Uso de antimicrobianos em clínica médica

The use of anti-microbials in general practice

BEATRIZ GRAEFF SANTOS SELIGMAN – Médica Internista, Especialista em Nefrologia e Mestre em Clínica Médica pela UFRGS. Professora Assistente do Departamento de Medicina Interna da FAMED–UFRGS. Chefe de Equipe do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Coordenadora da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCPA, 2001 – 2003.

✉ Endereço para correspondência:
Beatriz Graeff Santos Seligman
Rua Ramiro Barcelos 2350 – sala 700
90035-903 Porto Alegre, RS, Brasil
Fone (51) 3328-3199
seligman@via-rs.net

INTRODUÇÃO

No último século, a disponibilidade dos antimicrobianos trouxe importante impacto na redução de morbidade e mortalidade por doenças infecciosas, bem como na redução de complicações após trauma, procedimentos cirúrgicos, sobrevida em transplantes e no contexto clínico de imunossupressão (1). Entretanto, tais ganhos não ocorrem sem um custo associado, variando desde efeitos colaterais decorrentes do uso ou interação com outras drogas, além da indução de resistência bacteriana progressiva. Assim, a necessidade de adequação da escolha, a valorização das informações microbiológicas no contexto clínico e o grau de evidência sobre os desfechos associados a estes dados devem ser balanceados na escolha inicial de um antimicrobiano ou na necessidade de modificar um esquema terapêutico em andamento (2, 3, 4).

Um uso racional de antimicrobianos não significa necessariamente conhecer novas drogas, mas, sobretudo, saber poupá-las usando apenas no contexto adequado. Por outro lado, pacientes com sintomas leves de uma doença que pode ser viral e não bacteriana são muitas vezes tratados com antibióticos sem necessidade, aumentando o surgimento de resistência. Tal situação é freqüente em infecções de via aérea superior, em que as evidências mostram que o uso de antibióticos em adultos sem co-morbidade não altera a evolução clínica.

Os cenários associados ao uso de antimicrobianos em clínica médica variam desde situações ambulatoriais freqüentes, como erisipelas, doenças sexualmente transmissíveis, traqueobronquites, por exemplo, até o tratamento de infecções hospitalares graves em indivíduos com imunossupressão. Dada a exigüidade do espaço, abordaremos os fatores que influenciam a seleção do fármaco de maneira genérica, e as evidências disponíveis sobre escolha adequada em algumas infecções bacterianas mais freqüentes em adultos: pneumonias comunitárias, infecção de trato urinário e diarréia aguda infecciosa.

PRINCÍPIOS GERAIS

O balanço entre dois fatores norteia a escolha inicial do fármaco:

a. No *indivíduo criticamente doente*, um esquema que cubra desde o início bactérias potencialmente resistentes é justificado, e isso tem relação com mortalidade (sempre coletar culturas antes!).

b. *Minimizar o uso de antibióticos em situações em que não há benefício* (especialmente infecções respiratórias nos primeiros dias de sintomas sem co-morbidade).

Por outro lado, no paciente criticamente doente em que um esquema empírico foi iniciado e a resposta clínica é favorável, ainda assim *ajustar o espectro para os resultados das culturas* é indicado (desescalonamento) e protege o paciente (5).

A Tabela 1 resume os cuidados gerais antes de iniciar um antibiótico.

A presença de disfunção renal ou hepática é importante na escolha e na administração de antibióticos. A Tabela 2 resume as vias de excreção dos principais antibióticos e algumas considerações sobre seu uso. A Tabela 3 apresenta considerações farmacocinéticas.

CONSIDERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

A farmacodinâmica relaciona as concentrações do fármaco com sua atividade antimicrobiana. A concentração inibitória mínima (MIC) e a concentração bactericida mínima (MBC) são indicadores da potência de um antibiótico, mas a presença de efeito persistente (pós-antibiótico) e a taxa de eliminação concentração-dependente são indicativos melhores da capacidade bactericida dos fármacos (8). Assim, antibióticos que tenham atividade bactericida concentração-dependente vão conseguir alcançar magnitude de efeito bactericida com o aumento das concentrações acima da MBC até um ponto máximo, em geral em torno de 5 ou 10 vezes.

Fluoroquinolonas e aminoglicosídeos tem atividade concentração-dependente: quanto maior o nível sérico, maior a taxa de erradicação das bactérias, que cai na medida em que diminui o nível do antibiótico. A administração desses fármacos em doses elevadas com intervalos longos faz com que alcancem concentrações máximas no local da infecção, produzindo efeito bactericida máximo. Esta é a base para o uso de aminoglicosídeos em dose única diária, por exemplo. Já nos beta-lactâmicos, por exemplo, a ativi-

Tabela 1 – CUIDADOS GERAIS NA ESCOLHA DE UM ANTIBIÓTICO

1. Coletar **culturas** e exames que possam confirmar a hipótese de infecção↳ buscar culturas quantitativas quando possível, valorizar o Gram para a escolha inicial, **desescalonar** o espectro da droga iniciada empiricamente de acordo com dados microbiológicos. Por exemplo: vancomicina iniciada empiricamente em uma infecção grave por *S. aureus*, com cultura mostrando sensibilidade à oxacilina, deve ser trocada: a oxacilina é mais efetiva, o espectro é ajustado (desescalonamento), há menor indução de resistência.
   - ↳ **Dados de internação prévia** fornecem pistas importantes: verificar patógenos e fármacos já utilizados, presença de cultura negativa posterior
2. Paciente **criticamente doente**? ↳ iniciar uso empírico baseado em patógenos mais prováveis e padrões de sensibilidade local.
3. **Bacteremias, pneumonias, celulites e infecções urinárias**↳ iniciar tratamento empírico baseado em patógenos mais prováveis e padrões de sensibilidade locais.
4. Indivíduo em bom estado geral com **sintomas durando mais de uma semana**↳ observar evolução, exames iniciais e culturais para definição sobre uso ou não de antibióticos.
5. Há uma **droga de escolha** na situação específica? ↳ avaliar espectro, toxicidade, custo, interações;
   - ↳ efeito bactericida (sepse, endocardites, meningites, osteomielites, neutropênicos) x bacteriostático (infecções leves a moderadas, hospedeiro com sistema imune preservado).
6. Fatores do hospedeiro ↳ **idosos**: avaliar germes mais prováveis, apresentações atípicas, ausência de febre, evolução mais freqüente para bacteremia e complicações: favorece tratamento empírico inicial. Por outro lado: maior chance de interações medicamentosas e toxicidade
   - ↳ paciente febril com **valvulopatia**: hemoculturas obrigatórias!
   - ↳ **imunossuprimido**: considerar agentes oportunistas
   - ↳ **neutropênicos:** patógenos derivam da flora endógena
   - ↳ exposição recente a antibiótico, **internação prévia** em CTI ou pacientes institucionalizados: considerar a presença de resistência bacteriana
   - ↳ **paradoxo *in vivo x in vitro***: fármacos com boa concentração em trato urinário em que a urocultura mostra padrão intermediário ou de resistência, com resposta clínica favorável; pneumonias e infecções de trato respiratório com pneumococo mostrando MIC intermediário ou resistentes a beta-lactâmicos: evidências clínicas de que os desfechos são favoráveis, a despeito da resistência *in vitro*: **valorizar as evidências.**

Baseado em Craig, (4) e Betts et al, 2003 (6).

Tabela 2 – Antibióticos e via de excreção

Hepática	**Renal**
Cefoperazoma	Cefazolina, cefalexina, ceftazidima, cefuroxima
Cloranfenicol	Aminoglicosídeos
Clindamicina	Fluoroquinolonas
Doxiciclina	Penicilinas e derivados
Eritromicina	Imipenem (nefropatas: evitar), meropenem
Metronidazol	Tetraciclinas
Sulfametoxasol	Trimetoprim
Rifampicina	Vancomicina

- ↳ Antibióticos nefrotóxicos: monitorizar função renal; níveis séricos a cada 2 a 4 dias
- ↳ Calcular a DCE estimada para corrigir dose de antibióticos com excreção renal, especialmente no idoso – mesmo com creatinina sérica normal
- ↳ Evitar drogas de excreção hepática em pacientes com hepatopatia, ou ajustar doses
- ↳ Cautela em hepatopatas: nitrofurantoína, tuberculostáticos, fluconazol, itraconazol
- ↳ A presença de hepatopatia crônica pode diminuir a creatinina sérica por diminuição da massa muscular e hiperestimar a DCE ↳ em hepatopatias graves a DCE estimada deve ser considerada 50% do valor da fórmula (7)
- ↳ O uso de beta-lactâmicos em dose plena em cirróticos graves pode ser associado a maior risco de leucopenia
- ↳ Pacientes com deficiência de G6PD: hemólise com sulfas, cloranfenicol, nitrofurantoína
- ↳ Uso de antibióticos por tempo prolongado aumenta a resistência e pode piorar morbi-mortalidade: conferir diretrizes e evidências recentes sobre duração do tratamento em doenças específicas

Baseado em Craig, 2004 (4) e Betts et al, 2003 (6).

dade bactericida depende pouco da concentração da droga, e a *duração do período em que o fármaco é superior à MIC* vai determinar o maior efeito.

O *efeito pós-antibiótico* reflete a manutenção da supressão de crescimento bacteriano mesmo após a exposição ao fármaco ou quando as concentrações séricas já são inferiores à MIC. Isso ocorre nos Gram-negativos expostos a aminoglicosídeos, por exemplo, e é uma razão a mais para o uso em dose única. Os beta-lactâmicos não apresentam efeito pós-antibiótico, e o intervalo de administração vai ser dependente da meia-vida de cada droga. Eventualmente infusões contínuas de beta-lactâmicos com meia-vida curta podem permitir concentrações superiores à MIC de forma mais constante.

Por fim, a *ligação protéica* reduz a atividade dos antibióticos, já que apenas a fração livre vai ter efeito bactericida, e pode influenciar na sua eliminação, lentificando a excreção renal e promovendo maior duração da meia-vida (3, 4, 8).

Tabela 3 – Considerações farmacocinéticas

- Atividade antibacteriana: concentrações adequadas e não-tóxicas no local da infecção durante tempo suficiente para erradicar o patógeno.
- Local da infecção e antibióticos: concentrações séricas terapêuticas em geral são obtidas nos principais sítios de infecção; já em abscessos o fármaco pode inclusive penetrar, mas outros fatores (pH baixo, crescimento bacteriano lento) favorecem drenagem cirúrgica.
- Biofilmes dificultam a penetração do antibiótico: cateteres, próteses infectadas.
- Fármacos de excreção biliar com árvore biliar obstruída: baixos níveis de antimicrobianos.
- Tratamento de infecções urinárias é preferencial com fármacos que alcançam altos níveis em trato urinário (cuidar: nitrofurantoína na presença de insuficiência renal crônica alcança níveis urinários baixos).
- Células e tecidos supridos por capilares desprovidos de poros (SNC, humor vítreo do olho): dependem mais da lipossolubilidade do que farmacocinética no soro.
- Rifampicina, fluoroquinolonas e macrolídeos: alcançam alta concentração intracelular ↪ boa atividade contra patógenos intracelulares, como micobactérias e legionela.
- Metronidazol, rifampicina, cloranfenicol: lipossolúveis↪ boa penetração no SNC sem inflamação meníngea. Na presença de inflamação meníngea: muitos beta-lactâmicos alcançam penetração. Por outro lado, aminoglicosídeos e cefalosporinas de primeira geração não alcançam boa penetração no líquor.
- Via parenteral: preferencial para infecções graves (exceto quando o fármaco apresentar boa disponibilidade oral ou para manutenção do tratamento em paciente que estabilizou após início IV).
- Fluoroquinolonas: drogas disponíveis na formulação oral para tratamento de infecções graves ↪ não usar desnecessariamente ↪ resistência!

Baseado em Craig, 2004 (4).

SITUAÇÕES ESPECÍFICAS

A. Tratamento empírico da pneumonia comunitária em adultos

Fatores envolvidos	*Primeira escolha*	*Segunda escolha*
Ambulatorial		
a. Sem co-morbidade	Macrolídeo	Doxiciclina
b. DPOC sem internação há 3 meses ou corticóides VO	Macrolídeo	Doxiciclina
c. DPOC com internação recente ou corticóides nos 3 últimos meses; bacilos Gram-negativos e *H. influenzae*	Macrolídeo + cefuroxima ou quinolona respiratória	Amoxi-clavulanato + macrolídeo ou cefuroxima + macrolídeo
Internado		
a. Enfermaria – pneumococo, legionela, *Chlamydia pneumoniae*	Macrolídeo + cefuroxima ou quinolona respiratória	Cefalosporina de 2ª, 3ª ou 4ª geração + macrolídeo
b. Internado na CTI	Quinolonas respiratórias IV + cefalosporina de 3ª ou 4ª ou beta-lactâmico com inibidor da beta-lactamase	Macrolídeo IV + cefalosporina de 3ª ou 4ª ou beta-lactâmico com inibidor da beta-lactamase
b.1. sem suspeita de pseudomonas: pneumococo, legionela e Gram-negativos		
b.2. com suspeita de pseudomonas	Quinolona antipseudomonas IV + beta-lactâmico antipseudomonas ou aminoglicosídeo	Tratamento tríplice com beta-lactâmico antipseudomonas + aminoglicosídeo + macrolídeo

Adaptado de Goldman, L, Ausiello D (ed) – *Cecil Textbook of Medicine 22 nd ed*, 2004 (4) e Mandell, LA et al – Update of Practice Guidelines for the management of community-aquired pneumonia in immunocompetent adults *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-33 (9).

B. Infecções urinárias em adultos

- Diagnóstico: demonstração de bacteriúria em amostra de urina incubada na bexiga por pelo menos 2 horas.
- Punção suprapúbica (pouco usada em adultos): é o padrão-ouro.
- Sondagem vesical: sujeita a vieses: urina de estase, diagnóstico indeterminado de infecção, risco de introdução de bactérias e posterior bacteriúria.
- Nitritos na urina positivo: indicador de Gram-negativos (metabolizam nitratos a nitritos): alta especificidade; sensibilidade baixa (não detecta Gram-positivos e fungos).
- Estearase leucocitária: muito sensível, quantifica piúria, deve ser verificada sempre.
- Cilindros leucocitários aumentam na pelonefrite.
- Proteína C reativa – realizar no 4º-5º dia de tratamento de pielonefrite e após 3-4 semanas (diferencia cistite de pielonefrite, recorrência).

Tratamento

- Todas as ITUs sintomáticas devem ser tratadas, em geral início empírico.
- Escolha: baseada em padrões de sensibilidade locais.
  Fármacos de excreção urinária: altos níveis no parênquima renal.
- Trimetoprim, trimetoprim+sulfametoxasol e quinolonas afetam a flora periuretral e fecal, reduzindo o número de bactérias uropatogênicas ↳podem ser usados por 3 dias apenas.
- Beta-lactâmicos e nitrofurantoína não afetam a flora periuretral e fecal, e tem período menor de eliminação ↳ uso 5 a 7 dias para garantir maior eliminação bacteriana.
- Fluoroquinolonas: não devem ser usadas para tratamento de cistite esporádica: indução de resistência.
- Pielonefrite: decisão sobre droga injetável x oral depende do estado geral do paciente; beta-lactâmicos orais não devem ser droga de início, podem ser usadas no reescalonamento de espectro e na transição parenteral-oral para completar 7-14 dias.
- Tratamento oral inicial de pielonefrite em paciente em condições: sulfametoxasol+trimetoprim ou quinolonas.
- Gestação: tratamento inicial IV com beta-lactâmico.
- Paciente com sonda vesical de demora: não tratar bacteriúria ou urocultura positiva, a menos que haja febre ↳ indução de resistência.
- Suspeita de urossepse: início imediato de antibióticos IV.
- Mulheres com cistites de repetição podem realizar supressão com antibióticos pós-coital (trimetiprim, tmp-smz ou nitrofurantoina preferenciais).
- Uso de estrógenos via oral para prevenir cistites de repetição não é recomendado.

Adaptado de Goldman, L, Ausiello D (ed) – *Cecil Textbook of Medicine 22 nd ed*, 2004 (5), e Mandell GL, Benett JE, Dolin R – *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed., CD-ROM, 2000.(8) e Fihn, SD . Acute uncomplicated urinary tract infection in women . *N Engl J Med* 2003; 349:259-66 (10)

C. Diarréia aguda infecciosa em adultos

- Etiologias bacterianas mais freqüentes: *salmonella, campylobacter, shigella* e *clostridium difficile*; diagnóstico diferencial com toxinas alimentares, medicações.
- 20-40% das diarréias infecciosas agudas: sem diagnóstico.
- Critérios a serem avaliados: gravidade da doença, toxicidade do paciente.
  Duração
  Contexto epidemiológico: viagens, alimentos, surto
  Imunodepressão?
- Diarréia **clinicamente importante** – presença de 1 ou mais:
  Leucócitos fecais ou sangue
  Desidratação
  Surto comunitário
  Hospedeiro comprometido
  ↯
  Hidratação, investigação laboratorial, possivelmente antibióticos
- Antidiarréicos: evitar anticolinérgicos e antiespasmódicos; subsalicilato de bismuto provê alívio sintomático. Loperamida: pode ser usada em diarréia dos viajantes se não houver febre, muco, pus ou sangue (disenteria).

- **Devem** receber antibióticos:
  - ↳ shigelose, cólera, diarréia dos viajantes, enterocolite pseudomembranosa, salmonelose, doenças sexualmente transmissíveis e parasitoses;
  - ↳ imunossuprimidos, pacientes com próteses, anemias hemolíticas, muito jovens ou muito velhos.
- **E coli O157:H7:** antibióticos inefetivos, maior incidência de complicações após antibioticoterapia.
- Diarréia nosocomial por shigelose, salmonelose, *campylobacter* ou parasitose são tão raras que a investigação laboratorial neste contexto não é recomendada, se a diarréia houver surgido após o 3º dia de internação, na ausência de HIV, imunossupressão, neutropenia, acima dos 65 anos com co-morbidade.

Tratamento

- Quinolonas: droga de escolha enquanto são aguardados culturais. Alternativa: sulfametoxasol-trimetroprim.
- Sintomas sugerem *campylobacter* (relação com alimentos mal cozidos, leite não pasteurizado e água não tratada, gravidade dos sintomas, sangue nas fezes, cólica, predomínio de sintomas constitucionais com febre alta): acrescentar eritromicina se houver padrões locais de reistência. Há controvérsia em relação ao tratamento com antibióticos – tratamento precoce erradica a bactéria mas não tem modificado evolução clínica.
- Diarréia após quimioterapia: tratamento sintomático, pode responder a antiinflamatórios não-esteróides, loperamida.
- Diarréia nosocomial: se bacteriana, em geral causada por *Clostridium difficile* ↳ investigar toxina A e B nas fezes por ELISA.
- Considerar diarréia associada a antibióticos (*Clostridium difficile*) em qualquer paciente com diarréia surgida durante o uso de antibióticos ou até 4-6 semanas após a suspensão. Febre, leucocitose, leucócitos fecais são comuns. Droga de escolha: metronidazol. Alternativas: vancomicina VO, bacitracina.

Adaptado de Goldman, L, Ausiello D (ed) – *Cecil Textbook of Medicine 22 nd ed*, 2004 (5), Mandell GL, Benett JE, Dolin R – *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed., CD-ROM, 2000 (8) e Guerrant RL et al– IDSA Guidelines: Practice Guidelines for the management of Infectious diarrhea *Clin Infect Dis* 2001; 32:331-50 (10).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Center for Diseases Control and Prevention. *MMWR* 1999; 48:621
2. GONZALES R, et al. Excessive antibiotic use for acute upper respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 757
3. CRAIG WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin infect Dis* 1998; 26:1-10
4. CRAIG WA. Antibacterial therapy – in Goldman, L, Ausiello D (ed) – *Cecil Textbook of Medicine 22 nd ed*, 2004, Saunders, chap 302, pg 1753-1764
5. SHEA position paper: Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:275-291
6. BETTS, RF, CHAPMAN SW, PENN, RL – Reese and Betts' A practical approach to infectious diseases – 5tth ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
7. WESTPHAL, JF, JEHL F, VETTER D. Pharmacological, toxicological and microbiological considerations in the choicve of initial antibiotic tjerapy for serious infections in patients with cirrhosis of the liver. *Clin Infect Dis* 1994; 18:324.
8. MANDELL GL, BENETT JE, DOLIN R – *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed., CD-ROM, 2000.
9. MANDELL LA, BARTLETT JG, et al – Update of Practice Guidelines for the management of community-aquired pneumonia in immunocompetent adults *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-33
10. FIHN, SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women . N Engl J Med 2003; 349:259-66
11. GUERRANT RL, et al. IDSA Guidelines: Practice Guidelines for the management of Infectious diarrhea *Clin Infect Dis* 2001; 32:331-50