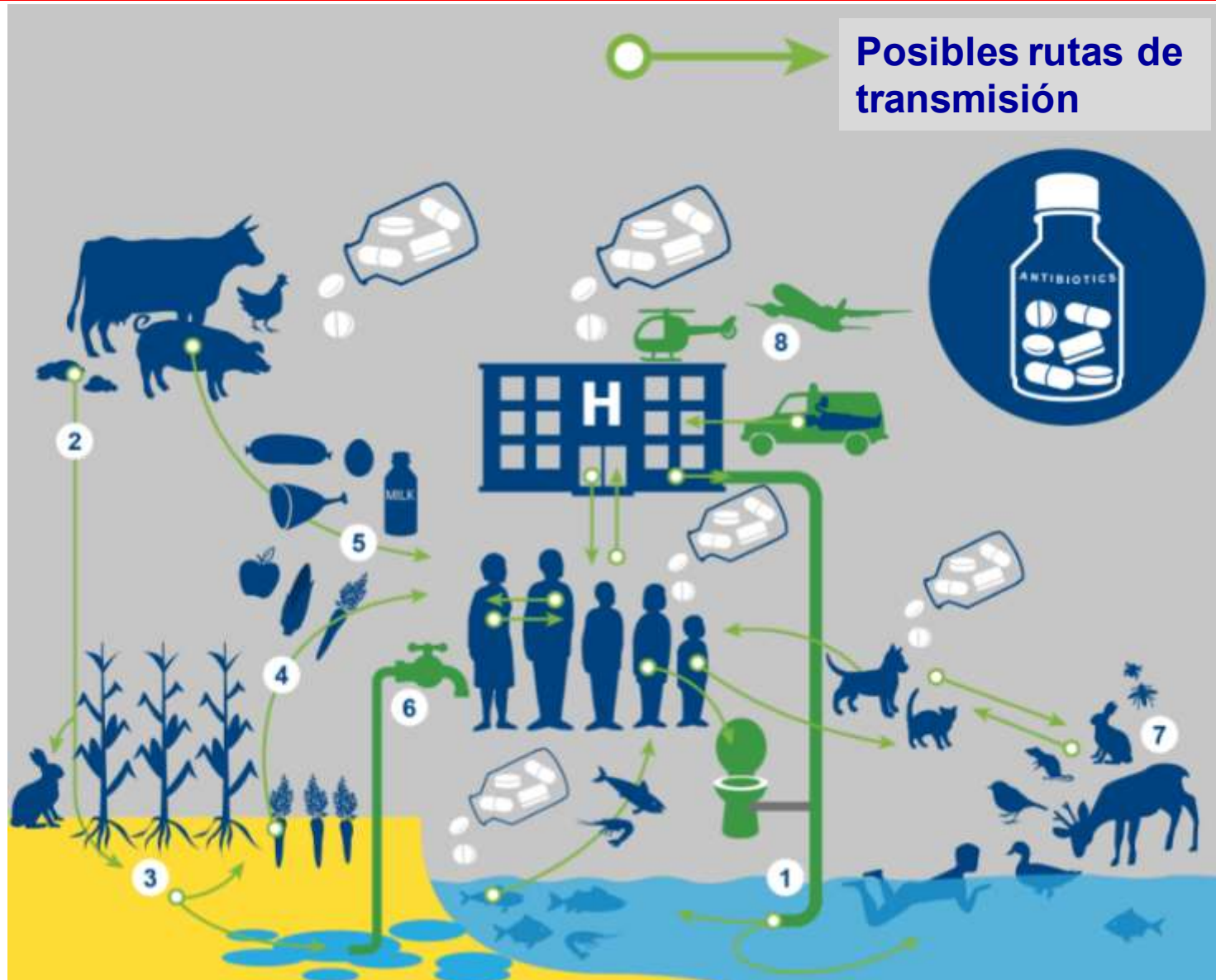
**(Infeções bacterianas = principal  
causa de morte)**



## **PÓS-ANTIBIÓTICA**

**(Aumento da resistência)**

# Disseminação da Resistência



# Quimioterápicos

---



Paul Erlich (1854 – 1915)



1882 -  
1909 – 1910

Estudos com Corantes “seletividade”  
Salvarsan (composto arsénico)



# Quimioterápicos

---

Compostos sintéticos ou modificados quimicamente que matam ou inibem o crescimento de bactérias

## Quinolonas:

Ciprofloxacina (CIPRO)

Norfloxacina

Levofloxacina

**Enrofloxacina (Veterinária)**

## Sulfonamidas:

Sulfametoxazol-Trimetoprim (BACTRIM)

# Antibióticos

---

**Alexander Fleming (1881 - 1955)**



**1928 - Descoberta da Penicilina**

# Antibióticos

---

Compostos de baixo peso molecular que matam ou inibem o crescimento de bactérias

Produzido por microrganismos:

Penicilina (1928)

Estreptomicina (1944)

Cloranfenicol (1947)

Polimixina (1947)

*Penicillium notatum*

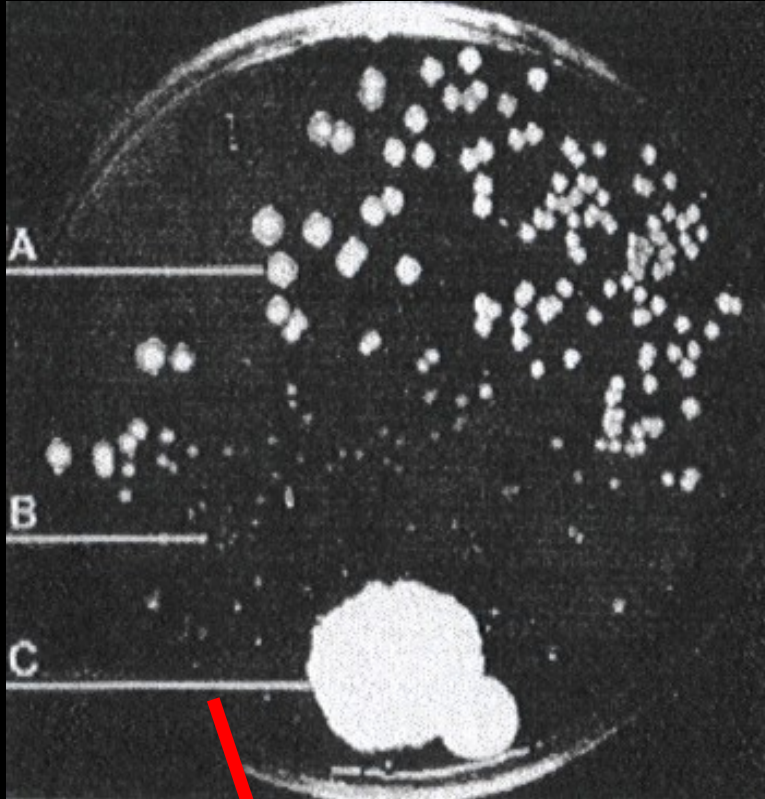
*Streptomyces griseus*

*Streptomyces venezuelae*

*Bacillus polymyxa*



# Antibióticos: Metabólitos secundários

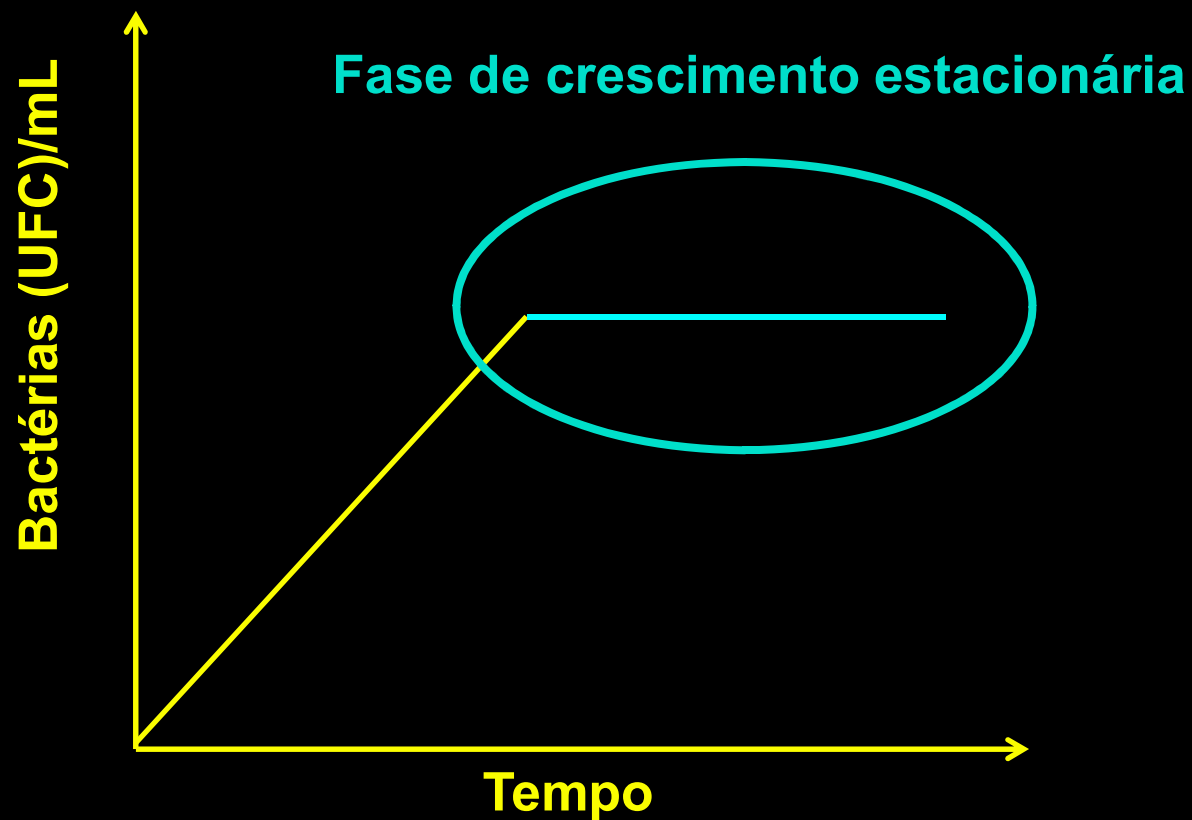


***Penicillium notatum***



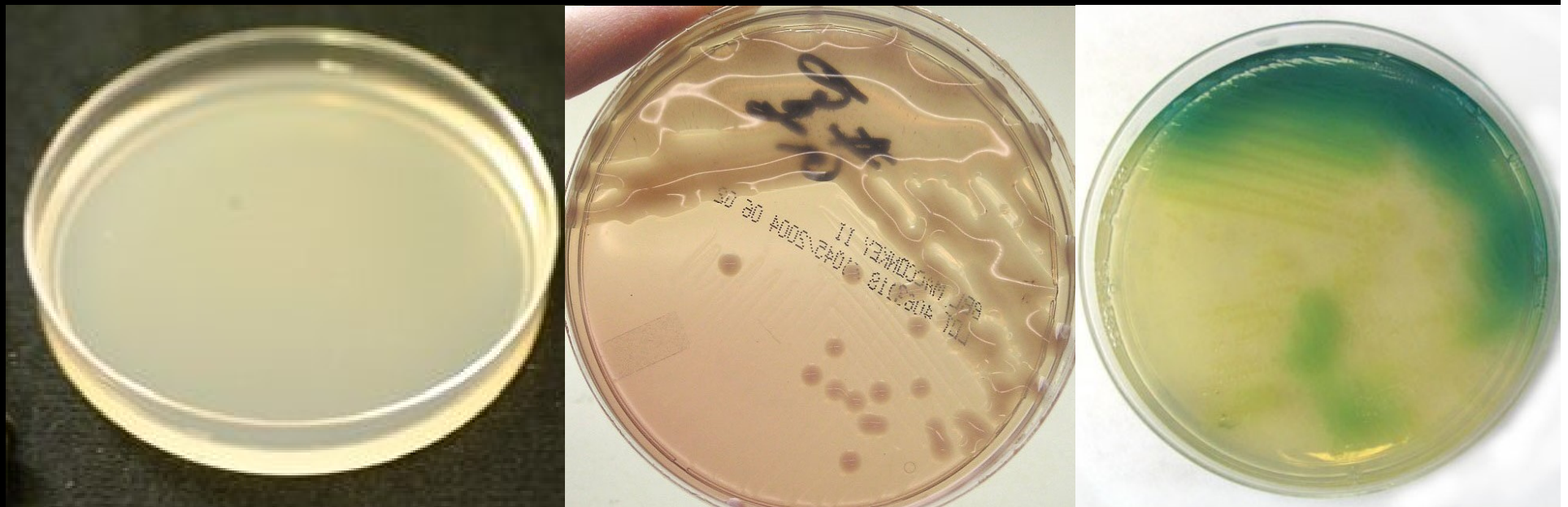
bacteriocinas  
*P. aeruginosa*

# Antibióticos: Metabólitos secundários



# Antimicrobianos: Metabólitos secundários

Produção de bacteriocinas por *Pseudomonas aeruginosa*



0

24

48

Tempo de incubação (horas)

# Antibacterianos Comercializados

---

- ✓ 35 Penicilinas
- ✓ 50 Cefalosporinas
- ✓ 3 Carbapenems
- ✓ 1 Monobactâmico
- ✓ 10 Fluoroquinolonas
- ✓ 8 Aminoglicosídeos
- ✓ 12 Tetraciclinas
- ✓ 10 Macrolídeos / Lincosamidas
- ✓ 9 Sulfonamidas

**$\beta$ -lactâmicos**

**Sanford, 2003**

# Antibacterianos Comercializados

---

- ✓ 1 Glicilciclina (Tigeciclina)
- ✓ 1 Oxaxolidinona (Linezolida)
- ✓ 1 Quetolídeo (Telitromicina)
- ✓ 1 Lipopeptídeo (Daptomicina)
- ✓ 1 Estreptogramina (quinupristina/dalfopristina)  
Synercid (30/70)
- ✓ “2 Polimixinas”
- ✓ Ceftazidima/Avibactam

# Classificação dos Antimicrobianos

---

## 1. Espectro de Atividade

- Espectro dirigido
- Amplio espectro

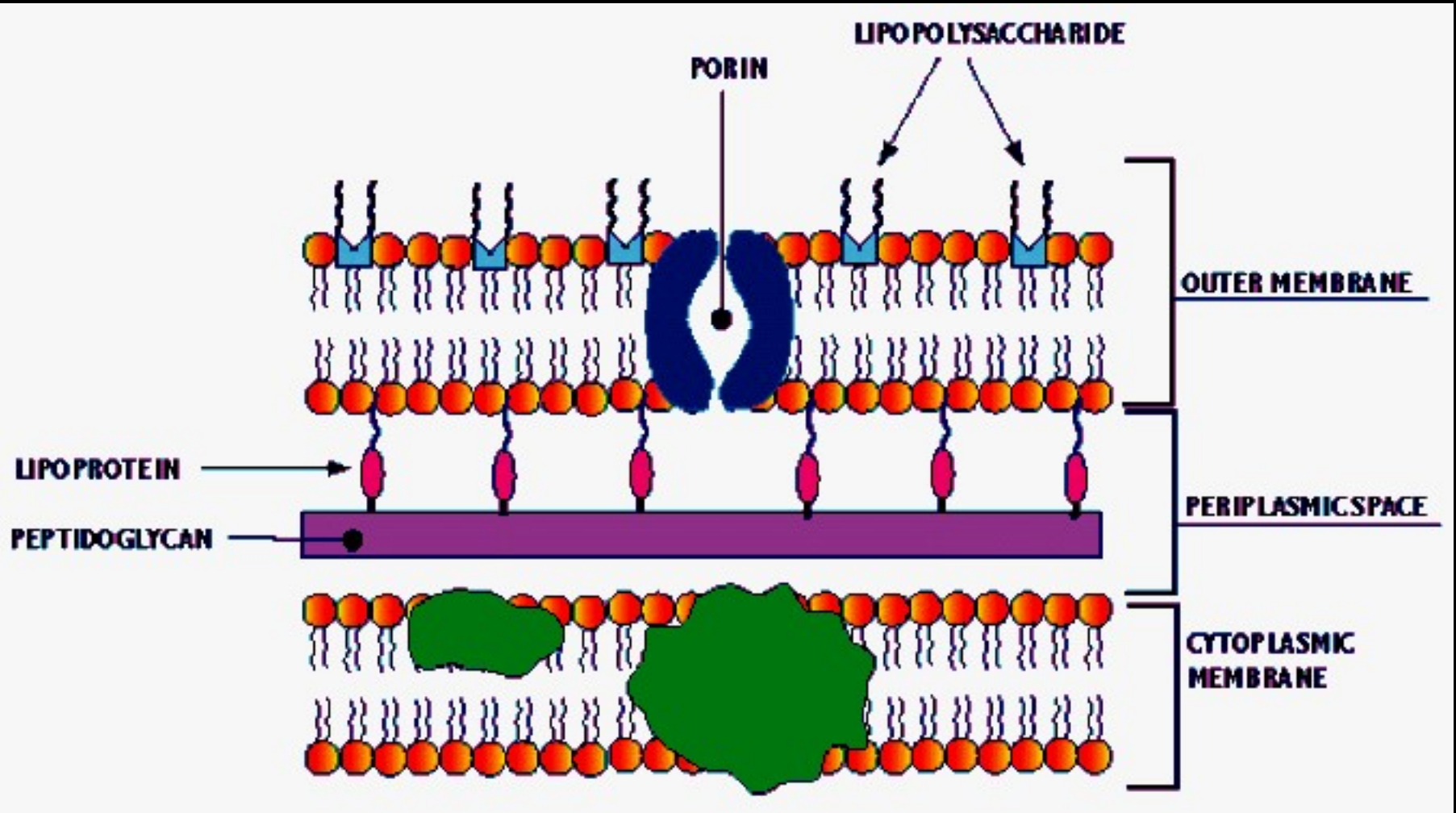
## 2. Estrutura Química

## 3. Ação

- Bacteriostático
- Bactericida

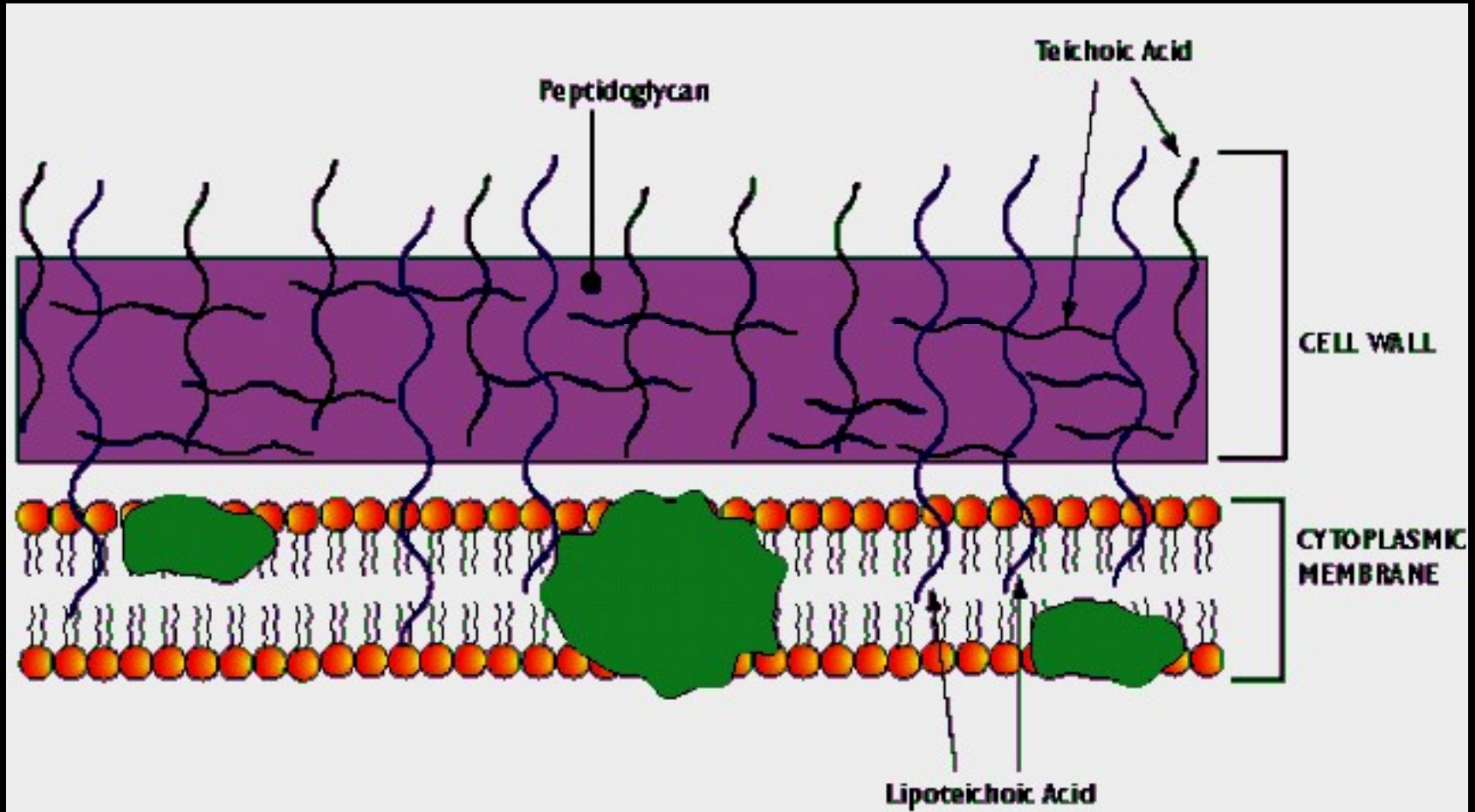


# Gram negativo



# Gram positivo

---



# Estrutura Química

---

## $\beta$ -lactâmicos

**Alvo:** Transpeptidase (*Protein binding penicillin*)

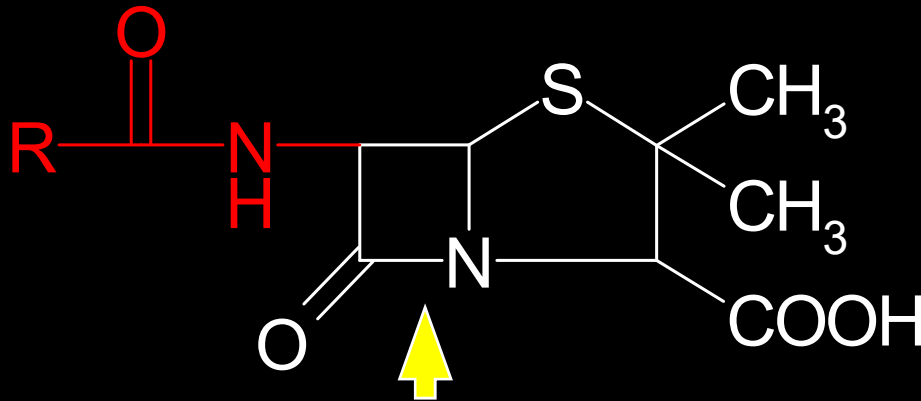
**Ação:** Inibem síntese da parede (Bactericida)

**Espectro:** Gram-positivos e/ou Gram-negativos

# $\beta$ -lactâmicos

---

## Penicilinas



Penicilina Naturais

Penicilina G

Amino Penicilinas

Ampicilina

Amoxicilina

Anti-estafilocócica

Cloxacilina, Meticilina,  
Oxacilina

Anti-Pseudomonas

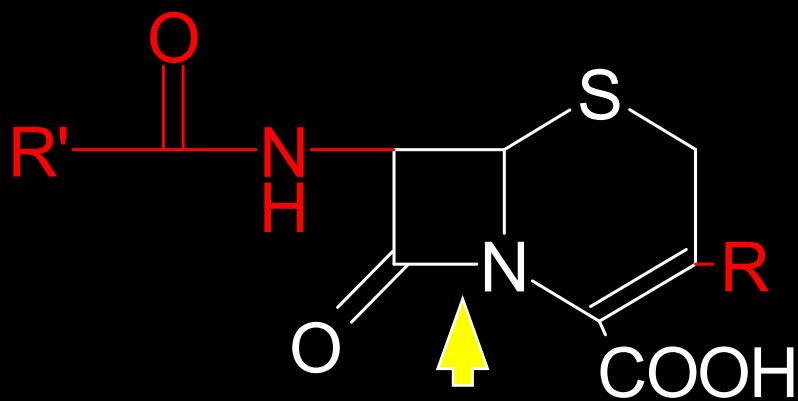
Carbenicilina

Ticarcilina

Piperacilina

# $\beta$ -lactâmicos

## Cefalosporinas



Amplio Espectro

1° geração

Cefalotina (Keflin)

Cefazolina

2° geração

Cefaclor

Cefuroxima

3° geração

Cefotaxime (Claforan)

Ceftriaxone (Rocephin)

Ceftazidima (Fortaz)

**Ceftiofur (veterinário)**

4° geração

Cefepime (Maxipime)

# Cefalosporinas

---

**1G:** Cefalotina (Keflin), Cefazolina

**2G:** Cefaclor

**3G:** Cefotaxima (Claforan)

Ceftriaxona (Rocephin)

Ceftazidima (Fortaz)

+ Avibactam (KPC)

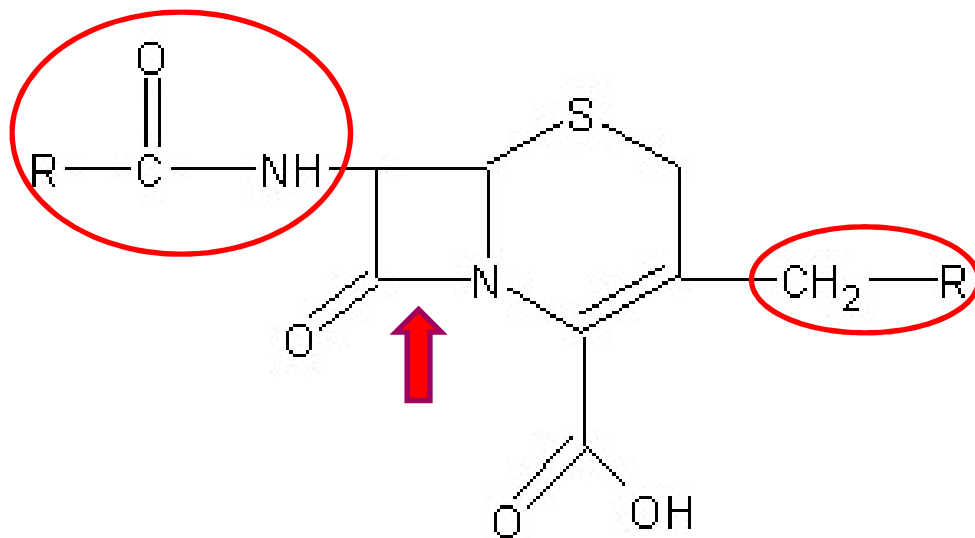
**Ceftiofur (Veterinário)**

**Cefovecina (Veterinário)**

**4G:** Cefepime (Maxipime)

**5G:** Ceftarolina (MRSA)

Ceftobiprole (MRSA)

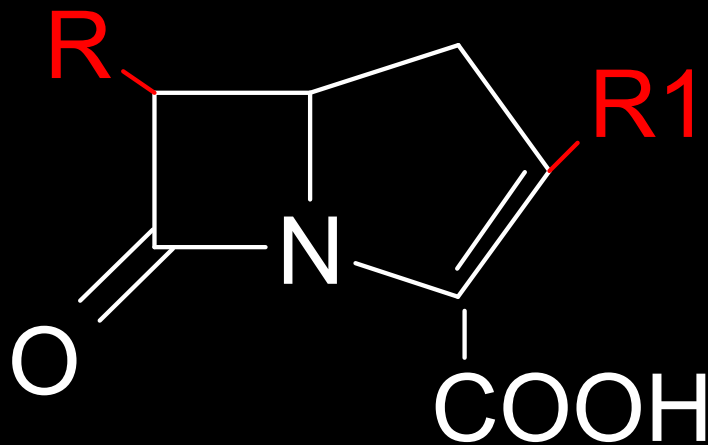




# $\beta$ -lactâmicos

---

## Carbapenems



Imipenem

Meropenem

Ertapenem

Doripenem

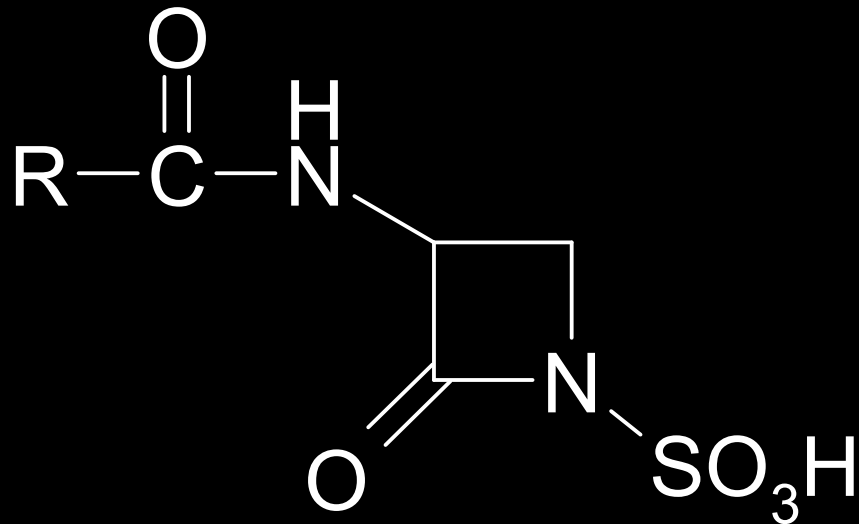
**Amplio Espectro, ÚLTIMA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA**

**Atividade contra bactéria produtoras de beta-lactamases de amplo espectro (ESBLs)**

# $\beta$ -lactâmicos

---

## Monobactâmicos



**Aztreonam**

# Estrutura Química

---

## Glicopeptídeos

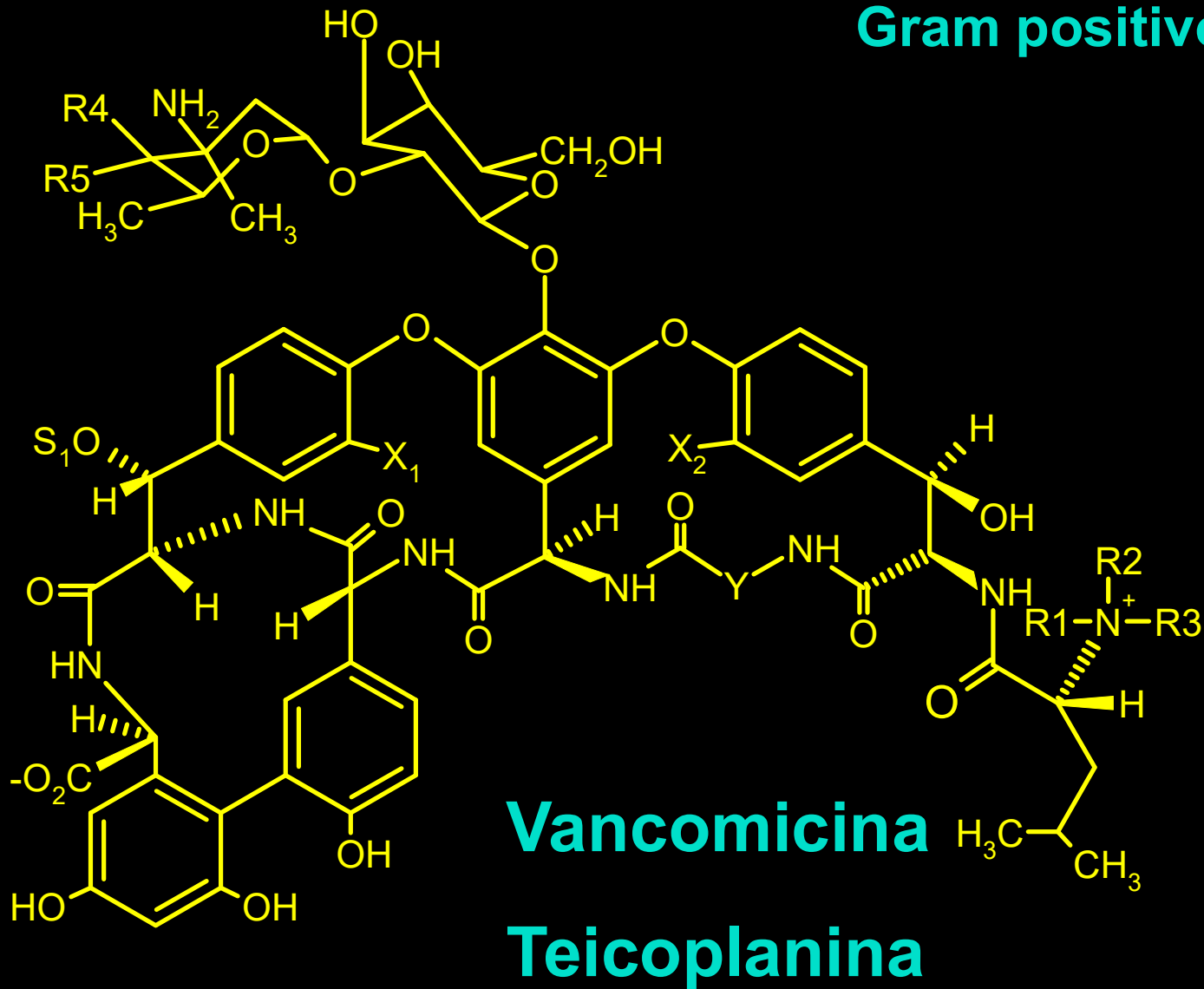
**Alvo:** subunidades N-ácido acetilmuramico e N-acetilglucosamina

**Ação:** Inibem síntese da parede (Bactericida)

**Espectro:** Gram positivos

# Glicopeptídeos

Gram positivos



# **Estrutura Química**

---

## **Quinolonas**

**Alvo: DNA girase**

**Ação: Inibição da transcrição de DNA**

**Espectro: Gram positivos e Gram negativos**

# Quinolonas

---

Geração	Agente
Primeira	Ácido nalidixico
Segunda	Norfloxacina Ofloxacina Ciprofloxacina
Terceira	Levofloxacina Enrofloxacina Gatifloxacina



# **Estrutura Química**

---

## **Aminoglicosídeos**

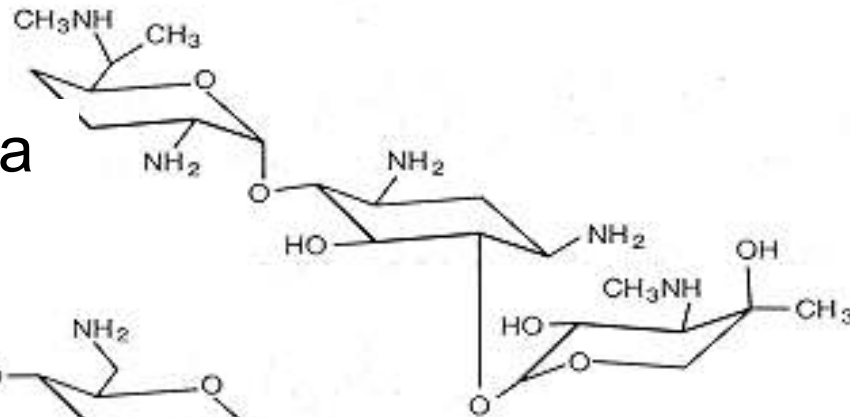
**Alvo: Subunidade 30S do ribossoma**

**Ação: Inibição da síntese de proteínas**

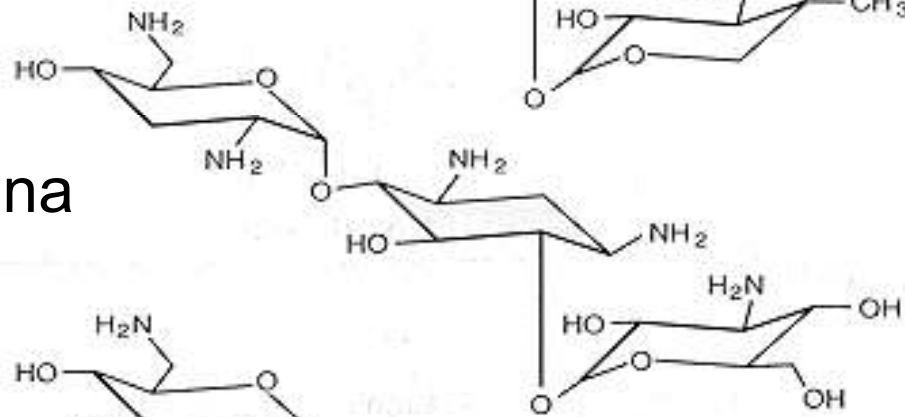
**Espectro: Gram positivos e Gram negativos**

# Aminoglicosídeos

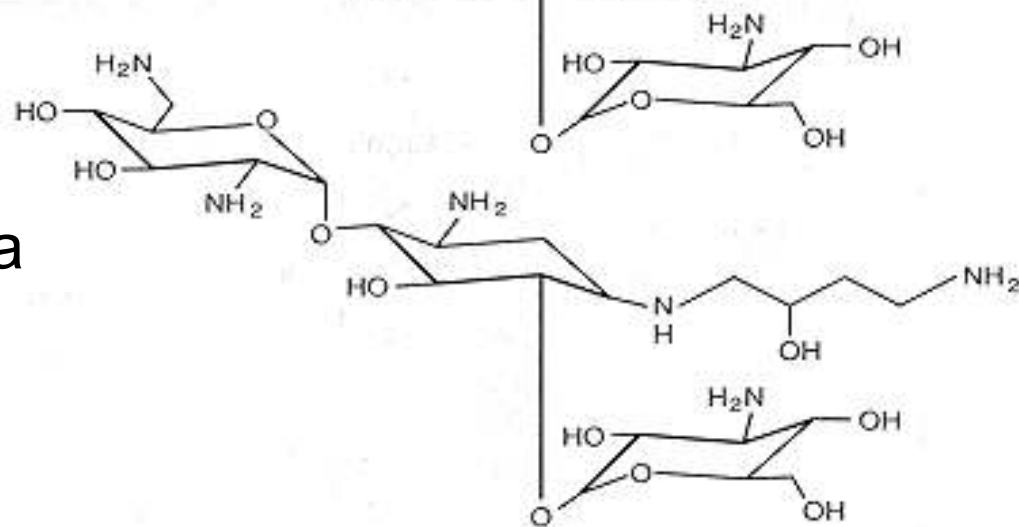
Gentamicina



Tobramicina



Amicacina



# **Estrutura Química**

---

## **Macrolídeos**

**Alvo: Subunidade 50S do ribossoma**

**Ação: Inibição da síntese de proteínas**

**Espectro: Gram positivos**



# **Estrutura Química**

---

## **Tetraciclinas**

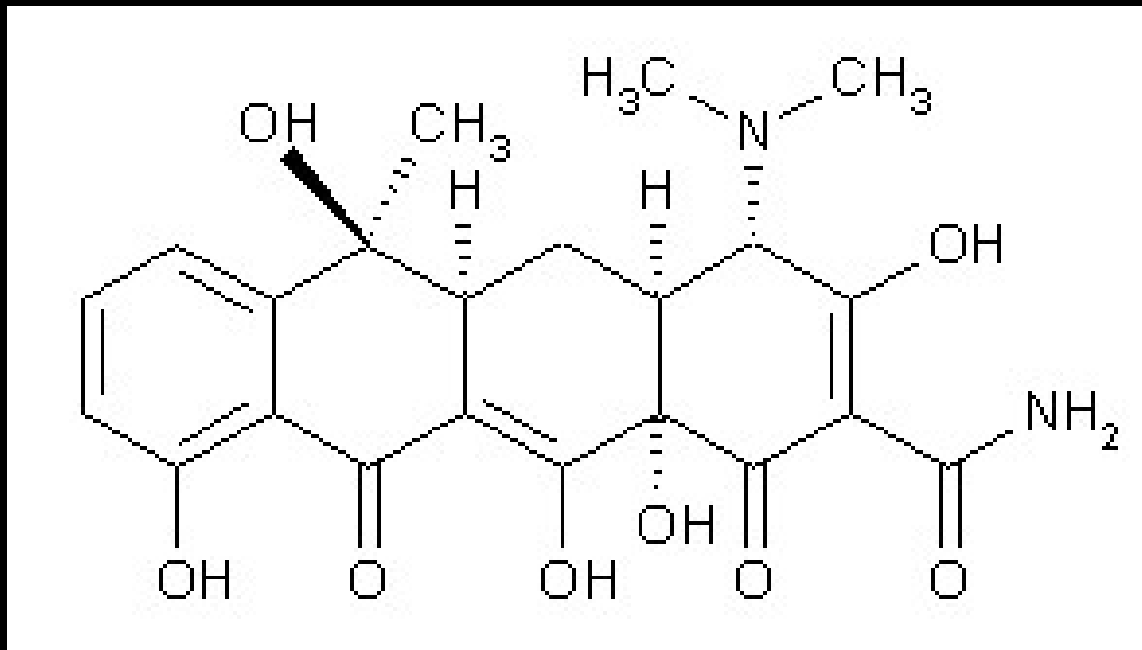
**Alvo: Subunidade 30S do ribossoma**

**Ação: Inibição da síntese de proteínas**

**Espectro: Gram positivos e Gram negativos, Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia.**

# Tetraciclinas

---



**Tetraciclina**

**Doxiciclina**

**Minociclina**

# **Estrutura Química**

---

## **Polimixinas**

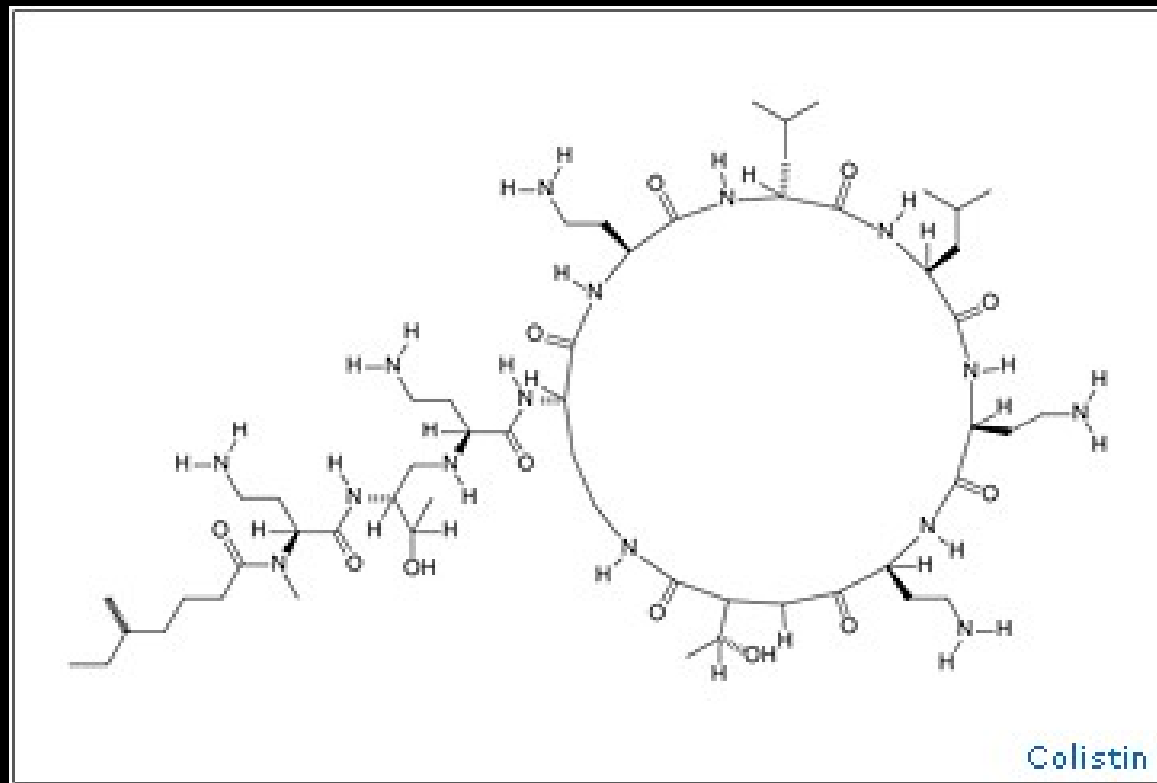
**Alvo: Membrana citoplásmica**

**Ação: Disrupção**

**Espectro: Gram negativos**

# Polimixinas

---



**Polimixina B**

**Polimixina E (colistina)**



# **Classificação dos Antimicrobianos**

---

**Ação:**

**Bacteriostático**

**Bactericida**

# Bacteriostático vs Bactericida

---

## Bacteriostático:

Sulfonamidas

Tetraciclinas

Eritromicina

## Bactericida:

Penicilinas

Cefalosporinas

Vancomicina

Aminoglicosídeos

Polipeptídeos

Quinolonas

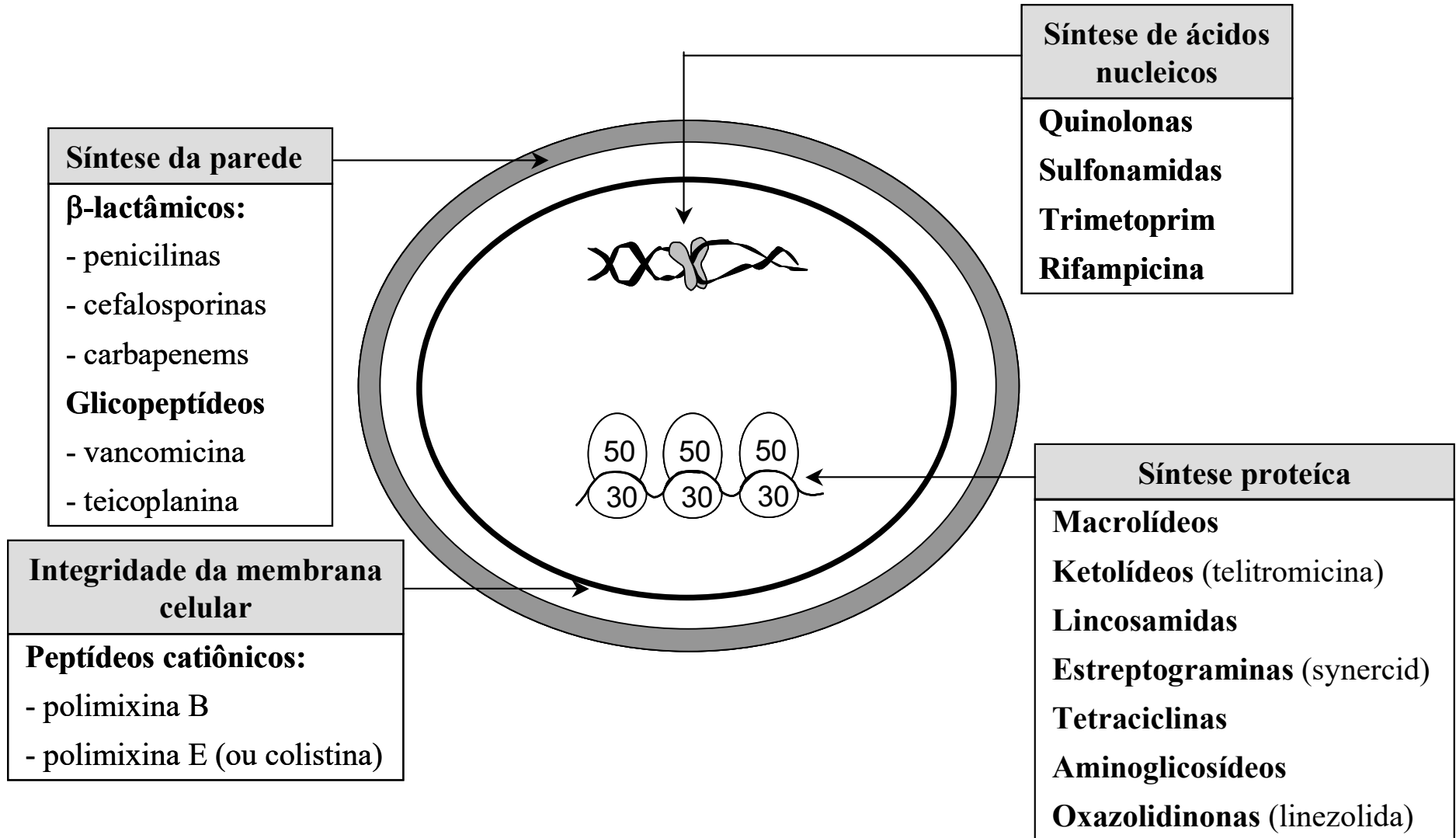
# Classificação dos Antimicrobianos

---

## Mecanismos de Ação

- ✓ Inibição da síntese de parede
- ✓ Alteração da integridade da membrana
- ✓ Inibição da síntese protéica
- ✓ Inibição da síntese de ácidos nucleicos

# Mecanismos de Ação



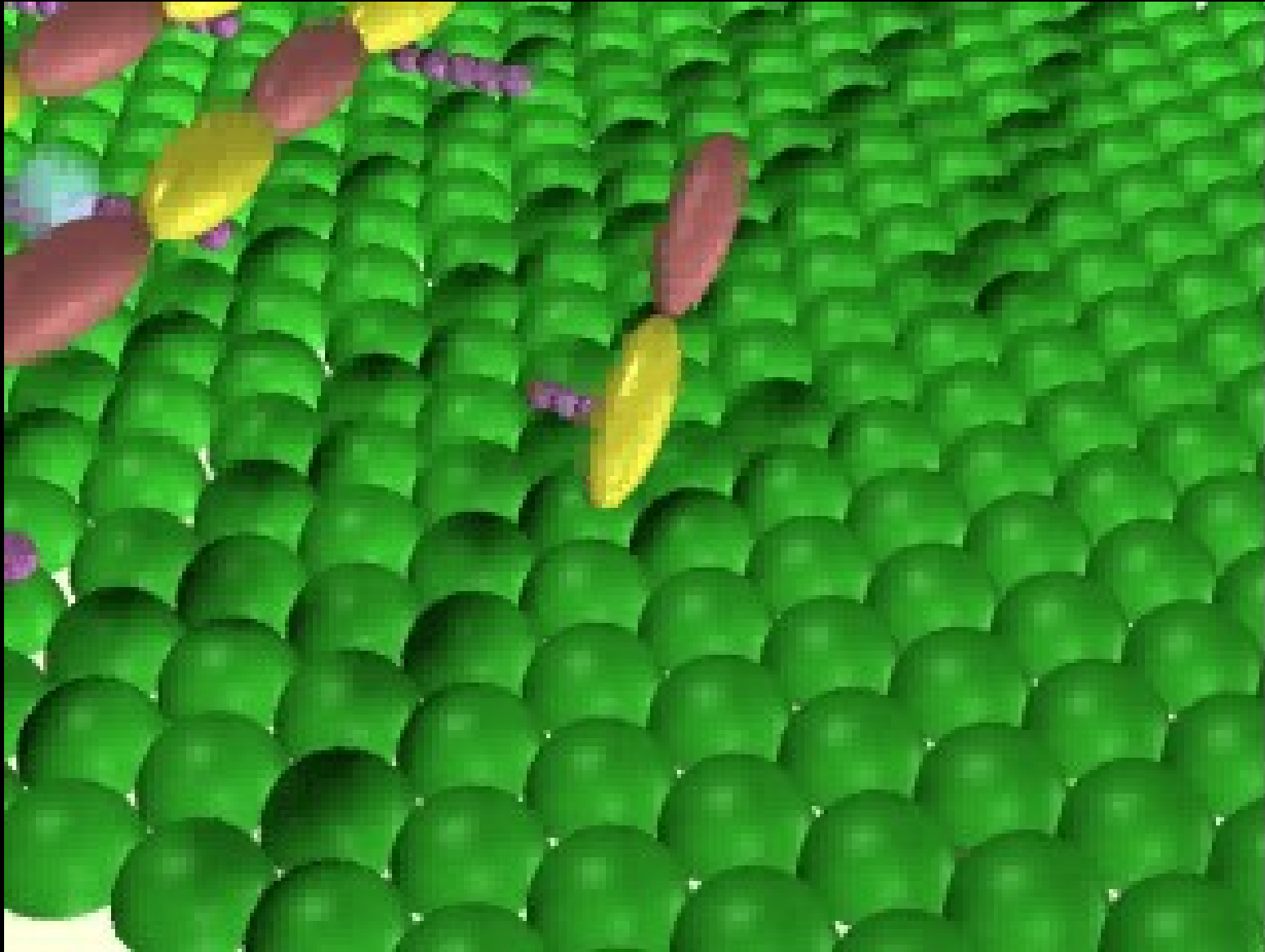
# INIBIÇÃO DA SÍNTESE DA PAREDE CELULAR

**$\beta$ -lactâmicos: PBPs (*protein binding penicillin*)**

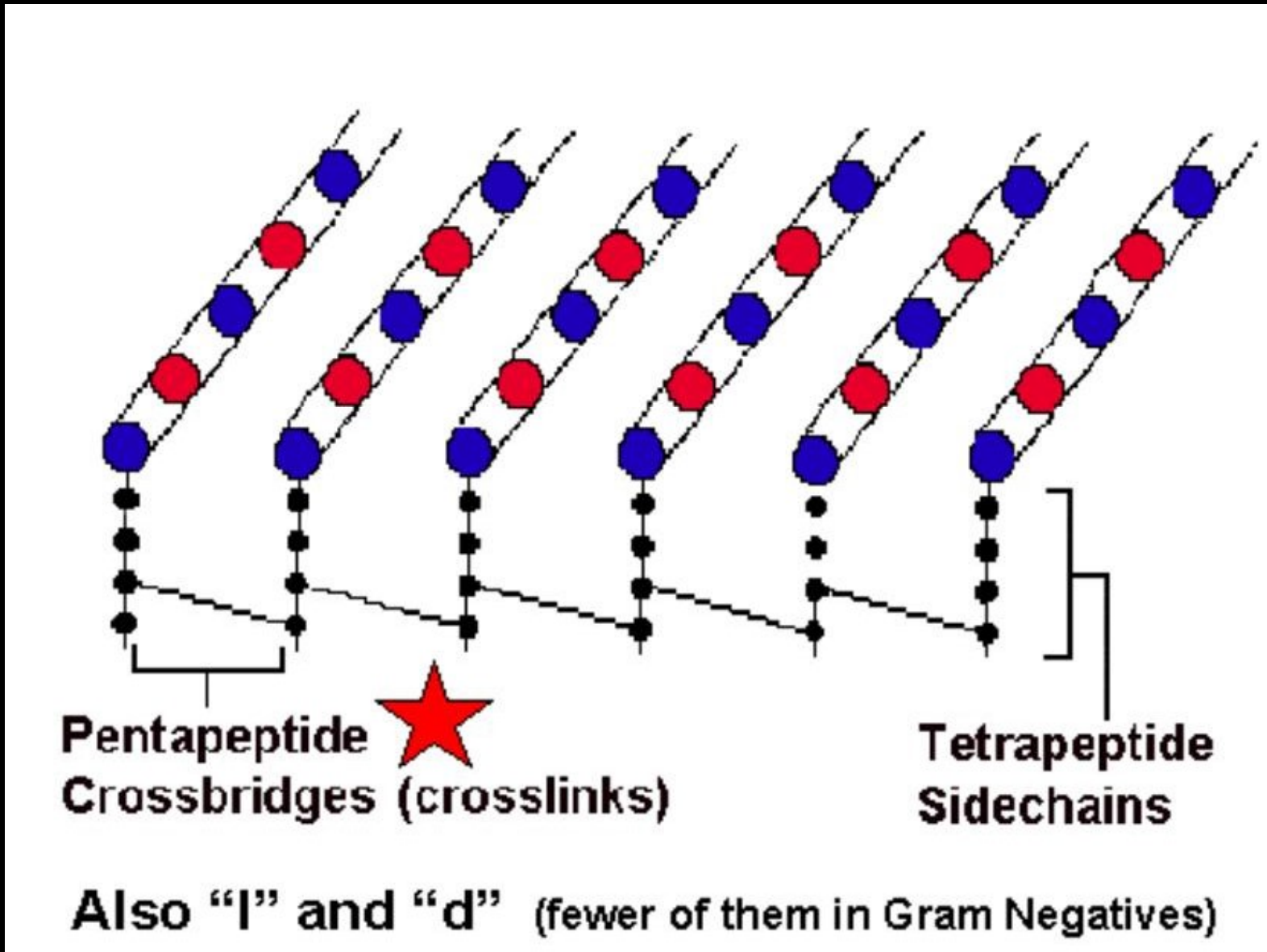
**Glicopeptídeos: Precursores do peptidoglicano**

# Mecanismos de Ação: síntese da parede

---



# Vancomicina: Mecanismo de ação



# Mecanismos de Ação: inibição da parede

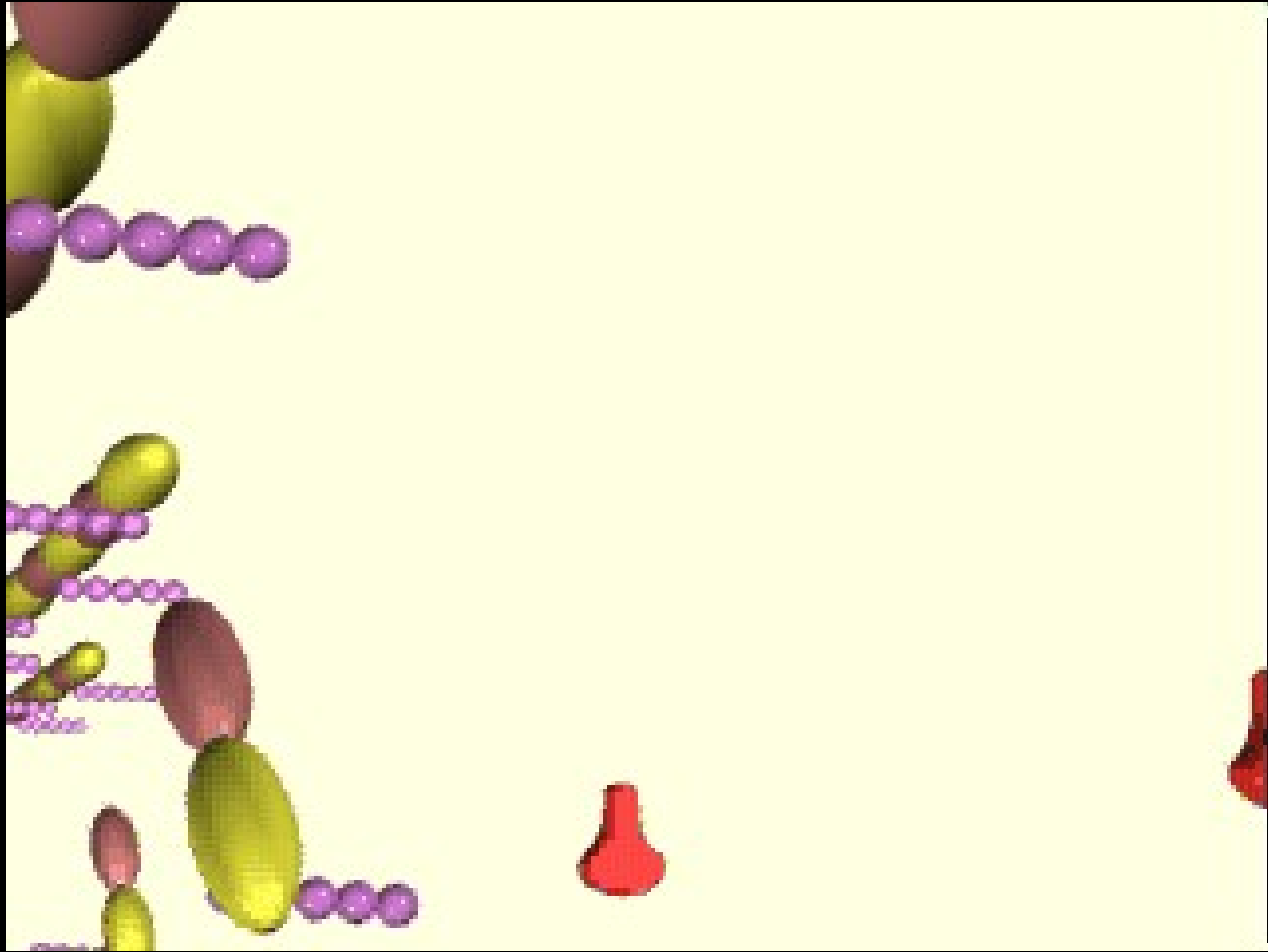
---





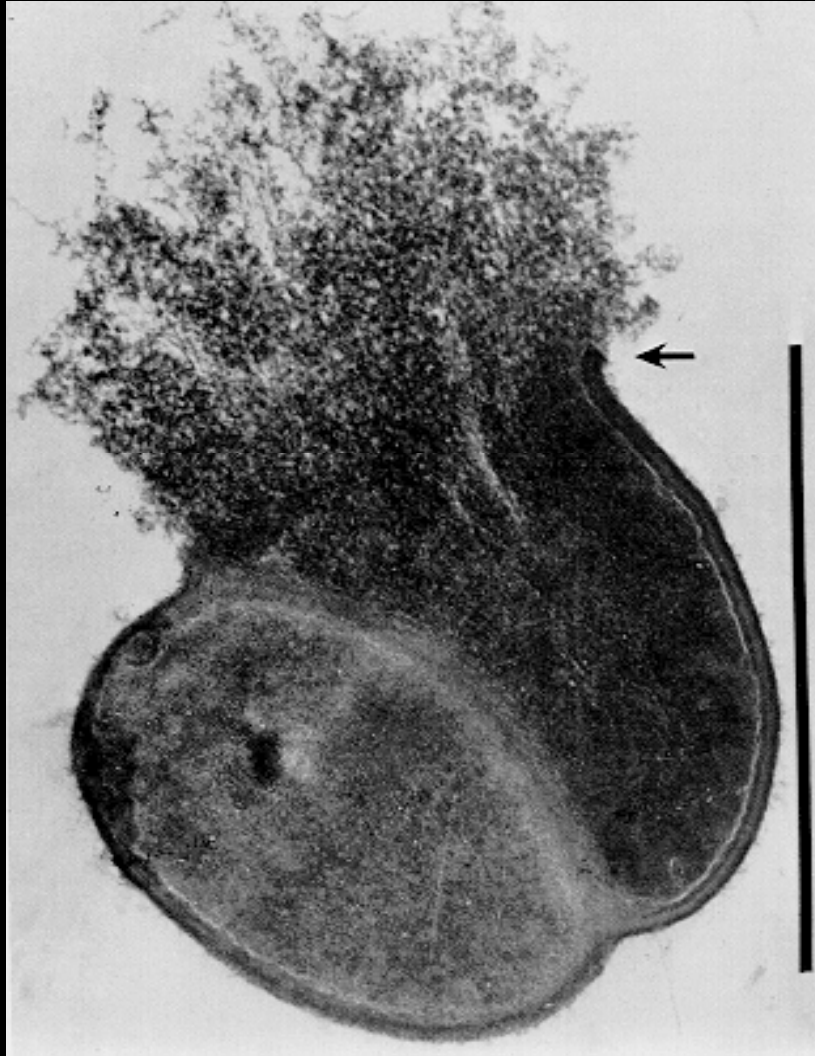
# Mecanismos de Ação: inibição da síntese da parede

---



# Mecanismos de Ação: inibição da parede

---

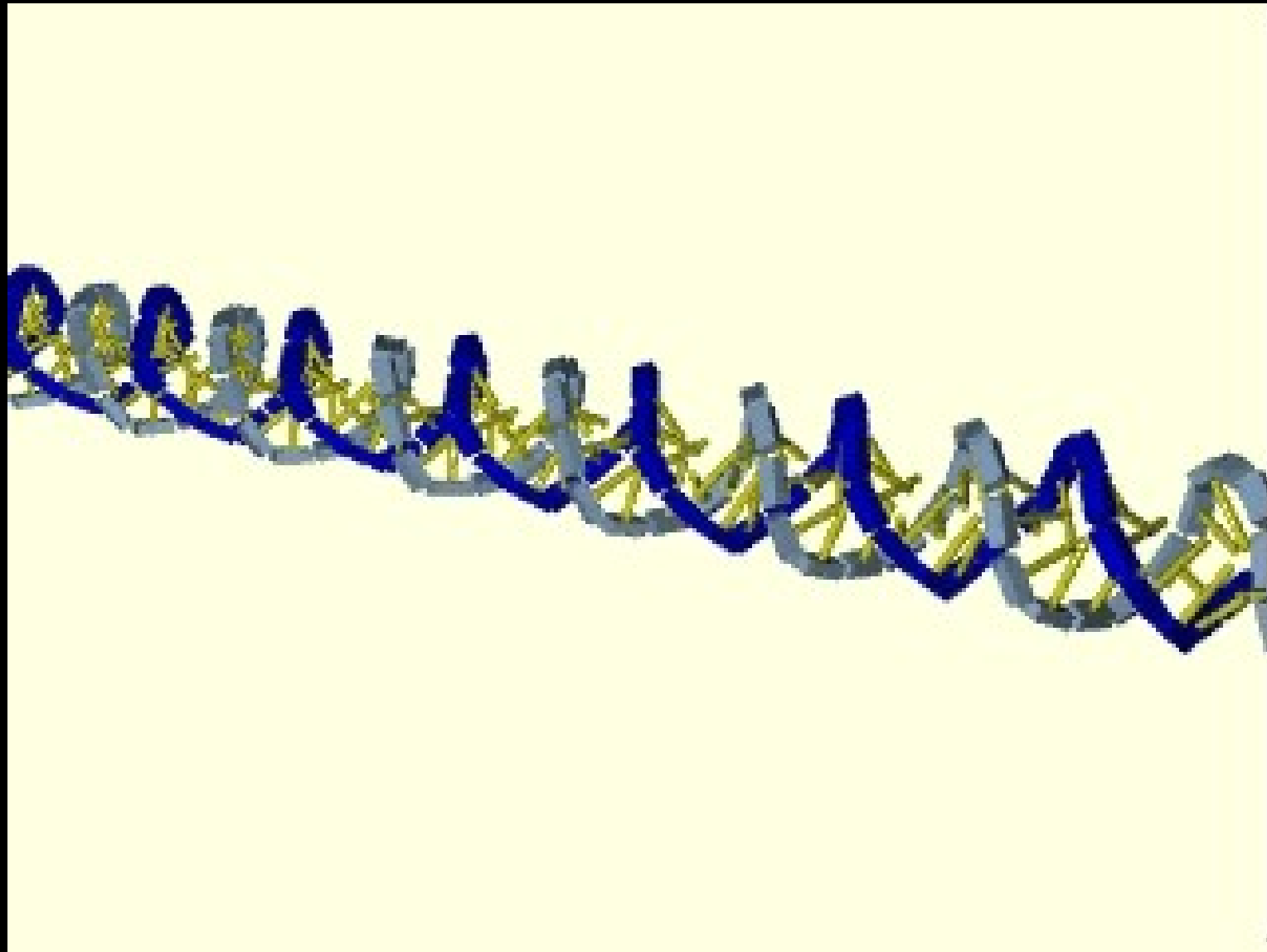


**Bactericida**

# INIBIÇÃO DA TRANSCRIÇÃO DE DNA

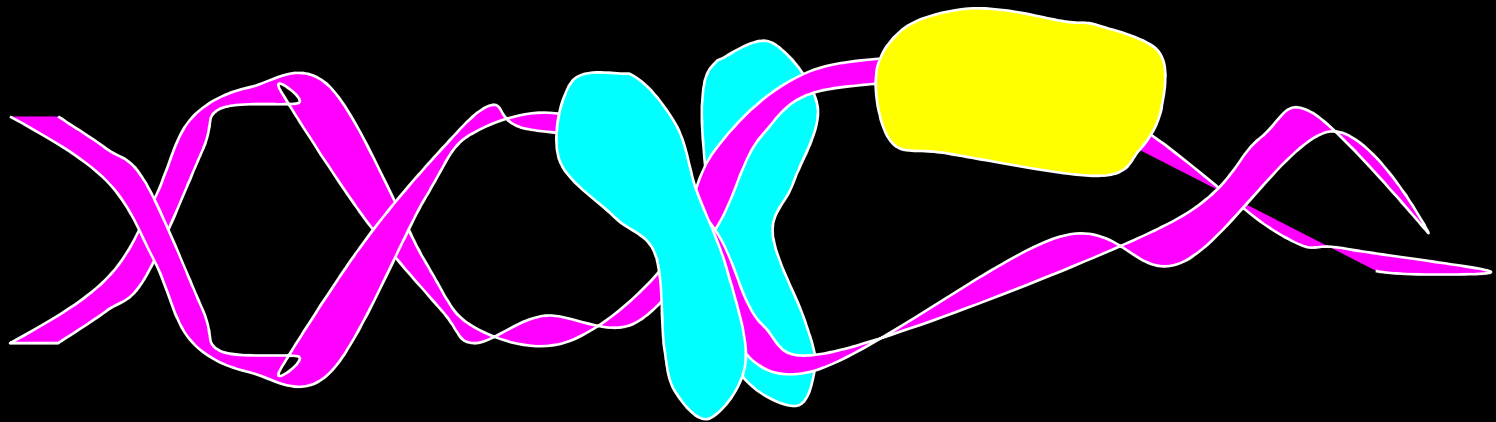
**QUINOLONAS**

**Alvo: DNA Girase**



# Inibição de DNA Girase

---



# Quinolonas: Mecanismo de ação

# INIBIÇÃO DA SÍNTESE PROTÉICA

**Grupo MLS**

**Aminoglicosídeos**

**Alvo: Ribossomos**

# Inibição da Síntese Proteica

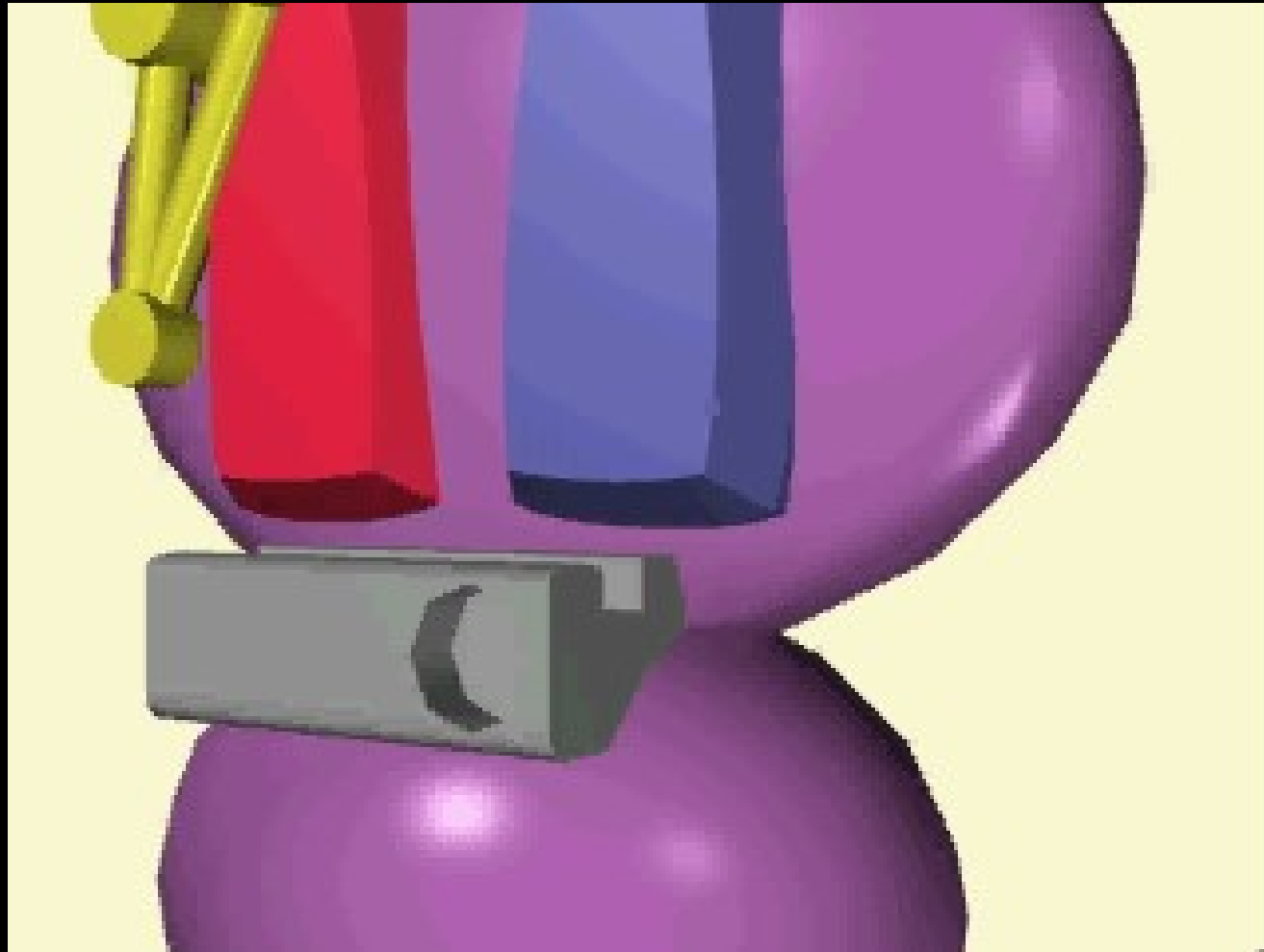
---





# Inibição da Síntese Proteica

---



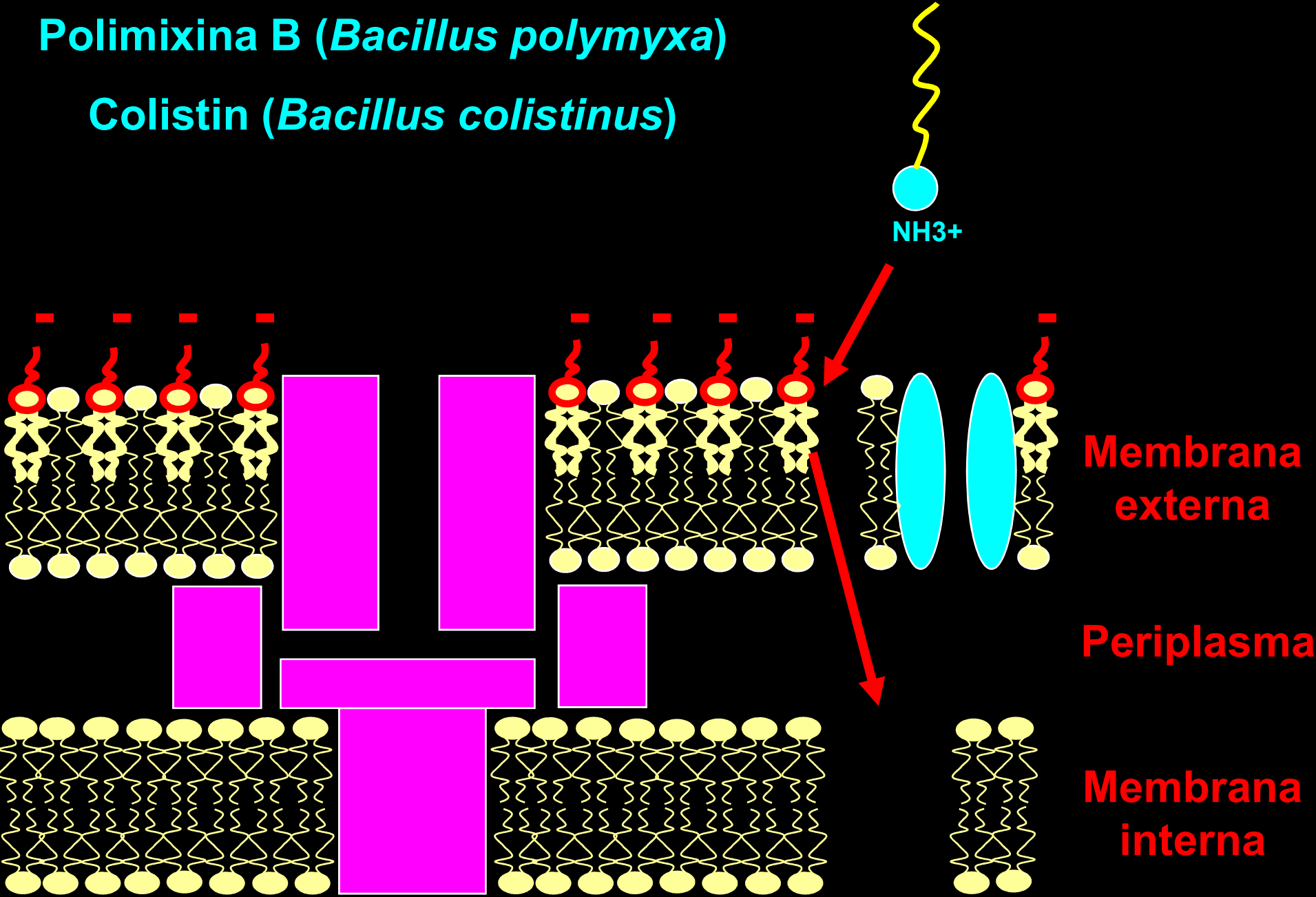
# Disrupção da Membrana

**Polimixinas**

**Alvo: Membrana**

**Polimixina B (*Bacillus polymyxa*)**

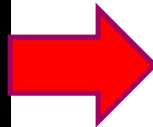
**Colistin (*Bacillus colistinus*)**



# Mecanismos de Resistência

# Como se gera a resistência?

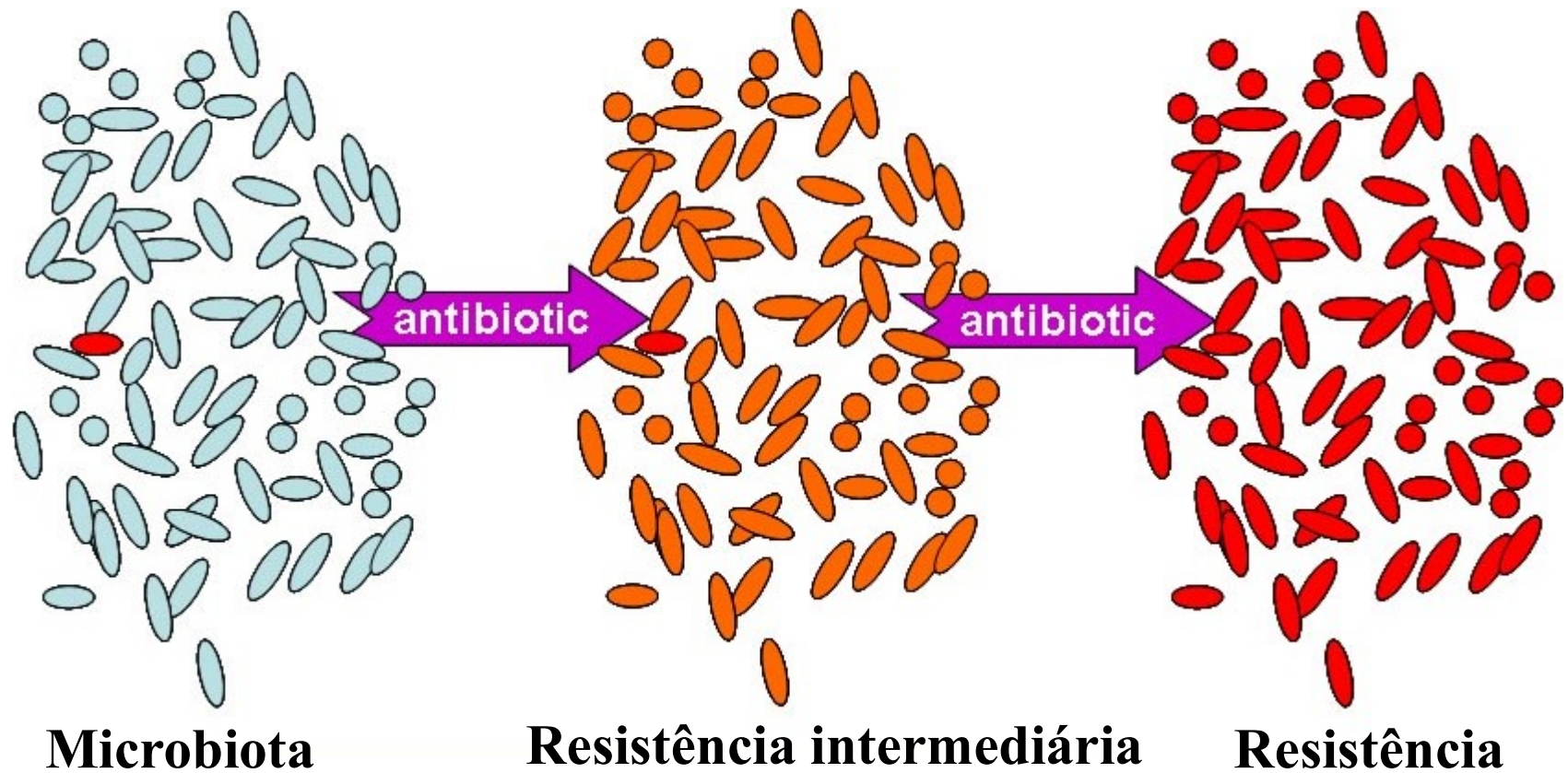
---



# Como se gera a resistência?

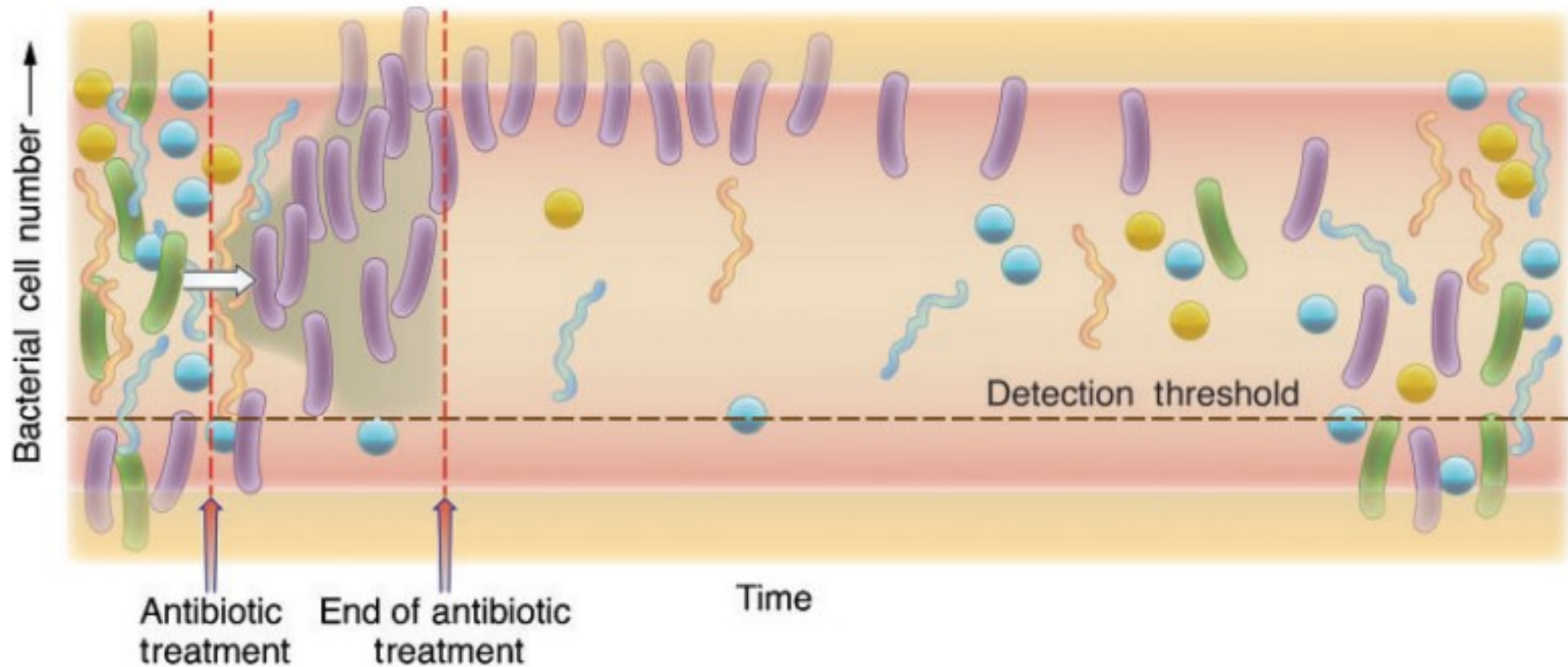
---

Pressão seletiva *in vitro*



# Qué se disemina?

---



**Cepas, clones, genes, plasmídeos?**



# Como produzir bactéria resistentes?

---

## Pressão seletiva *in vivo*



Alta densidade de pacientes  
(superlotação)

+

Fácil circulação de patógenos

+

Condições de higiene  
deficientes

+

Amplio uso de antimicrobianos  
e desinfetantes



# Como produzir bactérias resistentes?

---

Pressão seletiva *in vivo*: criação intensiva



Alta densidade de animais em espaço reduzido

+

Fácil circulação de patógenos

+

Condições de higiene deficientes

+

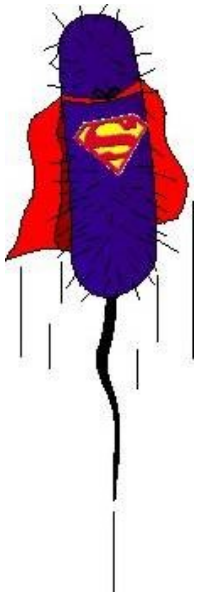
Amplo uso de antimicrobianos e desinfetantes (profilático/promotor)



*Lancet Infect Dis.* 15:1243. 2015.

# Super Bactérias

---



**Bactérias resistentes aos antibacterianos:  
Multirresistentes (MDR), Resistência  
extrema (XDR), Panresistente (PDR)**

*Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC-2

*Pseudomonas aeruginosa* produtora de IMP-1

*Acinetobacter baumannii* produtor de OXA-23

*Escherichia coli* produtora de CTX-M

Enterobactérias produtoras de NDM-1

# Patógenos de prioridad crítica

WHO PRIORITY PATHOGENS LIST  
FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS



World Health  
Organization

## Priority 1: CRITICAL<sup>#</sup>

*Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant

*Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae*<sup>\*</sup>, carbapenem-resistant, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin-resistant

## En qué microorganismos?

Enterobacteriales (*E. coli*, *K. pneumoniae*), *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterococcus spp.*

*Campylobacter*, fluoroquinolone-resistant

*Salmonella spp.*, fluoroquinolone-resistant

*Neisseria gonorrhoeae*, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

## Priority 3: MEDIUM

*Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible

*Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant

*Shigella spp.*, fluoroquinolone-resistant

# Mecanismos de Resistência

---

- ✓ Fisiológica
- ✓ Pressão Seletiva
- ✓ Adquirida
- ✓ Intrínseca

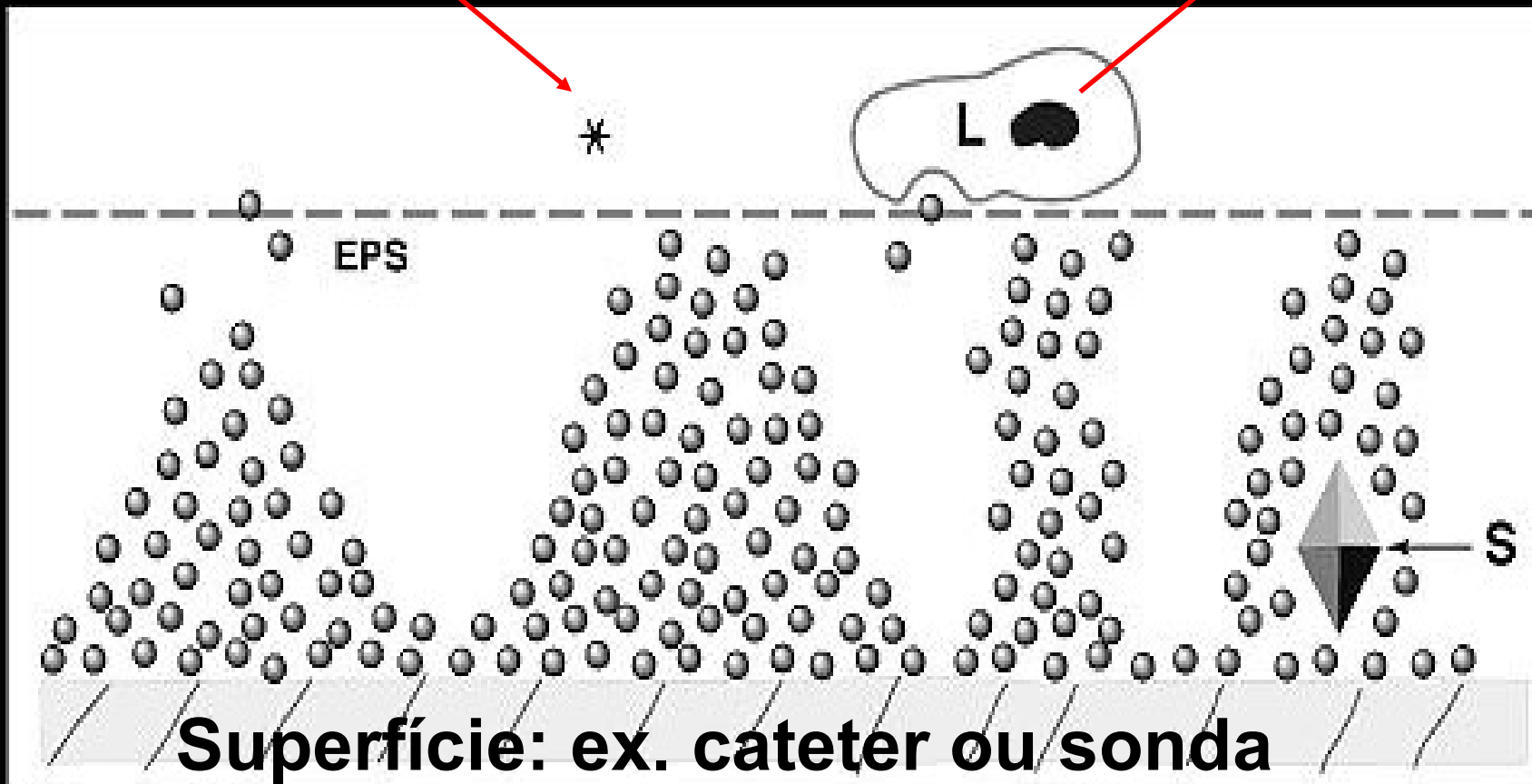
# **BIOFILMES**

**Um Problema Multidisciplinar**

# Biofilme

antibiótico

macrófago



# Resistência

---

- ✓ Fisiológica
- ✓ Pressão Seletiva
- ✓ Adquirida
- ✓ Intrínseca

## 2. Pressão Seletiva

---



# Resistência

---

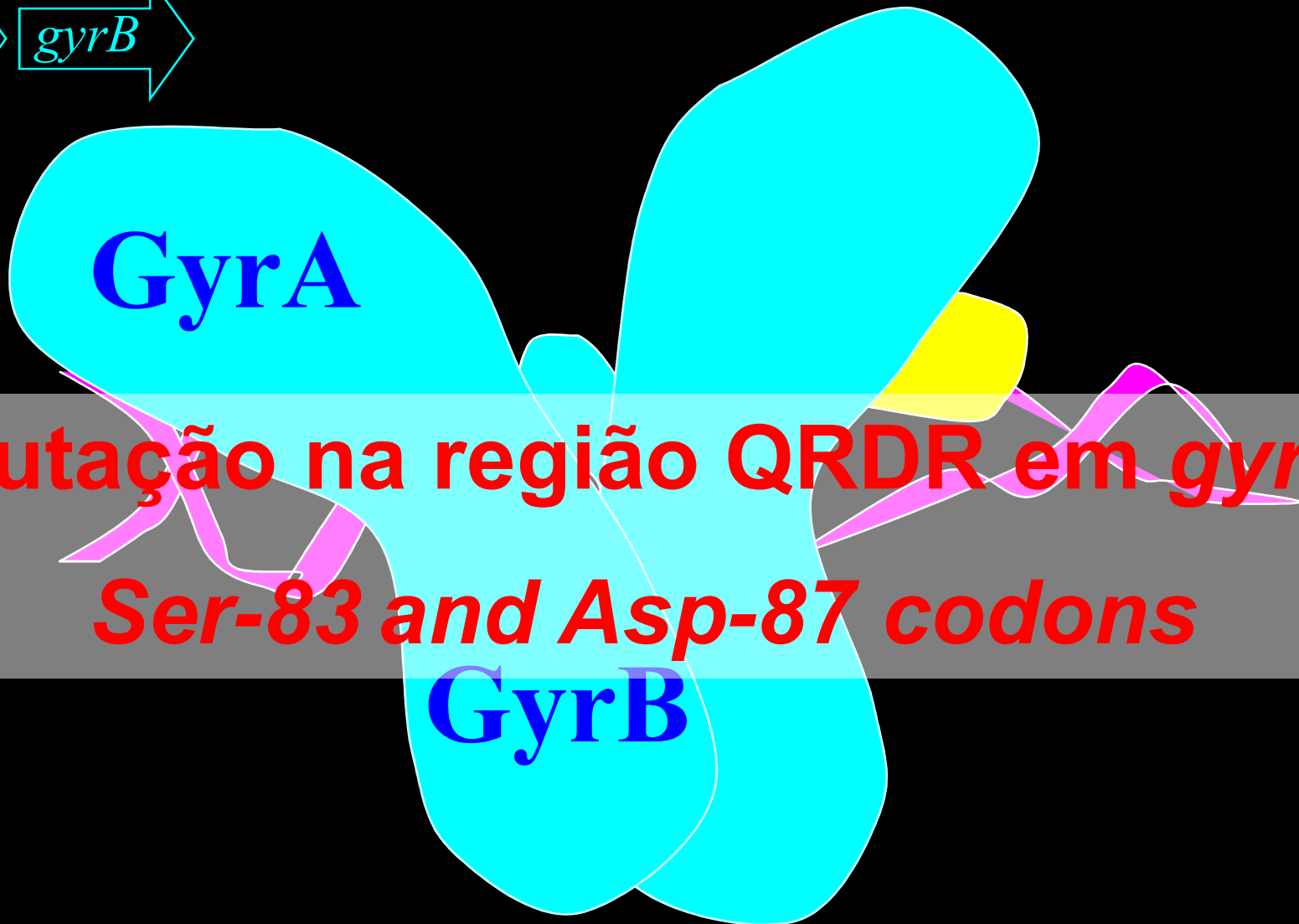
- ✓ Fisiológica
- ✓ Pressão Seletiva
- ✓ Adquirida
- ✓ Intrínseca

# **Resistência adquirida por Mutação**

---

# 1. Alteração do alvo

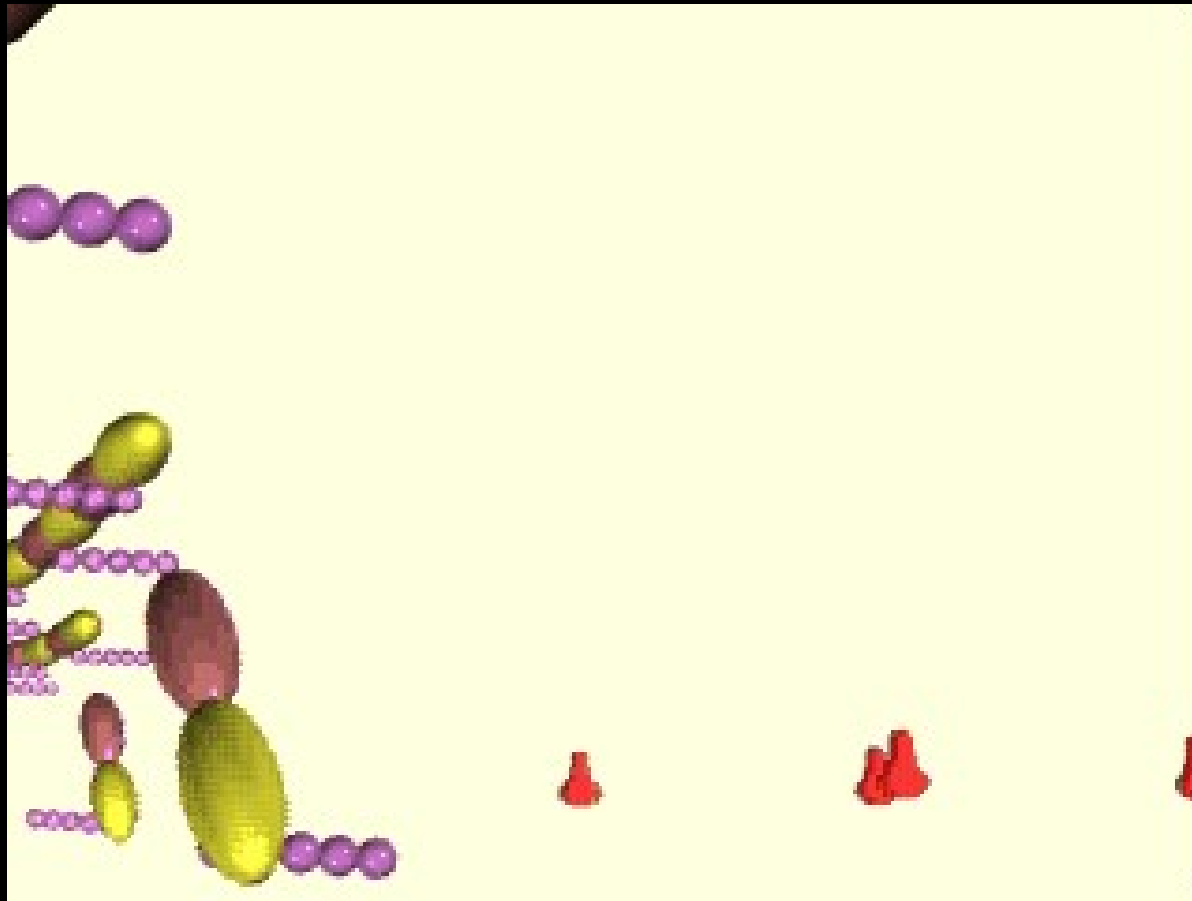
---



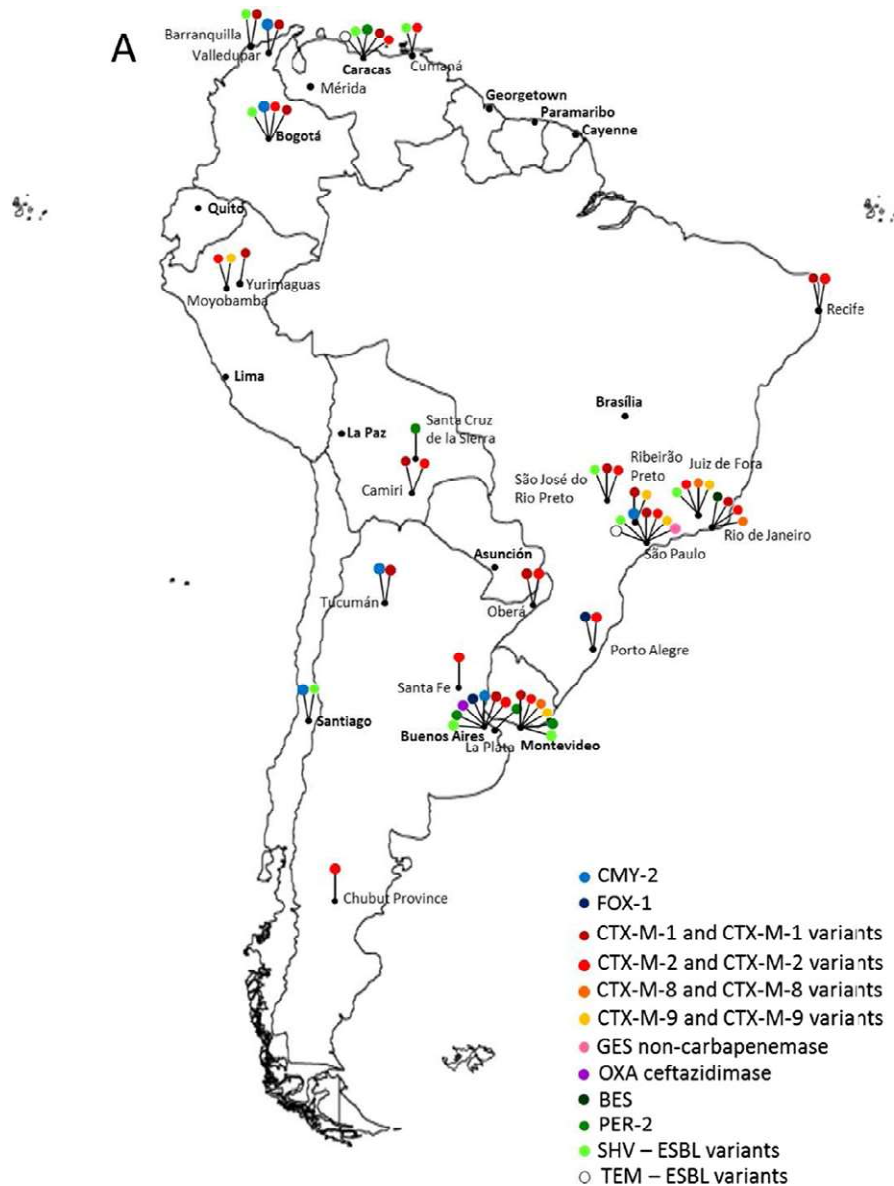
**Mutação na região QRDR em *gyrA***  
***Ser-83 and Asp-87 codons***

# 4. Resistência adquirida ou intrínseca: Produção de Beta-lactamases

---



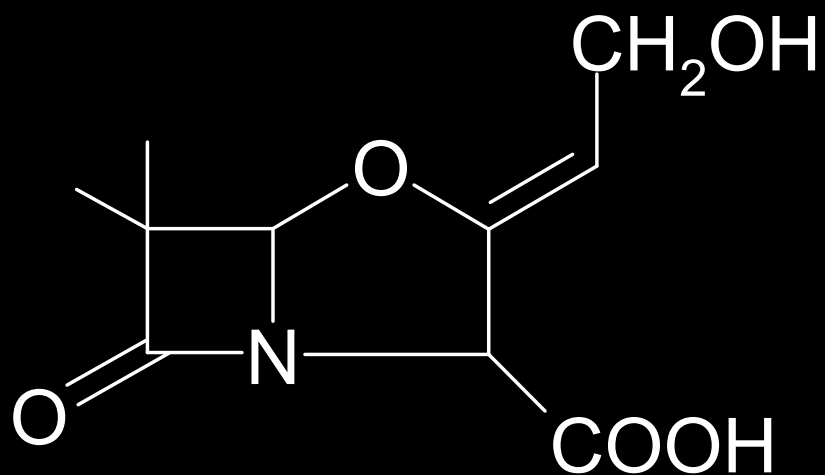
# CTX-M: principal ESBL (beta lactamase de amplio espectro = R para cefalosporinas)



Bonelli et al., *Drug Resist Updat.* 2014;17:24-36.

# Inibidores de $\beta$ -lactamase

---



**Ácido Clavulânico**

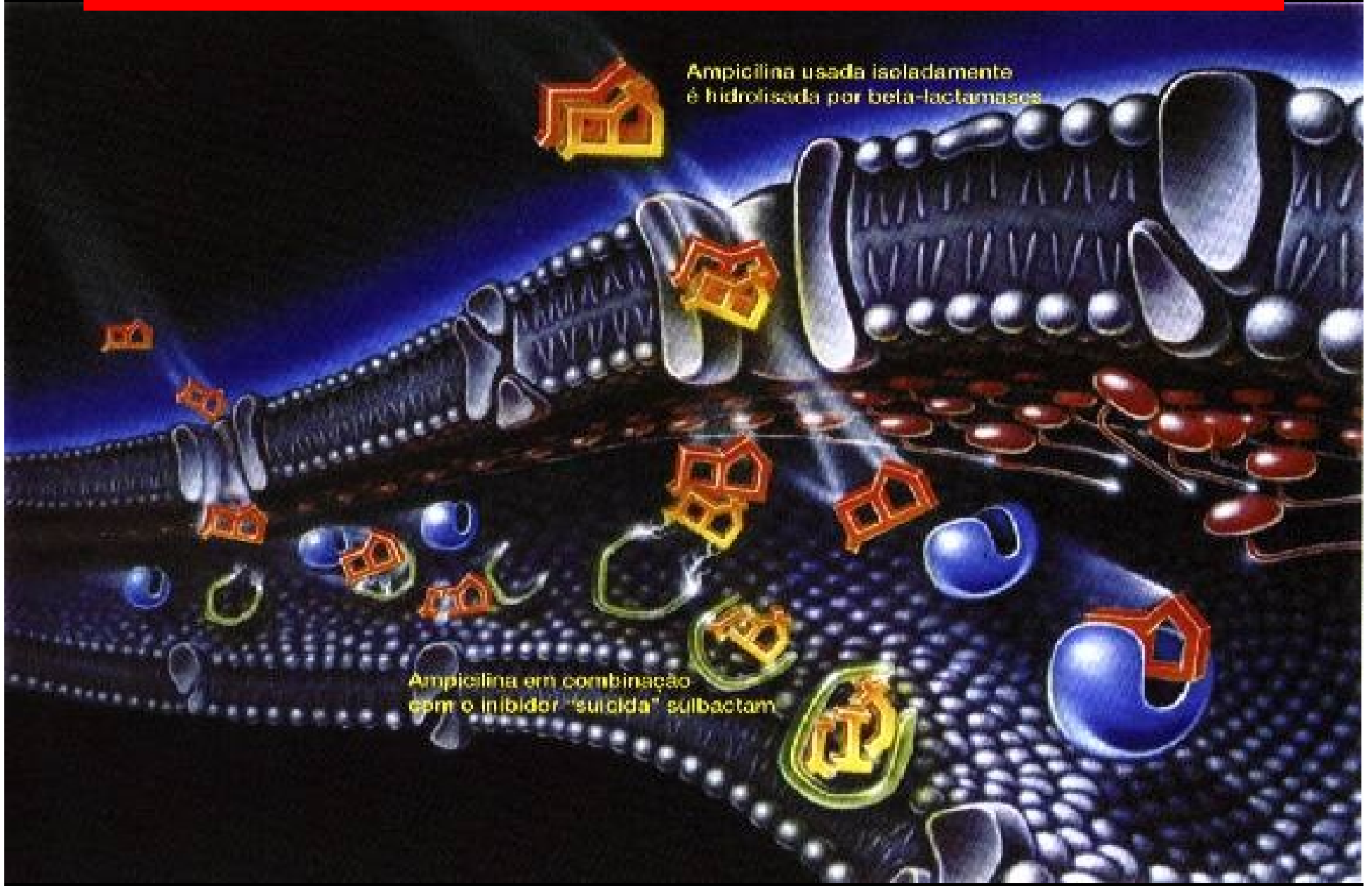
**Sulbactam**

**Tazobactam**

# Inibidores de $\beta$ -lactamase

Ampicilina usada isoladamente  
é hidrolisada por beta-lactamases

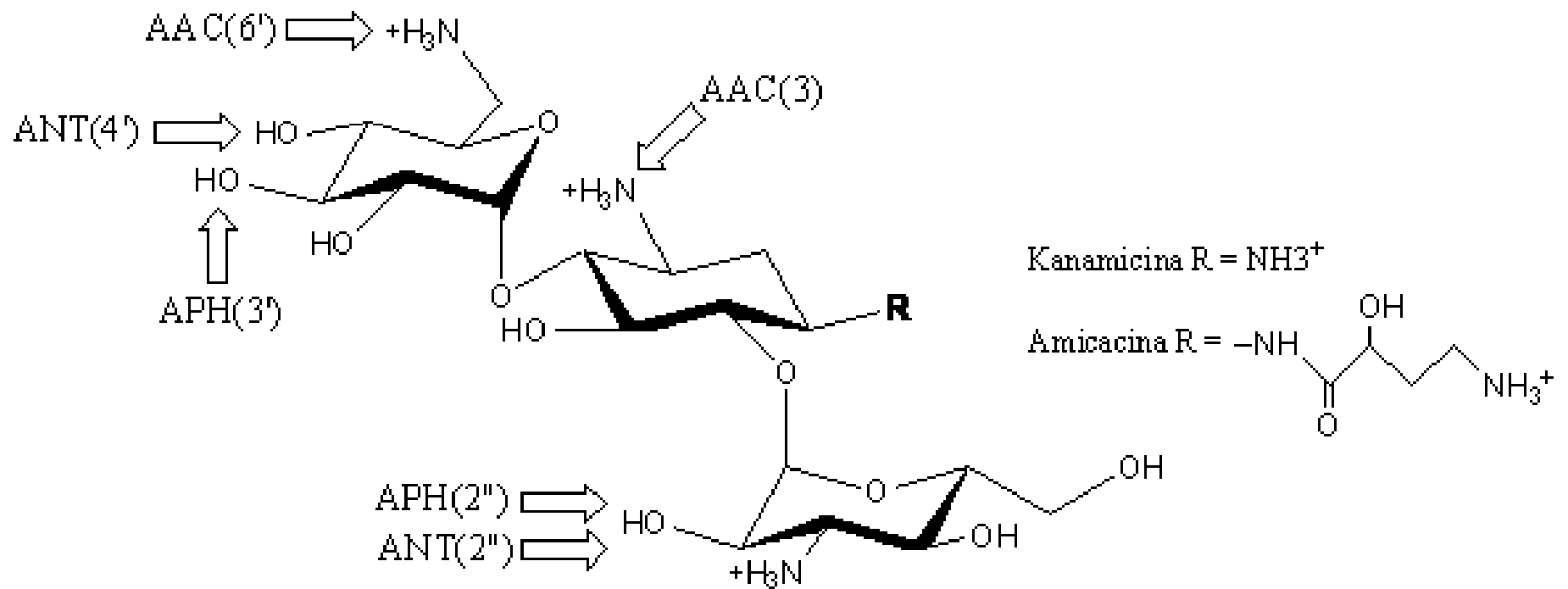
Ampicilina em combinação  
com o inibidor "suicida" sulbactam



# 3. Resistência adquirida

---

## Modificação enzimática e Aminoglicosídeos





## 4. Resistência intrínseca (Bomba de efluxo)

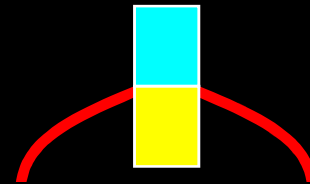
# Multirresistência

---

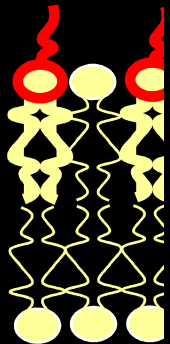
Colitin ou  
polimixina B



# Sistema de Efluxo



## RESISTÊNCIA



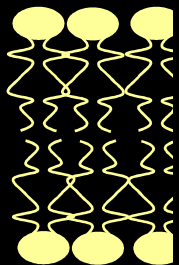
$\beta$ -lactâmicos

1a

1

Fluoroquinolonas

na



Tetraciclinas

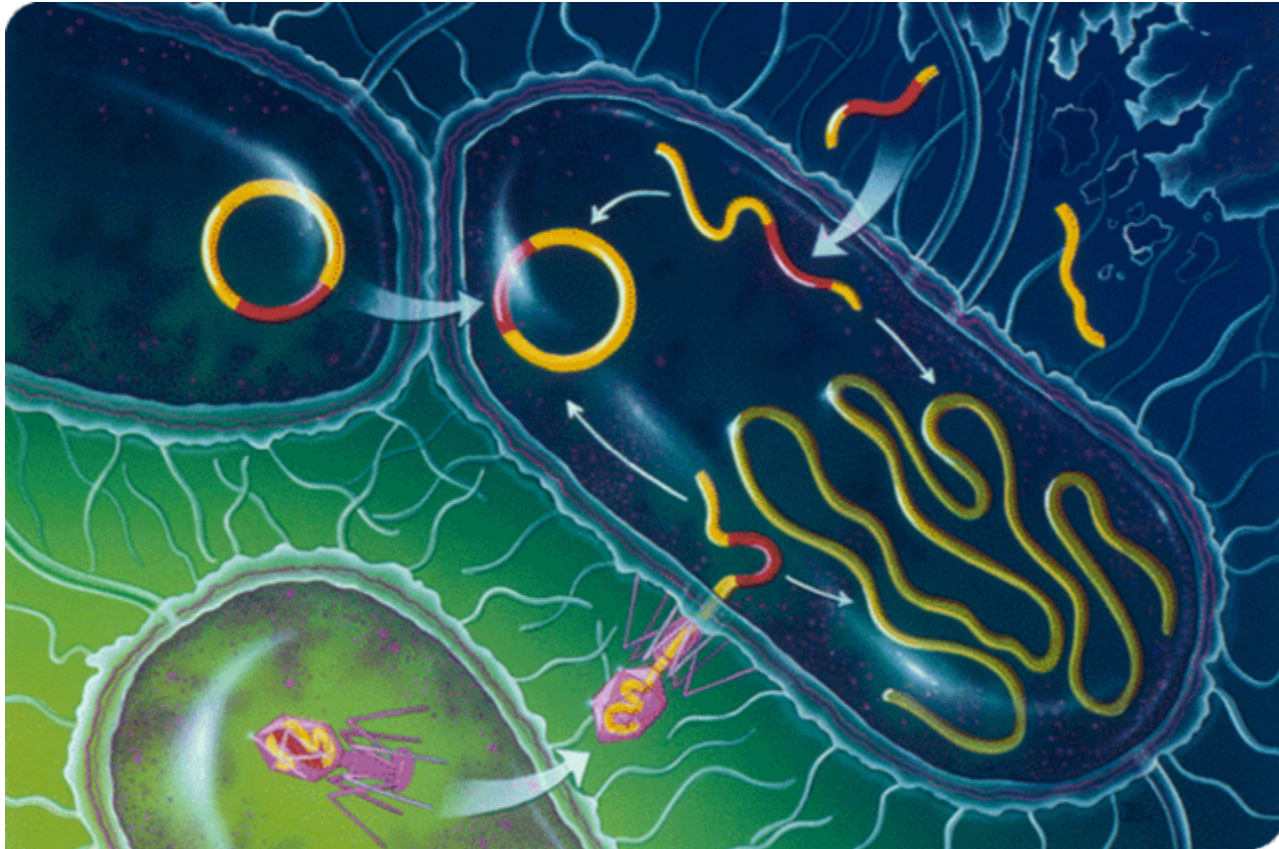
1a

Cloranfenicol

*MexA* SXT

# Mobilização genética

---



**ESTUDO DA SUSCEPTIBILIDADE  
ANTIBACTERIANA “IN VITRO”**

# Antibiograma

---

**Objetivo:**

**“Predizer *in vitro* o que acontecerá *in vivo*”**

**Assistência terapêutica**



**Epidemiologia**

# Antibiograma

---

1. Métodos de diluição
2. E-Test
3. Sistemas Automatizados
4. Método de difusão do disco

# Antibiograma

---

- Metodologia estandardizada
  - NCCLS: *The National Committee for Clinical Laboratory Standards***
  - CLSI: *Clinical and Laboratory Standards Institute***
  - BSAC: *British Society for Antimicrobial Chemotherapy***
- Modificações para bactérias fastidiosas
- Controle de Qualidade
  - Cepas ATCC**
    - E. coli* 25922**
    - P. aeruginosa* 27853**
    - S. aureus* 25923**



# CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

M7-A6  
Vol. 23 No. 2  
Substitui a Norma M7-A5  
Vol. 20 No. 2

---

Metodologia dos Testes de Sensibilidade a Agentes Antimicrobianos por Diluição para Bactéria de Crescimento Aeróbico: Norma Aprovada - Sexta Edição

M100-S15  
Vol. 25 No. 1  
Substitui a Norma M100-S14  
Vol. 24

---

Normas de Desempenho para Testes de Sensibilidade Antimicrobiana:  
15º Suplemento Informativo

← → ↻ ⓘ Não seguro | brcast.org.br



# BrCAST

Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing



## Gratuito

17 de Março de 2019

# Adicionalmente existe BrCASTVet







Prezados colegas da área de saúde,


Ratificando o compromisso assumidos pelas quatro Sociedades Científicas que compõem o BrCAST, tornamos disponível em Português a versão 2019 da Tabela de Pontos de Corte Clínicos do BrCAST-EUCAST.

Click no link ao lado para acessar: [Tabela pontos de corte clínicos versão 2019](#)

A tabela atualizada é necessária para a implementação das recomendações da Portaria nº 64 do Ministério da Saúde que torna compulsória o uso das normas do BrCAST-EUCAST em todos os laboratórios clínicos no Brasil.

← → ↻ ⓘ Não seguro | eucast.org

Home Contact Sitemap    



# EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING


European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

[Organization](#)

[EUCAST News](#)

[Definitions of S, I and R](#)

[Clinical breakpoints and dosing](#)



QUICK NAVIGATION ▾

# Antibiograma

---

1. Métodos de diluição
2. Sistemas Automatizados
3. E-Test
4. Método de difusão do disco

# 1. Macrodiluição em caldo

---

- ✓ uso de diluições duplas ex: 1, 2, 4, 8, 16.....µg/mL
- ✓ total 8 concentrações (1 - 2 ml por tubo)
- ✓ inocular com suspensão *standard* ( $5 \times 10^5$  ufc/mL)
- ✓ temperatura de incubação 37° C
- ✓ **Interpretação: TURBIDÊZ**

# Meio de cultura

---

- ✓ Caldo ou ágar Mueller-Hinton
- ✓ Meio quimicamente puro
- ✓ Adição de fatores de crescimento  
quando necessário ex. 5% sangue

# Padronização do inóculo

## Escala 0,5 de Mc Farland

Tubo	0,5	1	2	3	4	5	6
Barium chloride 1,175% (mL)	0.05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6
Sulfuric acid 1% (mL)	9.95	9,9	9,8	9,7	9,6	9,5	9,4
Cell density ( $\times 10^8$ /mL)	1,5	3	6	9	12	14	18

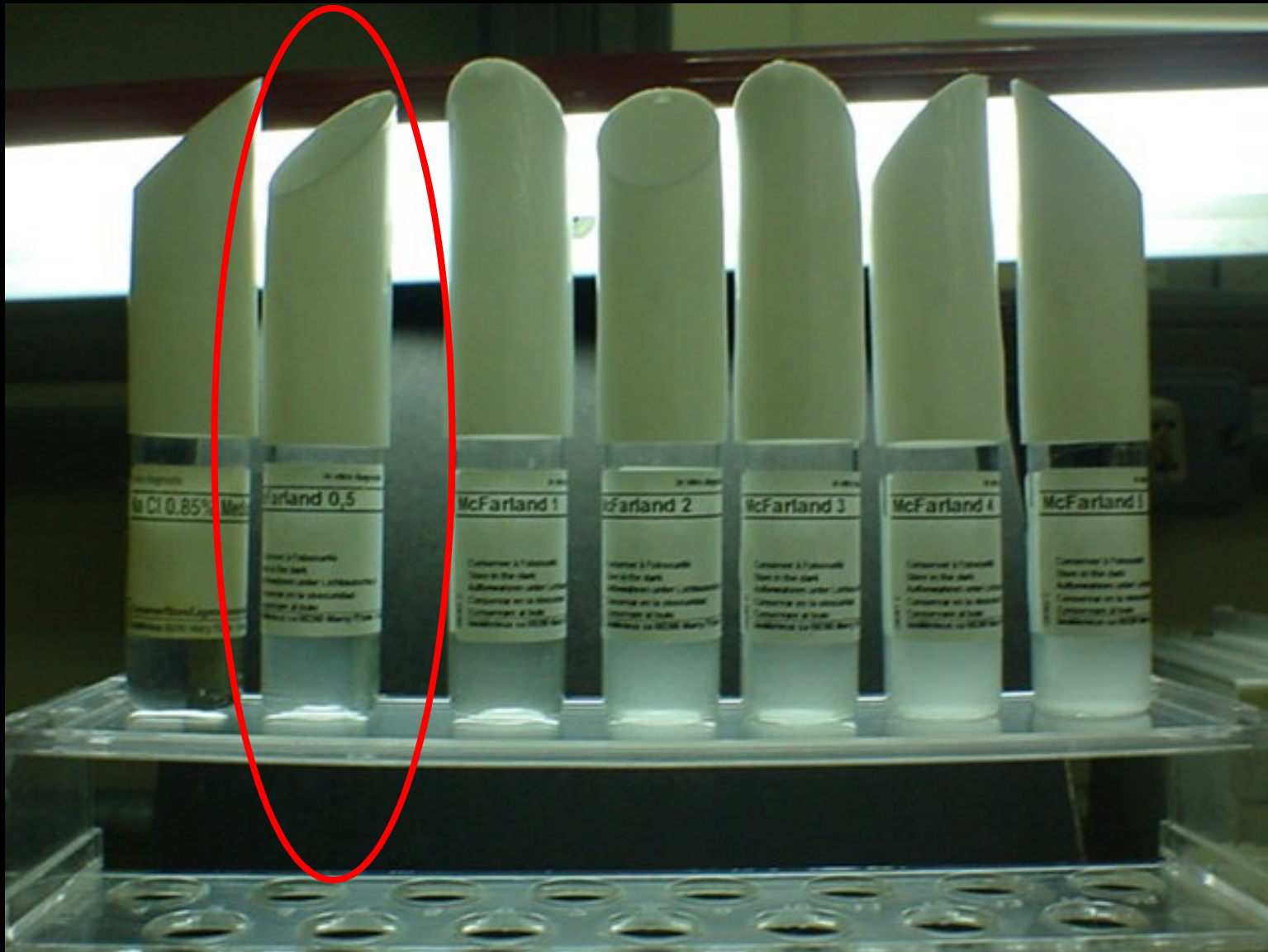


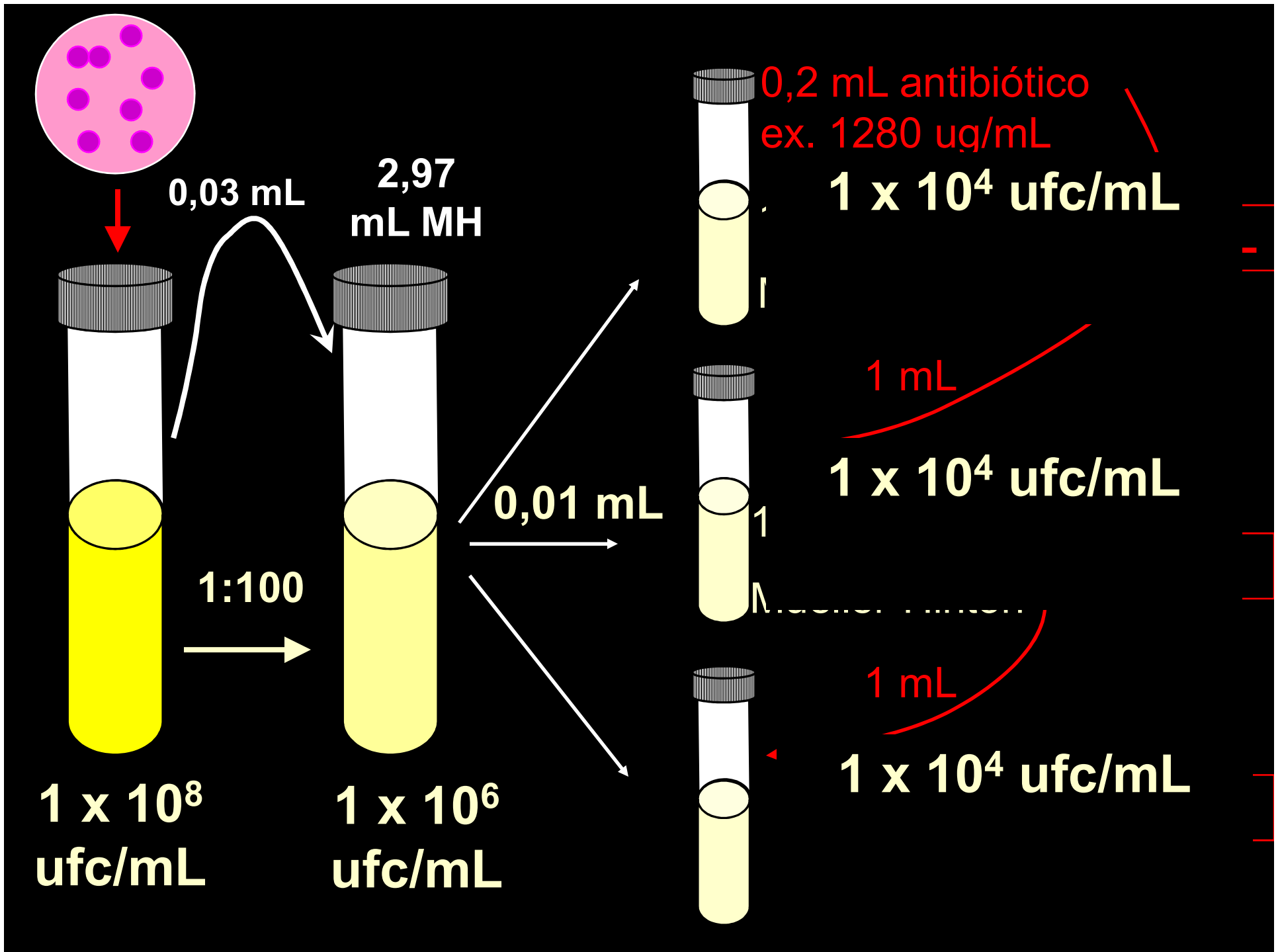
Escala 0,5 de Mc Farland equivalente à leitura no espectrofotômetro = absorvância 0,08 - 0,1 (comprimento de onda 625  $\eta$ m)



# Escala 0,5 de Mc Farland

---







# Condições de incubação

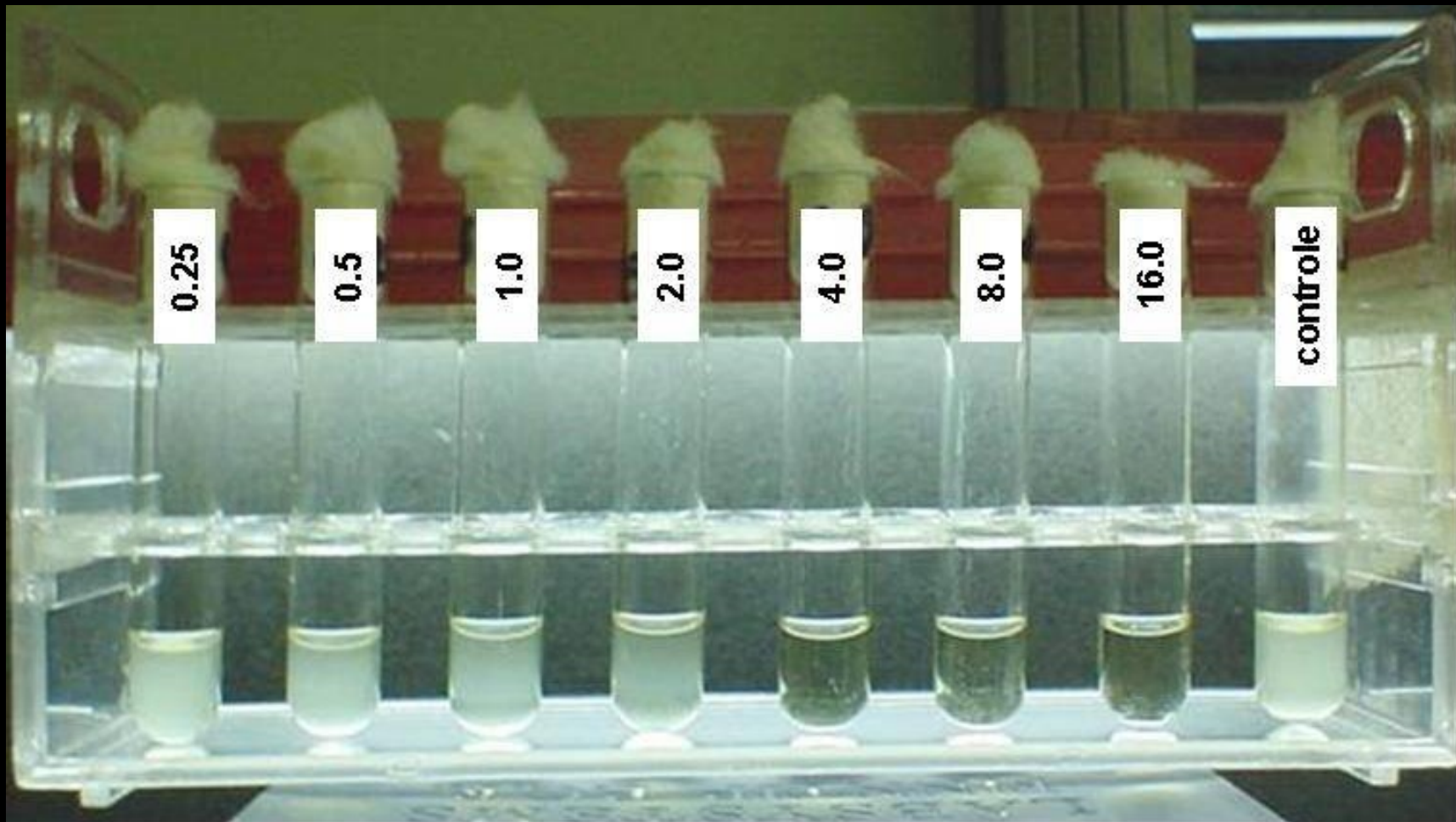
---

- ✓  $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$
- ✓ 18 – 24 horas
- ✓ Aerobiose, microaerofilia ou anaerobiose segundo requerimento do microrganismo



**Concentração inibitória mínima (CIM):** menor concentração do antimicrobiano que inibe o crescimento macroscópico do microrganismo. Expresso em  $\mu\text{g/mL}$

# 1. Macrodiluição em caldo



Cepa de *E. coli* ATCC 25922 apresentando uma CIM para Ampicilina  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ . Método de Macrodiluição.

# 1. Macrodiluição em caldo

---

## Vantagens

- Resultado quantitativo = CIM

## Desvantagens

- Trabalhoso
- Quantidade de reagente
- Espaço requerido
- Erros de manipulação

# Concentração inibitória mínima

---

“Maior diluição do antibiótico que produz a inibição do crescimento macroscopicamente visível” (após 18-24 h)

## 1- Estabelecimento de esquemas terapêuticos

Concentração no sangue  $C_{\text{máx}}$  = 4 - 8 vezes > CIM

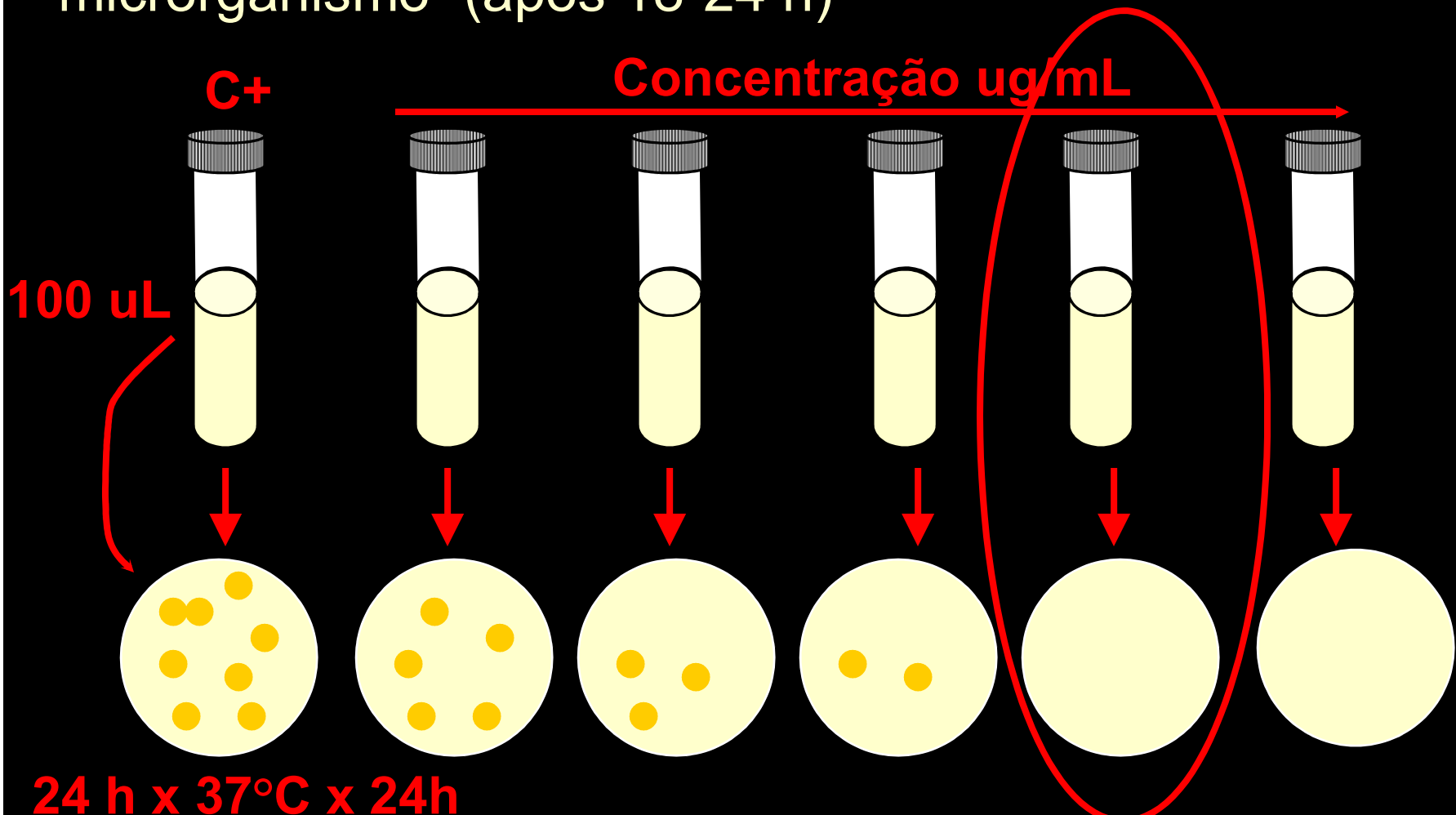
Concentração no liquor = 10 vezes > CIM

## 2 - Monitoramento da evolução da resistência

tipagem epidemiológica

# Concentração bactericida mínima

“Maior diluição do antibiótico que produz a morte do microrganismo” (após 18-24 h)



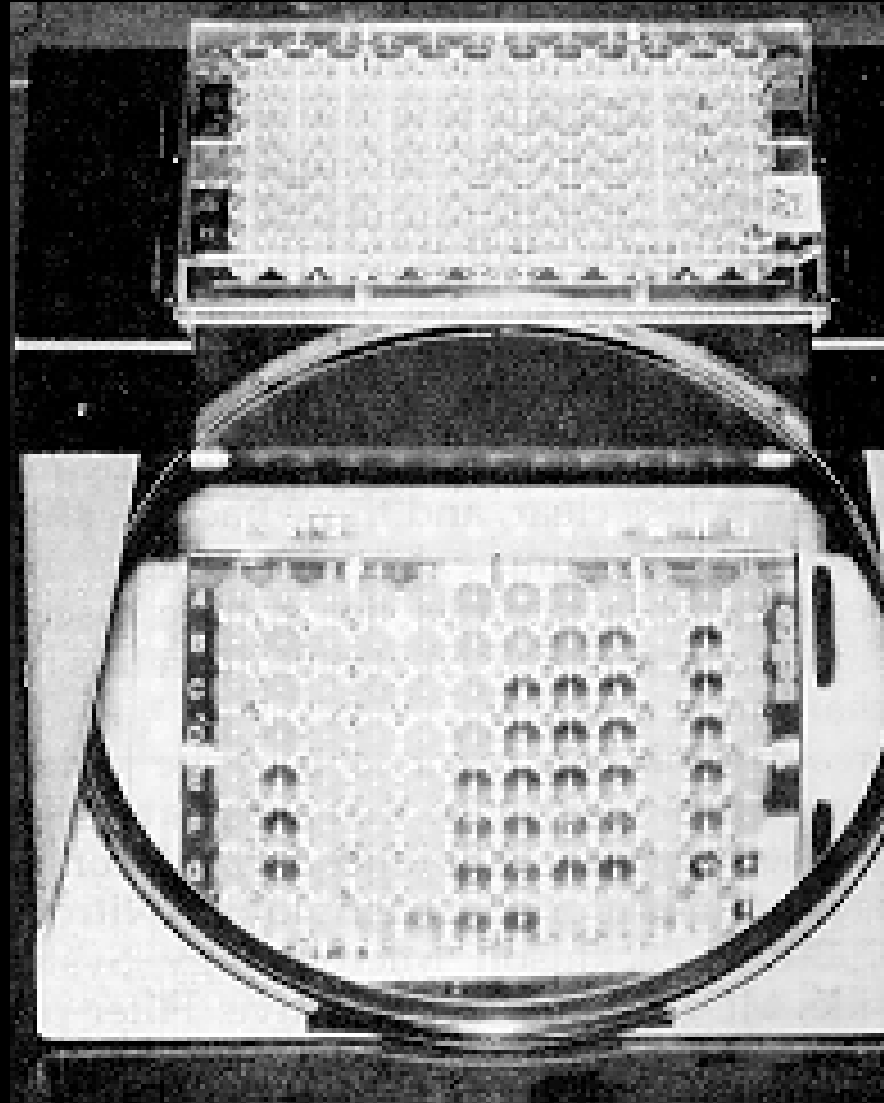
## 2. Microdiluição em caldo

---

- ✓ Uso de microplacas (96 pocinhos)
- ✓ 100 uL → 8 diluições duplas → 12 antimicrobianos
- ✓ 1 - 5 uL de inoculo *standard*
- ✓ 16 - 20 horas → Leitura no computador (fotômetro)

## 2. Microdiluição em caldo

---







## 2. Microdiluição em caldo

---

### Vantagens

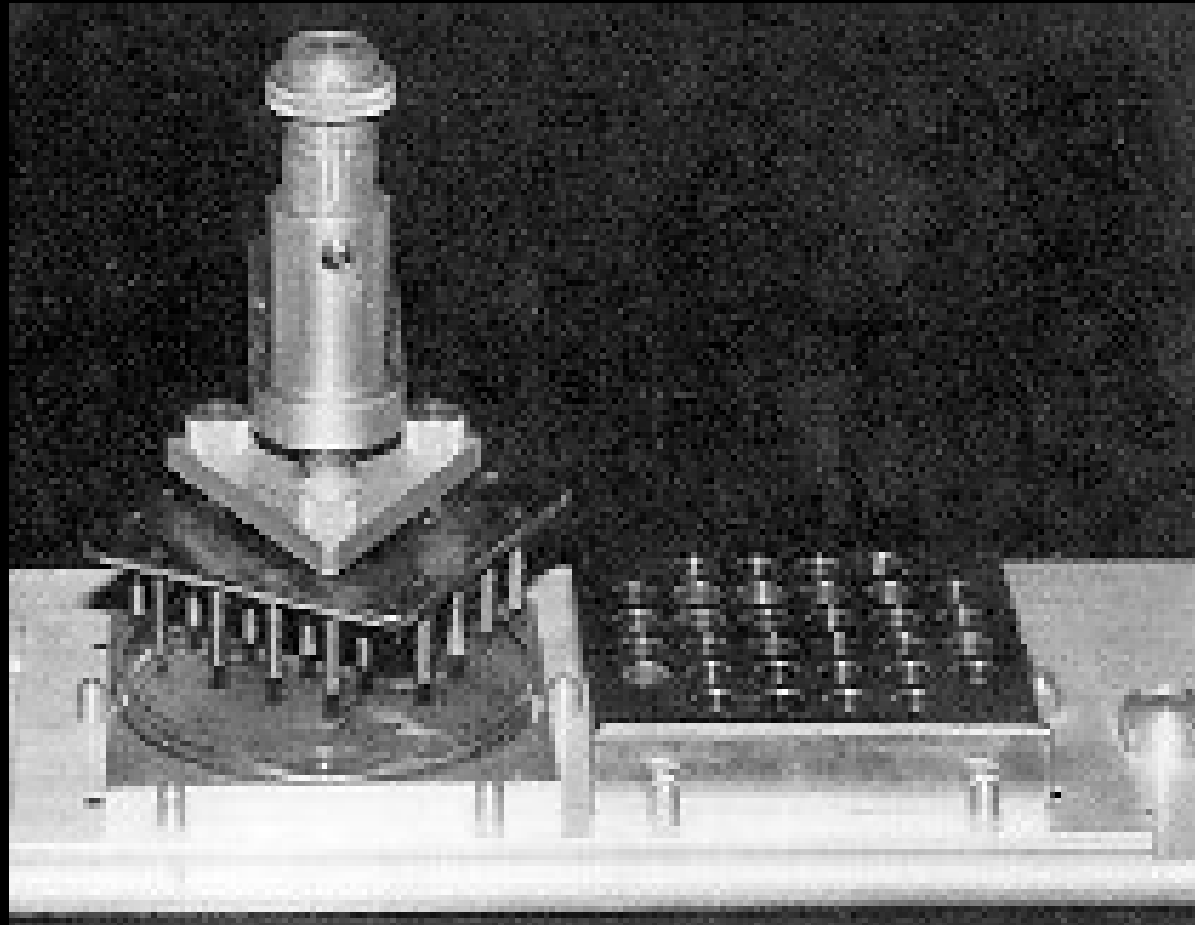
- **Reporte impresso**
- **Memória de dados**
- **Economia de reagente e espaço físico**
- **Reprodutibilidade**
- **Resultado quantitativo = CIM**

### Desvantagens

- **Inflexibilidade para a seleção de drogas**

# 3. Diluição em ágar

---



# 3. Diluição em ágar

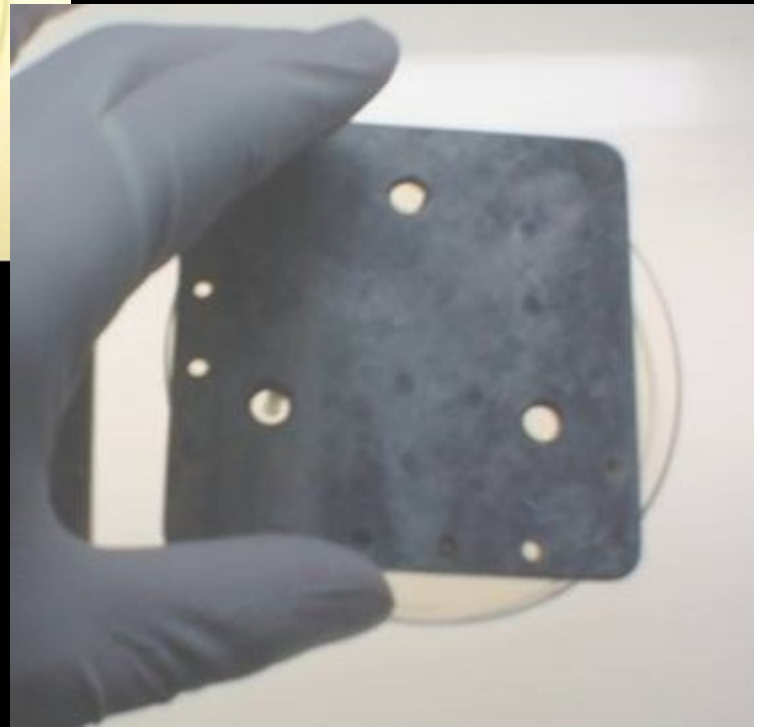
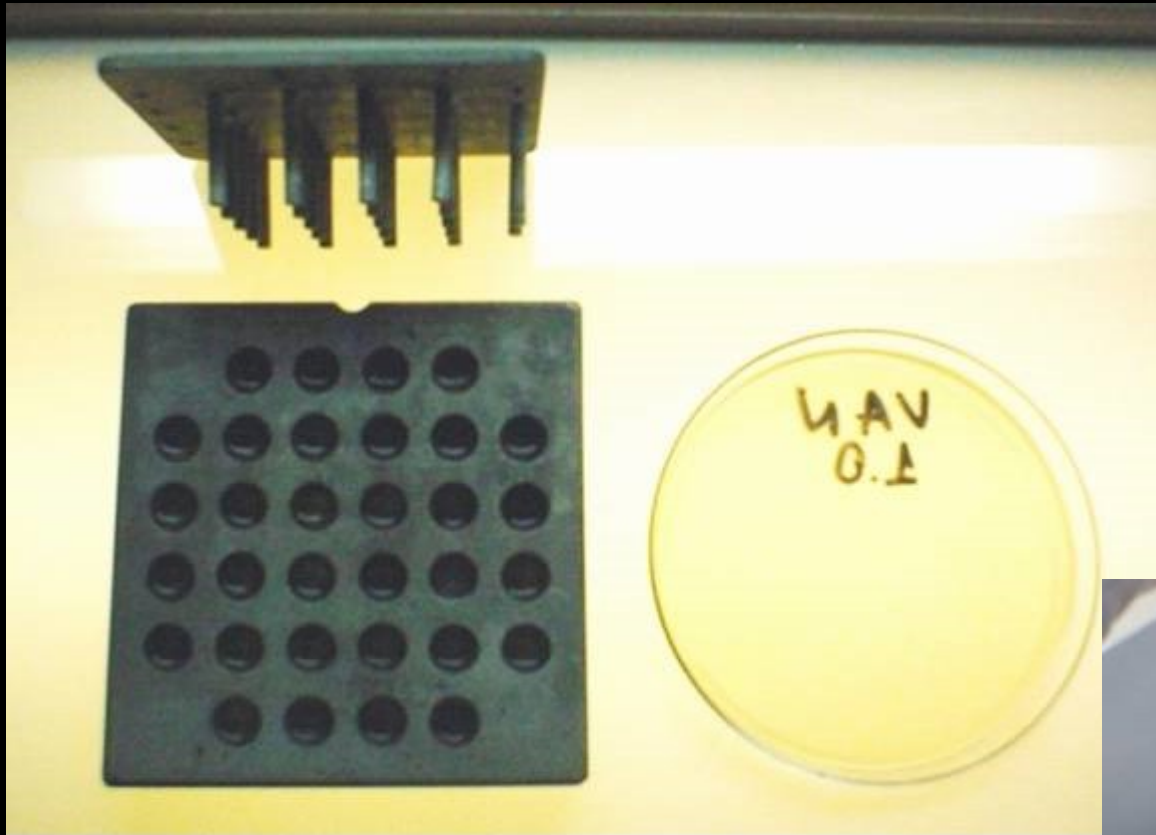
---

## Vantagens

- 32 - 36 isolamentos diferentes testados
- CIM (inibição do crescimento visível)
- ↓ custo
- Teste de bactérias problemáticas que não crescem bem em caldo (*N. gonorrhoeae*)

## Desvantagens

- Inefetivo para poucos isolamentos
- Não disponível comercialmente





# Antibiograma

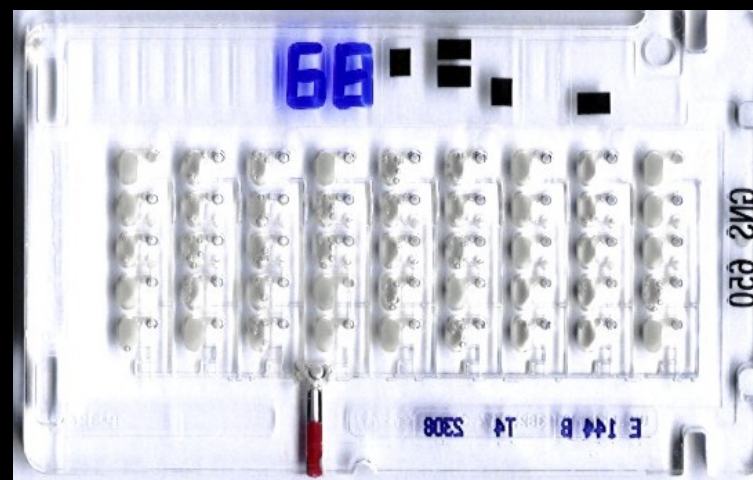
---

1. Métodos de diluição
2. Sistemas Automatizados
3. E-Test
4. Método de difusão do disco

# Antibiograma automatizado

---

- ✓ MICROSCAN / VITEX
- ✓ Turbação ou mudança de cor





# Antibiograma automatizado

---

## Vantagens

- Reporte impresso
- Memória de dados
- Economia de reagente e espaço físico
- Reprodutibilidade
- **Resultado semi-quantitativo = CIM (valor máx e min)**
- Adição da identificação

## Desvantagens

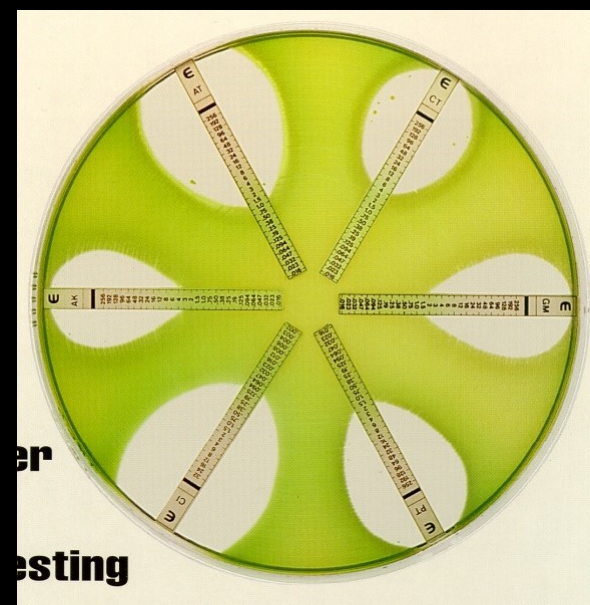
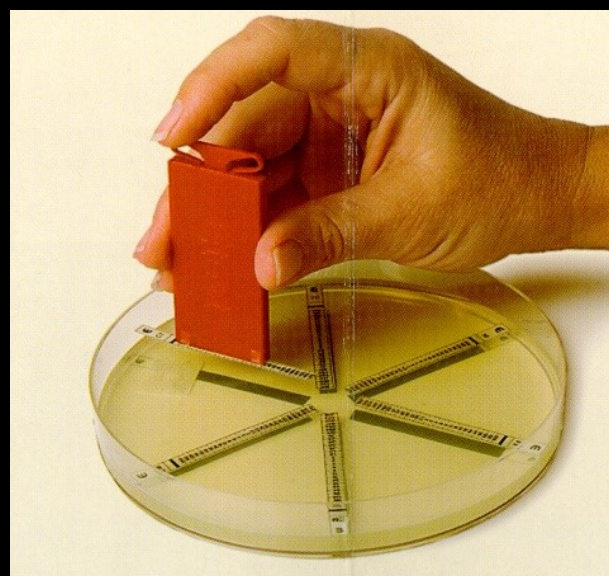
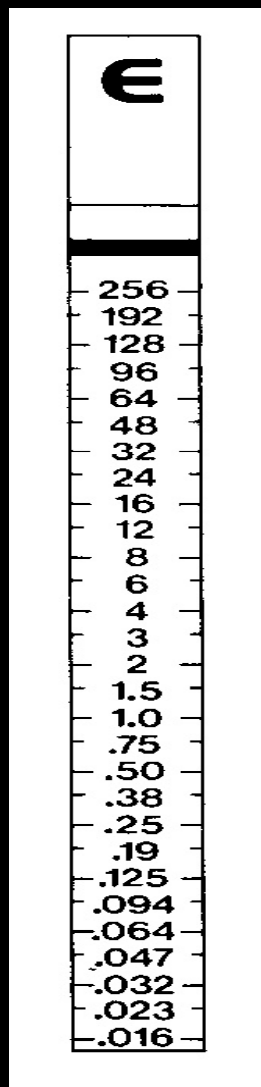
- Inflexibilidade para a seleção de drogas
- Perda da habilidade para detectar formas de resistência adquirida

# Antibiograma

---

1. Métodos de diluição
2. Sistemas Automatizados
3. E-Test
4. Método de difusão do disco

# Antibiograma E-test



- ++ Flexibilidade na escolha dos antibióticos
- +++ Teste de bactérias exigentes
- ++++ Obtenção da CIM
- (-) Custo elevado (2 - 3 dólares cada fita)

# Antibiograma E-test

---



# Antibiograma

---

1. Métodos de diluição
2. Sistemas Automatizados
3. E-Test
4. Método de difusão do disco

# Difusão do disco

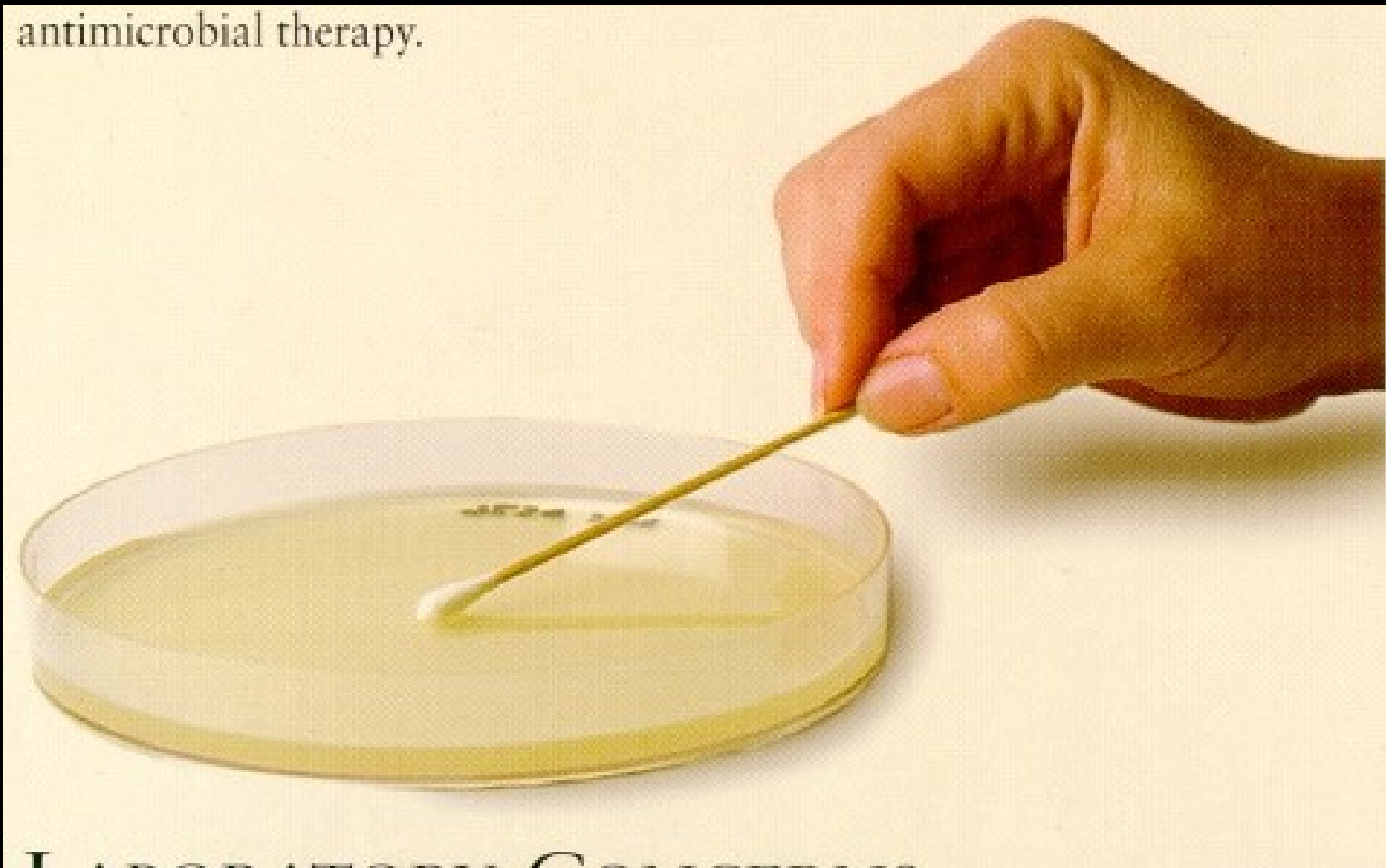
---



# Difusão do disco (Kirby-Bauer)

---

antimicrobial therapy.



Lupen... C...

# Difusão do disco (Kirby-Bauer)

---

1. Placas de 150 mm = 70 mL de meio

2. Placas de 90 mm = 25 mL de meio





# Difusão do disco (Kirby-Bauer)

---



Preparação do inóculo a partir de 3 – 5 colônias isoladas



# Mueller-Hinton Sangue

---



Considerar características  
Nutricionais da bactéria

## *Neisseria* spp.

### Condições do Teste

- Meio:** Base de ágar GC e suplemento de crescimento definido a 1%. Não é necessário usar um suplemento de crescimento isento de cisteína para o teste de disco difusão.
- Inóculo:** Método de suspensão direta das colônias, equivalente a uma solução padrão de McFarland a 0,5.
- Incubação:** 35° C ±2 graus; Co<sub>2</sub> a 5%; 20-24 horas.

## *Haemophilus* spp.

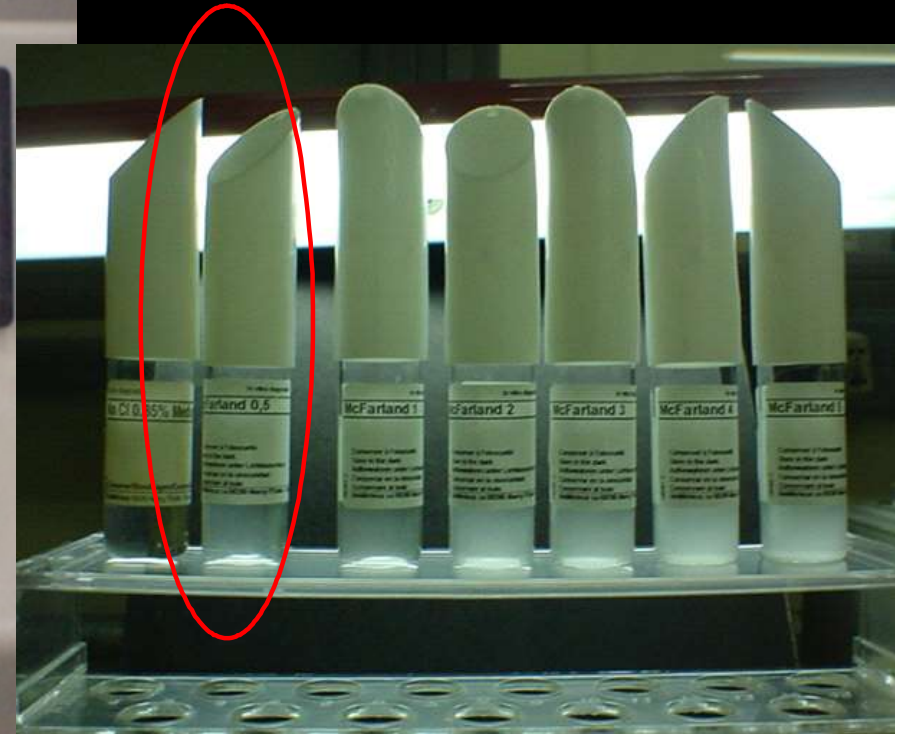
### Condições do Teste

- Meio:** Meio de teste para *Haemophilus* (HTM)
- Inóculo:** Método de suspensão direta das colônias, equivalente a uma solução padrão de McFarland a 0,5
- Incubação:** 35° C ±2 graus; Co<sub>2</sub> a 5%; 16-18 horas



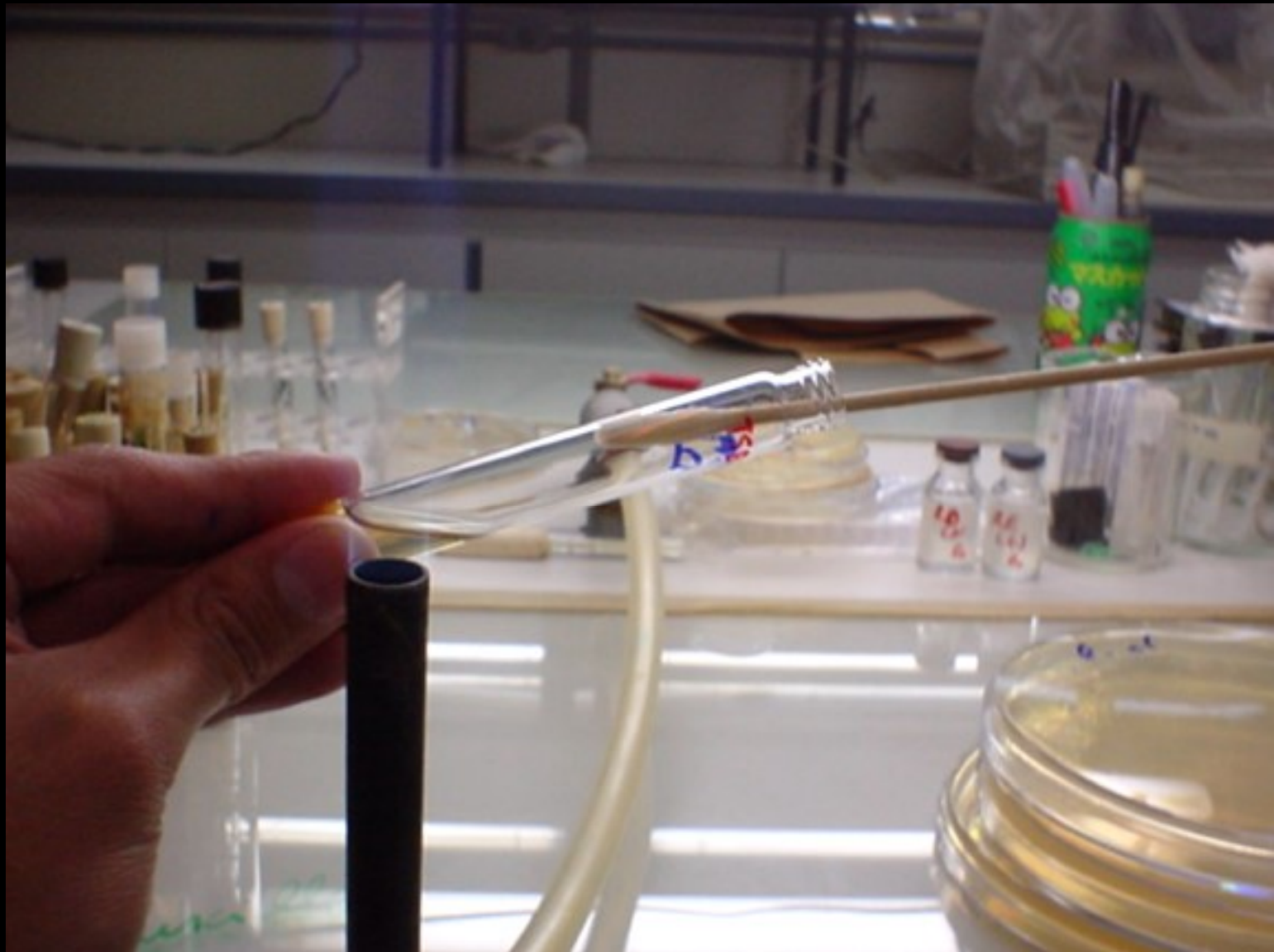
Conservação dos antibióticos 4°C ou -20°C





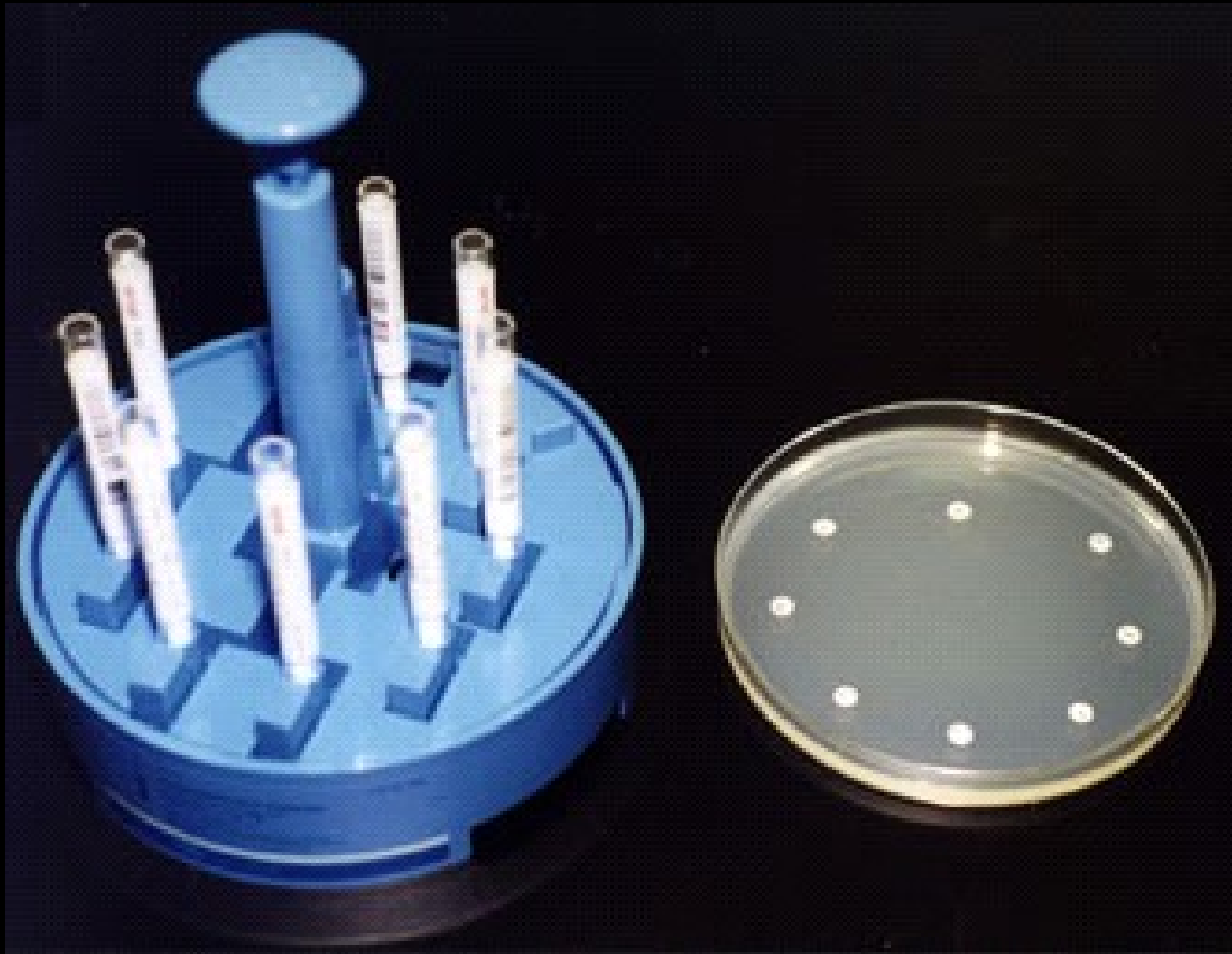
625 nm / 0,08 – 0,1 Absorbância

Ajuste do inóculo da escala o,e de Mc Farland = **1 x10<sup>8</sup> ufc/mL**









Aplicar inóculo e deixar secar a superfície do meio

# Seleção de antibióticos

---

## Como escolher ?

- Bactéria (Gram +/-)
- Espectro de ação
- Sitio alvo
- Clínica (estado imune)
- Duração da terapia
- CIM
- Custo
- Reações adversas (custo/beneficio)

# Custos

<http://geocities.yahoo.com.br/cyjr2000/frame.htm>

---

- Imipinem / Meropenem 250-400 reais/dia (28 dias)
- Ciprofloxacina ~300 reais/dia
- Ceftazidima ~300 reais / dia
- Cefepime ~300 reais / dia
- Piperazilina/Tazobactam ~200 reais/dia
- Vancomicina ~100 reais/dia
- Ambisome ~2000 reais / dia
- Fluconazole ~300 reais/dia

# SEGURANÇA DO ANTIBIÓTICO

Eritromicina: **hepatotóxico**

Gentamicina: **ototóxico**

Tetraciclinas: **displasia dentária**

Sulfonamidas: **Kernicterus em recém-nascidos**

Cloranfenicol: **Síndrome do Bebê cinzento**

# Trato respiratório superior

---

Penicilina

Eritromicina

Azitromicina

Amoxicilina/clavulânico

Cefaclor

Amoxicilina (otite)

# Trato respiratório inferior

---

Amoxicilina/calvulânico

Cefuroxima

Cefotaxima

Ceftriaxona

Ciprofloxacina

Ceftazidima

Gentamicina

Amicacina

Eritromicina/Azitromicina

Tetraciclina

# Trato urinário

---

SXT

Nitrofurantoína

Ciprofloxacina

Norfloxacina

Ofloxacina

Cefalosporinas de 1 geração (cefalexina)

Cefuroxima

Amoxicila/clavulânico

# Trato gastrointestinal

---

Eritromicina (*Campylobacter* spp)

Ciprofloxacina

Cloranfenicol

SXT

Ceftriaxona

Ampicilina

Tetraciclina

Azitromicina



# Pele e tecidos moles

---

Eritromicina

Clindamicina

Cloxacilina

Cefuroxima

Cefalosporinas de 1º geração

Tetraciclina

Penicilina

# Gram negativo (*Enterobacteriaceae*)

---

Ampicilina (A)

Cafalotina (A)

Gentamicina (A)

Amicacina (B)

Amoxi/Cla ou Ampi/Sulbactam (B)

Cefepima (B)

Cefoxitina (B)

Cefotaxima/Ceftriaxona (B)

SXT (B)

Ciprofloxacina (B)

Ertapenem/Imipenem ou Meropenem (B)

Aztreonam (C) ?

Ceftazidima (C)

# *P. aeruginosa/Acinetobacter spp*

---

Ceftazidima (A)

Gentamicina (A)

Ticarcilina/Piperacilina (A)

Amicacina (B)

Aztreonam (B)

Ampicilina/Sulbactam (Acineto)

Cefepima (B)

Ciprofloxacina (B)

Imipenem ou Meropenem (B)

Cefotaxima ou Ceftriaxona (C)

SXT (C)

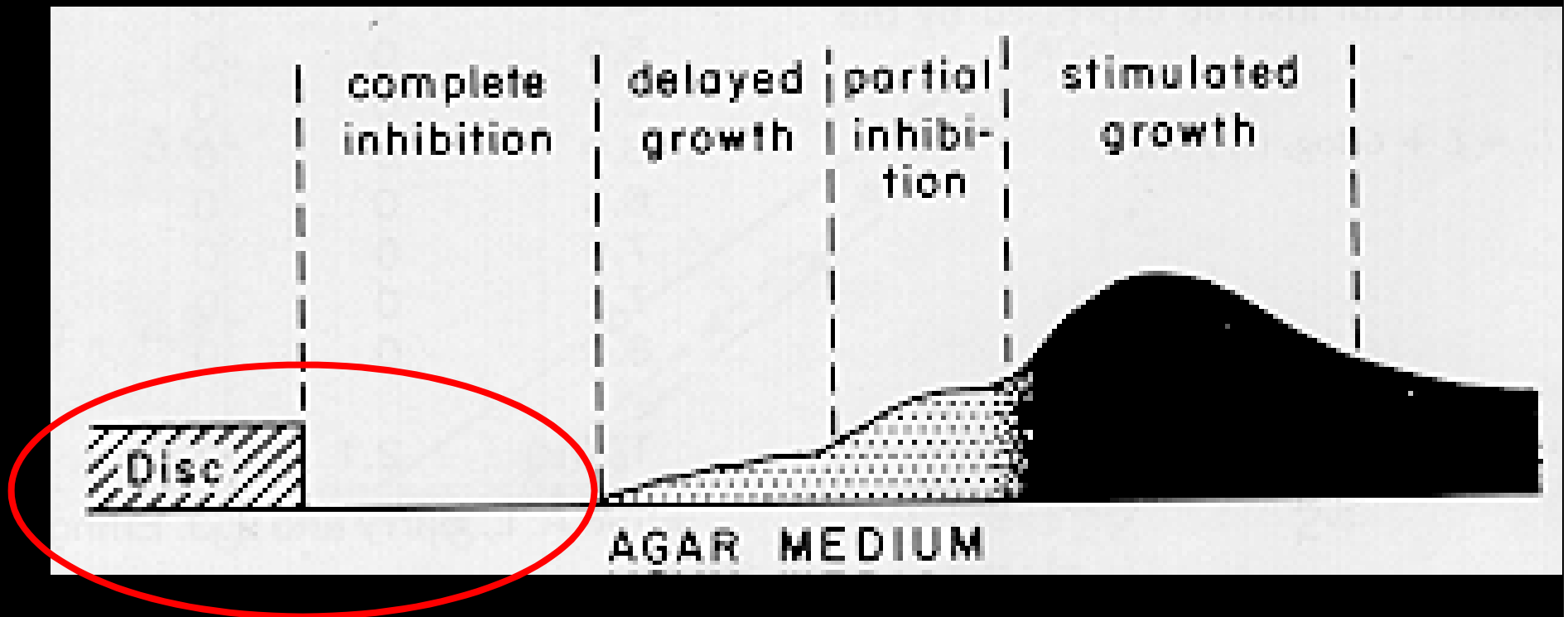
Piperacilina/Tazobactam



Incubar x 18-24h –  $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$

# Difusão do disco (Kirby-Bauer)

---



Medir diâmetro do halo mais interno em milimetro

# Difusão do disco (Kirby-Bauer)

---

## Vantagens

- Padronizado
- Reprodutível
- Simples
- Fácil de interpretar
- Flexível para a seleção de discos
- Baixo custo

## Desvantagens

- Não automatizado
- **NÃO PADRONIZADO PARA NÃO FERMENTADORES QUE NÃO SEJAM *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter* spp.**

# Leitura e interpretação

---

*The National Committee for Clinical Laboratory Standards*

**CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute**

M100-S15

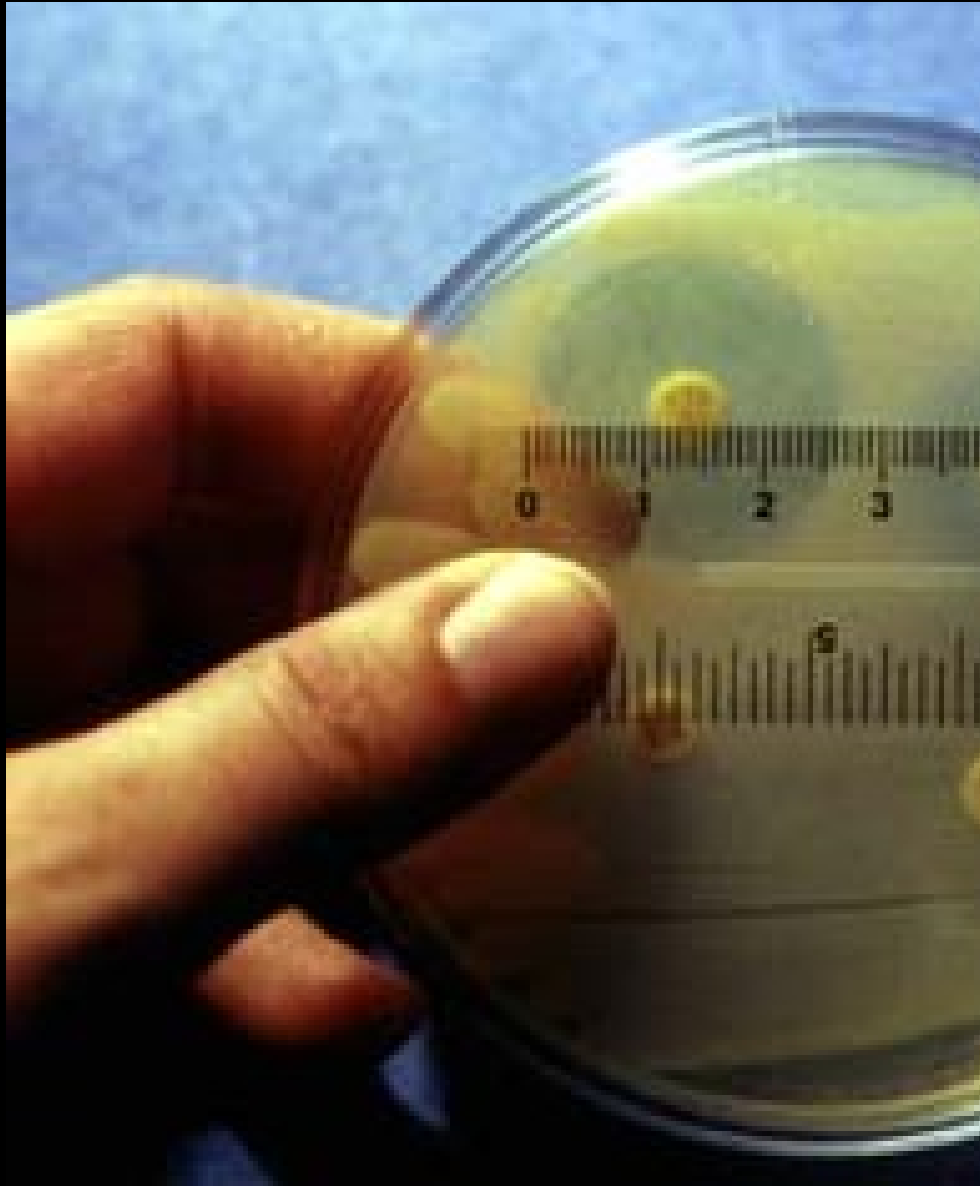
Vol. 25 No. 1

Substitui a Norma M100-S14

Vol. 24

---

Normas de Desempenho para Testes de  
Sensibilidade Antimicrobiana:  
15º Suplemento Informativo



**Leitura em mm**  
**ou**  
**em  $\mu\text{g/mL}$  (CIM)**



January 2005

## Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement

Teste/ Relatório do Grupo	Agente Antimicrobiano	Conteúdo do Disco	Diâmetro do Halo de Inibição, em mm			CIM Equivalente Pontos de Corte (µg/mL)	
			R	I	S	R	S
<b>PENICILINAS</b>							
A	Ampicilina	10 µg	≤ 13	14-16	≥ 17	≥ 32	≤ 8
B	Mezlocilina ou	75 µg	≤ 17	18-20	≥ 21	≥ 128	≤ 16
B	piperacilina	100 µg	≤ 17	18-20	≥ 21 ≥	≥ 128	≤ 16 ≤
B	Ticarcilina	75 µg	≤ 14	15-19	20	≥ 128	16
U	Carbenicilina	100 µg	≤ 19	20-22	≥ 23	≥ 64	≤ 16
U	Mecilinam	10 µg	≤ 11	12-14	≥ 15	≥ 32	≤ 8
<b>COMBINAÇÕES β-LACTÂMICO/INIBIDOR DA β-LACTAMASE</b>							
B	Amoxicilina-ácido clavulânico ou	20/10 µg	≤ 13	14-17	≥ 18	≥ 32/16	≤ 8/4
B	ampicilina-sulbactam	10/10 µg	≤ 11 ≤	12-14	≥ 15	≥ 32/16	≤ 8/4
B	Piperacilina-tazobactam	100/10 µg	17	18-20	≥ 21 ≥	≥ 128/4	≤ 16/4
B	Ticarcilina-ácido clavulânico	75/10 µg	≤ 14	15-19	20	≥ 128/2	≤ 16/2

# Interpretação

---

**Interpretação *in vivo*:**

**Sensível: resposta ao tratamento**

**Intermediário: dose dependente?**

**Resistente: não responde ao tratamento**

# Critérios

---

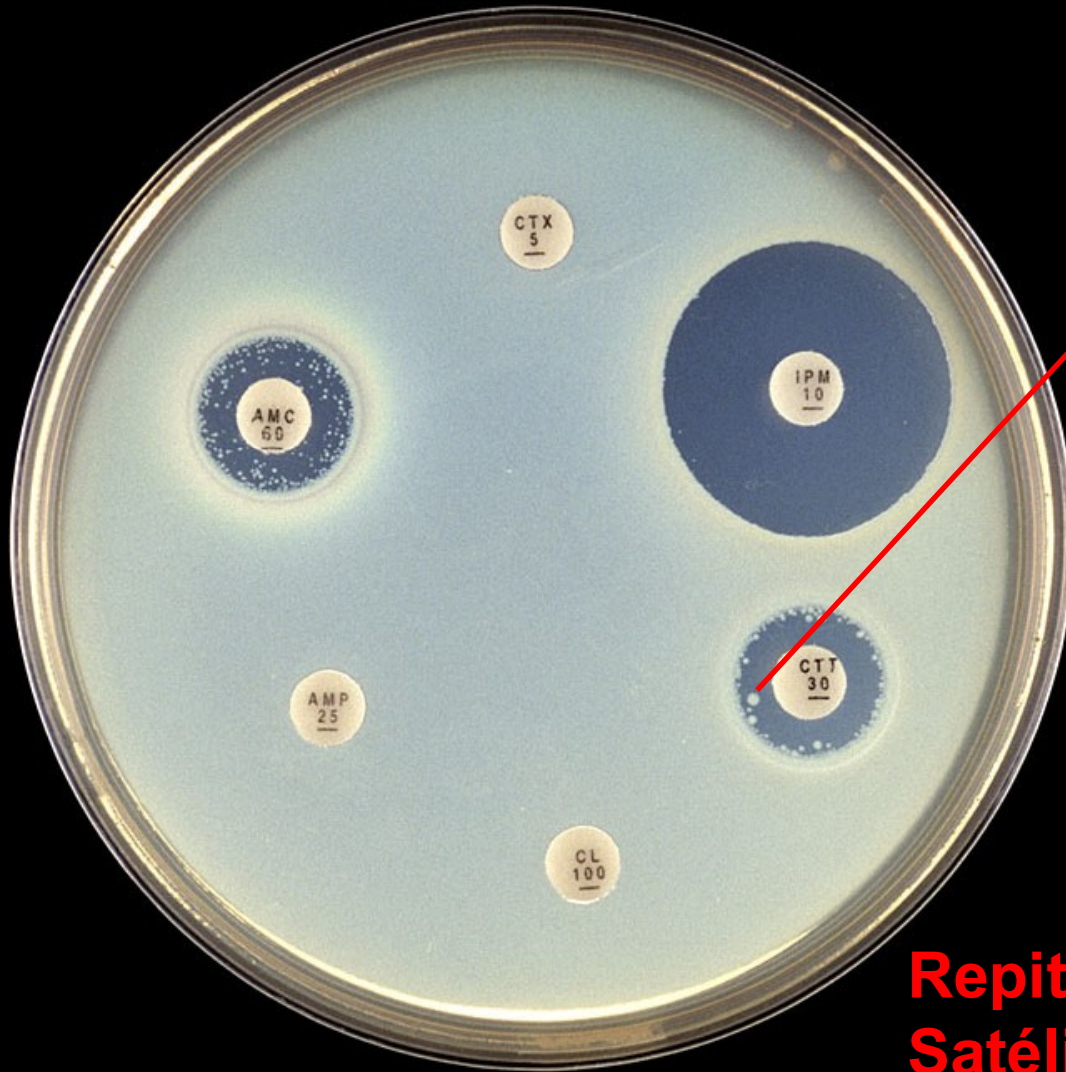


**Duplo halo?**

**Medir diâmetro interno!**

# Critérios

---



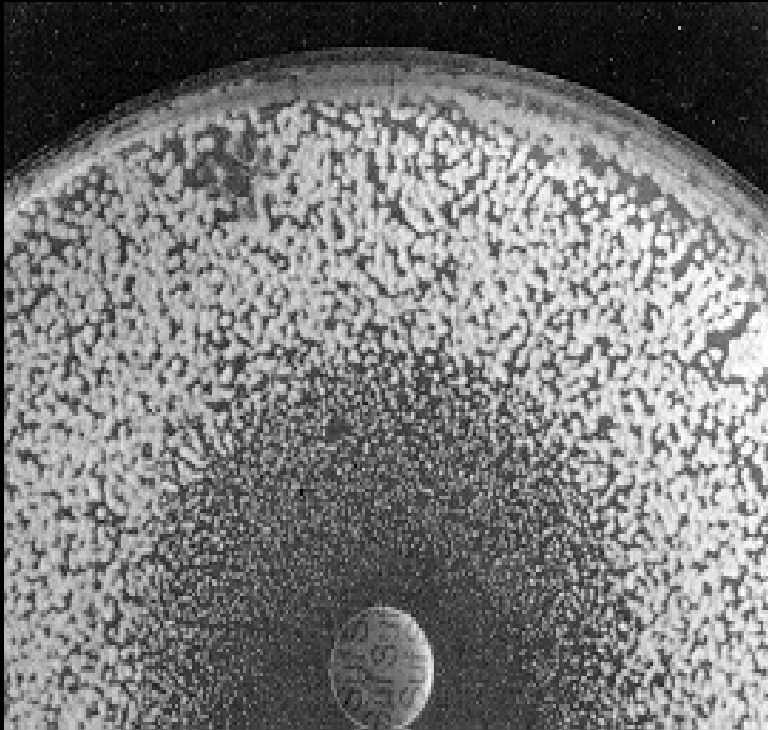
**Colônias satélites!**

Cultura polimicrobiana?  
Contaminação?  
Identificação ok?  
Heterorresistência?

**Repita teste a partir da colônia  
Satélite, re-isele, re-identifique**

# Resistência heterogênea??

---



# Controle de qualidade

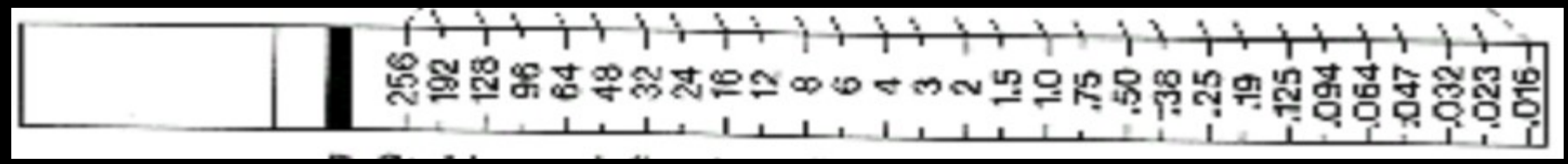
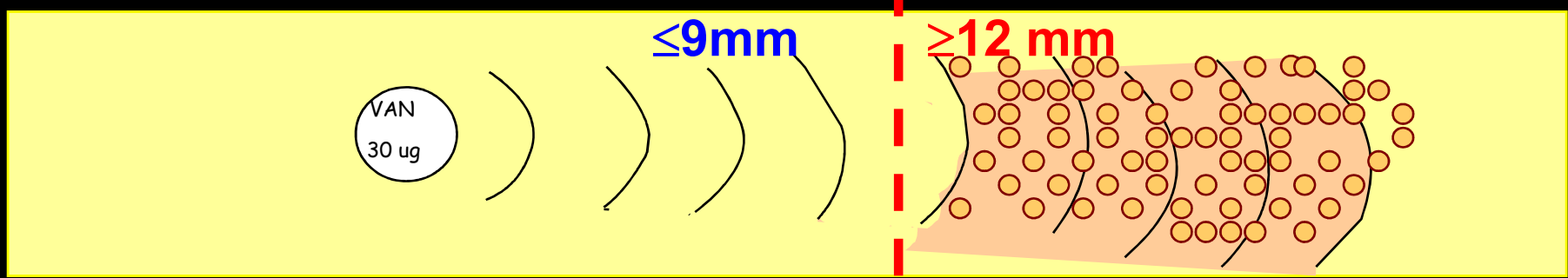
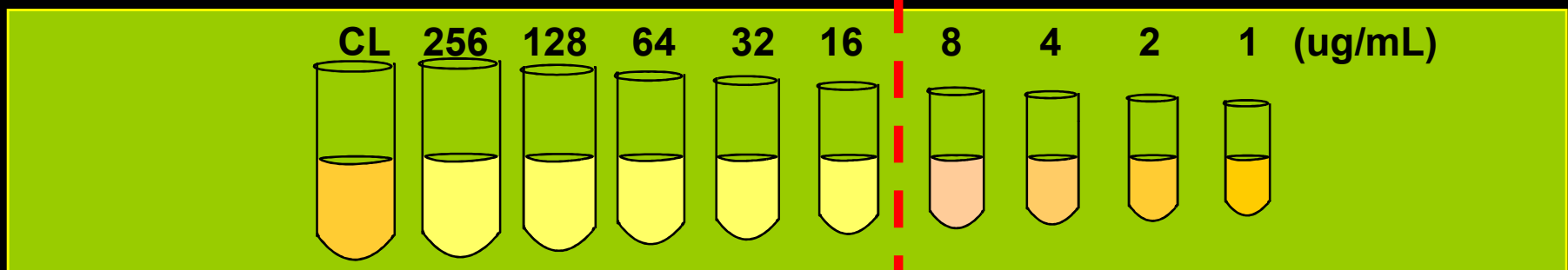
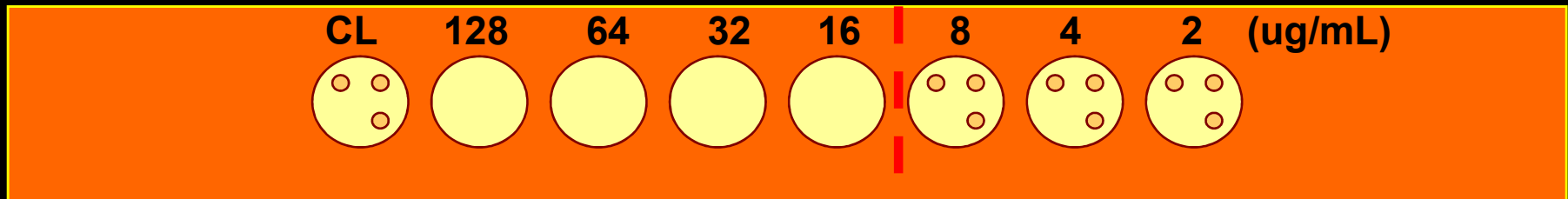
Tabela 3. Limites Aceitáveis para as Cepas de Controle de Qualidade Usadas para Monitorar a Acurácia dos Testes de Disco Difusão de Organismos Não Fastidiosos (Usando Meio Müller-Hinton Sem Sangue ou Outros Suplementos)

Agente Antimicrobiano	Conteúdo do Disco	<i>Escherichia coli</i> ATCC® 25922 <sup>a</sup>	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC® 25923	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC® 27853	<i>Escherichia coli</i> ATCC® 35218 <sup>b</sup>
Amicacina	30 µg	19-26	20-26	18-26	-
Amoxicilina-ácido clavulânico	20/10 µg	18-24	28-36	-	17-22
Ampicilina	10 µg	16-22	27-35	-	6
Ampicilina-sulbactam	10/10 µg	19-24	29-37	-	13-19
Azitromicina	15 µg	-	21-26	-	-
Azlocilinan	75 µg	-	-	24-30	-
Aztreonam	30 µg	28-36	-	23-29	-
Carbenicilina	100 µg	23-29	-	18-24	-
Cefaclor	30 µg	23-27	27-31	-	-

**Semanalmente**



# Métodos de Suscetibilidade Antimicrobiana



# Teste do sinergismo

Bactérias multirresistentes

Infecções polimicrobianas

Diminuir emergência de resistência

Diminuir a toxicidade da droga em relação à dose



# Atividade bactericida do Soro (ABS)

---

✓ finalidade: monitorar a antibioticoterapia

✓ interação paciente-droga-microrganismo

“maior diluição de uma amostra de soro, na vigência de antibioticoterapia, que mata 99,9% do microrganismo”

✓ sangue colhido em dois tempos (vale e pico)

**vale:** 30 min antes da próxima dose

**pico:**

30 - 45 min. após completa infusão endovenosa

60 min, após administração intramuscular

90 min. após administração oral

✓ **Interpretação: adequado  $\geq 1:8$  (vale),  $\geq 1:32$  (pico)**

# PREVENÇÃO DA RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

- não usar de modo indiscriminado e inadequado
- utilizar por período de tempo adequado
- preferir o uso de ATB de ação rápida e seletivos (*espectro estreito*)
- Utilizar associação de fármacos quando houver necessidade de tratamento prolongado. *Ex: Tuberculosis*