

Thiago Lisboa^{1,2}, Fabiano Nagel¹

Infecção por patógenos multi-resistentes na UTI: como escapar?

Infection with multi-resistant agents in the ICU: how to escape?

1. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e Serviço de Medicina Intensiva – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

2. Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Santa Rita, Rede Institucional de Pesquisa e Inovação em Medicina Intensiva (RIPIMI), Complexo Hospitalar Santa Casa - Porto Alegre (RS), Brasil.

Infecções causadas por patógenos potencialmente resistentes são um problema crescente e as unidades de cuidado intensivo (UTIs) constituem o carro-chefe na prevalência deste tipo de infecção no sistema hospitalar, seja pela complexidade dos pacientes críticos ou pelo alto consumo de antimicrobianos nestas unidades.^(1,2) Mais de 70% dos pacientes criticamente doentes internados em UTIs receberão algum antimicrobiano durante seu período de permanência.⁽¹⁾ Além disso, as infecções tem um peso importante na morbi-mortalidade dentro das unidades, e a prevalência de infecções causadas por patógenos cujo tratamento é cada vez mais complexo tem aumentado progressivamente ao longo dos últimos anos.⁽¹⁻³⁾ Somado a isso existe o fato de os microorganismos multirresistentes, mesmo sendo um problema de âmbito mundial, apresentarem comportamento distinto quanto aos mecanismos de resistência e padrões de sensibilidade nas diversas regiões do mundo, dificultando generalizações.⁽⁴⁾

A emergência de resistência tem se tornado um desafio no sistema hospitalar nos últimos anos.⁽²⁾ A exposição aos antimicrobianos e, conseqüentemente, seu uso inadequado, se constitui no principal fator associado ao risco de desenvolvimento de resistência. Dentro deste cenário, os principais patógenos associados a infecção nosocomial e que, ao mesmo tempo, representam os maiores riscos em relação a padrões de resistência que limitem nossas alternativas terapêuticas, foram agrupados em um acrônimo e são conhecidos como patógenos ESKAPE (Quadro 1).⁽²⁾ Apesar de não compartilharem os mesmos mecanismos de indução de resistência, todos tem em comum uma prevalência que vem crescendo progressivamente em virtude da pressão seletiva exercida pelas políticas (ou ausência delas) de uso de antimicrobianos, principalmente nas UTIs. Por outro lado, o desenvolvimento de novas drogas que pudessem ampliar nosso arsenal terapêutico, minimizando assim o impacto clínico do aumento da resistência, é extremamente restrito, não havendo neste momento drogas em desenvolvimento para a maioria dos patógenos incluídos no conceito ESKAPE, especialmente gram-negativos.⁽⁵⁾

Quadro 1- Patógenos ESKAPE

E	<i>Enterococcus faecium</i> (VRE)
S	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
K	<i>Klebsiella</i> and <i>Escherichia coli</i> produtoras de BLEA
A	<i>Acinetobacter baumannii</i>
P	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
E	<i>Enterobacteriaceae</i>

Fonte: Traduzido de: Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(1):1-12.

VRE – vancomycin-resistant *Enterococci*; MRSA – methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*; BLEE – beta-lactamases de espectro ampliado.

Com isso, a melhora nos resultados clínicos, bem como a minimização dos riscos e da emergência de resistência bacteriana virão, fundamentalmente, de estratégias de uso mais adequado e otimizado das drogas disponíveis neste momento. O grande desafio está em desenhar políticas de uso racional de antimicrobianos, não só em relação a indicação de uso, mas, principalmente, do uso otimizado, maximizando os efeitos com objetivo de obter efetividade clínica e considerando minimizar exposição com objetivo de diminuir o impacto ecológico.⁽⁶⁾ Com relação aos patógenos ESKAPE, estratégias que evitem a homogeneidade de prescrição parecem ter efeito na emergência de resistência, especialmente de gram-negativos, em pacientes com pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV).⁽²⁾

Embora frequentemente considerados antagônicos, os conceitos de efetividade clínica do tratamento antibiótico e minimização dos riscos de emergência de resistência podem ser vistos, a luz de uma visão mais crítica, como complementares. A visão clássica nos dizia que, para minimizar o risco de resistência, deveríamos indicar menos antibióticos e usá-los com uma política de mínimos (doses, espectro, tempo de duração, opções terapêuticas). Ajustes deveriam ser feitos apenas com dados microbiológicos disponíveis, o que acabava, por vezes, retardando o início da terapêutica adequada. Infelizmente, os resultados clínicos eram insatisfatórios, principalmente em pacientes criticamente doentes, onde as taxas de tratamento inapropriado com esta política restritiva chegavam a 30-50% em diferentes séries, com impacto evidente nos desfechos clínicos.⁽⁷⁻⁹⁾ Uma visão, dita mais moderna, passou a defender o uso permanente de antimicrobianos de amplo espectro, baseado em protocolos monótonos, com duração por vezes exagerada, minimizando o valor dos dados microbiológicos, dentro da lógica “em time que está ganhando não se mexe”, o que levou a melhora das taxas de adequação da terapêutica empírica, mas também a aumento do consumo de antimicrobianos, da emergência de resistência e sem clara e esperada melhora nos desfechos clínicos.^(10,11) Fica evidente que o antagonismo entre as políticas que buscam melhorar resultado clínico e aquelas focadas em redução de resistência é artificial e que a melhoria nos resultados globais virá de uma visão que englobe aspectos de ambos campos.

Precisaríamos avançar um pouco mais no conhecimento para chegarmos a um cenário que nos permitisse compreender um novo paradigma. O conhecimento sobre aspectos específicos dos doentes críticos, dos mecanismos de indução de resistência e de aspectos farmacológicos dos antimicrobianos, nos permitem vislumbrar uma mudança neste cenário. Esta nova compreensão nos permite recomendações que podem impactar nos desfechos clínicos, bem como na emergência de

resistência. Avançamos de um conceito de antibioticoterapia adequada e apropriada para um conceito de antibioticoterapia ótima, que inclui aspectos de farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD) do fármaco, bem como aspectos fundamentais do hospedeiro. É baseado nesta perspectiva que podemos fazer algumas recomendações de uso racional de antimicrobianos em pacientes criticamente doentes:

Passos para o uso racional de antimicrobianos na UTI:

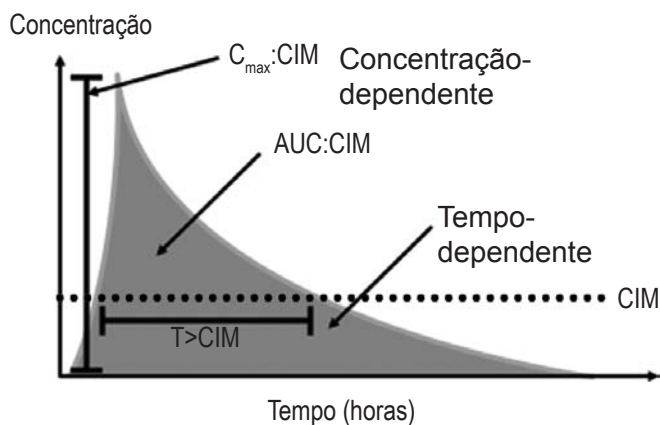
1º passo: Início rápido, adequado e otimizado

Diversos estudos mostram o impacto negativo de um tratamento empírico inadequado nos resultados clínicos.⁽⁷⁻⁹⁾ Além disso, atraso no início da antibioticoterapia também se associa com piores desfechos.⁽¹²⁾ A escolha do agente deve estar fundamentalmente baseada na situação clínica do paciente, nos fatores de risco deste paciente para patógenos potencialmente resistentes, o que determinará um espectro de cobertura mais ou menos amplo e na flora microbiológica local, em infecções nosocomiais ou associadas a cuidados de saúde.⁽¹³⁾ Entretanto, pouca atenção se dá a maneira como utilizamos o antimicrobiano de escolha na situação clínica específica, que dose, de que maneira será administrado e qual a importância disso na evolução clínica e na indução de resistência. Sabemos que alterações relacionadas a fisiopatologia da sepse como padrão hemodinâmico de hiperdinamismo, o aumento da permeabilidade vascular, com conseqüente aumento de volume de distribuição, alterações de vascularização renal e clearance renal eventualmente aumentado nas primeiras 48h da sepse podem resultar em concentrações séricas insuficientes, quando administradas doses usuais de alguns antibióticos.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Estes aspectos, com frequência são pouco valorizados, mas podem ter dois impactos fundamentais: primeiro, as concentrações reduzidas levarão a penetração tecidual limitada,⁽¹⁶⁾ baixa concentração no sítio de infecção,⁽¹⁵⁾ pouca confiabilidade na capacidade bactericida estimada a partir das concentrações inibitórias mínimas dos patógenos isolados e, conseqüentemente, resposta clínica insatisfatória ou subótima; e segundo, a exposição do patógeno a concentrações sub-letais de antimicrobiano condicionam a expressão e emergência de resistência.⁽¹⁷⁾ Por isso, quando aspectos de PK/PD do antimicrobiano que selecionamos são levados em consideração, os conceitos de maximização da resposta clínica e minimização do risco de resistência acabam deixando de ser antagônicos para ser parte da mesma abordagem terapêutica.

2º passo: Prescrição ótima

A maioria dos dados da literatura e das doses sugeridas para uso de antimicrobianos não foram desenhadas ou testadas em estudos que incluíssem pacientes criticamente doentes. Com isso, o risco de concentrações inadequadamente reduzidas, dadas as alterações de volume de distribuição presentes principalmente na fase inicial (primeiras 48-

72h) da sepse, é elevado. Devemos utilizar não apenas doses, mas regimes que permitam a máxima capacidade bactericida, com redução rápida da carga bacteriana, assim minimizando o tempo de exposição ao antimicrobiano e, consequentemente, reduzindo o risco de emergência de resistência. Para isso, devemos considerar propriedades de PK/PD dos antimicrobianos (Figura 1). Por exemplo, para o uso de aminoglicosídeos, o ideal é o uso de doses máximas concentradas em uma única dose diária, objetivando atingir concentrações de pico máximas e com isso otimizar o parâmetro farmacodinâmico relacionado a este fármaco: concentração máxima/concentração inibitória mínima (C_{max}/MIC). No caso dos beta-lactâmicos, o raciocínio se dá de maneira diferente, pois a capacidade bactericida deste grupo de fármacos se relaciona com o tempo de exposição do patógeno a concentrações no sítio da infecção acima da concentração inibitória mínima ($T > MIC$) justificando a escolha por estratégias de infusão prolongada ou contínua. Estudos clínicos utilizando estas abordagens demonstram benefício no desfecho de pacientes criticamente doentes, e o benefício parece ser maior em paciente mais graves.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Além disso, o ajuste das doses para evitar toxicidade acaba algumas vezes limitando a efetividade. Por exemplo, o ajuste de dose em pacientes com hemodiálise contínua ou hemodiafiltração em equipamentos de alta performance como os utilizados hoje em dia nas UTIs provavelmente não justifica ajustes de doses para a função renal, dada a efetividade destas em permitir um *clearance* por vezes até aumentado de alguns fármacos. Concentrações séricas reduzidas foram verificadas em estudos clínicos avaliando estes doentes.⁽²¹⁾ Além disso, aspectos relacionados à ligação protéica deveriam ser considerados na prescrição. Algumas alternativas de prescrição baseadas nesta visão estão sumarizadas no quadro 2.



CIM – concentração inibitória mínima; AUC – área sob a curva.

Figura 1 - Curva concentração x tempo mostrando os parâmetros farmacodinâmicos dos antimicrobianos.

Quadro 2 - Sugestões de regimes otimizados para doentes críticos

Antibióticos	Doses
• Cefepime	2g a cada 8 horas em infusão de 3 horas.
• Piperacillin + tazobactam	4,5 g a cada 8 horas em infusão de 4 horas.
• Meropenem	2 g a cada 8 horas em infusão de 3 horas.
• Amikacin	15-30 mg/Kg em dose única diária.

3º passo: Descalonamento e suspensão precoces

Uma vez disponíveis os resultados das análises microbiológicas é fundamental que haja a redução de espectro para cobrir de maneira específica o patógeno isolado e diminuir a exposição desnecessária a antimicrobianos de espectro mais amplo. Embora frequentemente considerada como medida unicamente restritiva e que apenas importa em um contexto de minimizar os riscos de emergência de resistência, dados clínicos sugerem melhores desfechos associados àqueles pacientes nos quais o descalonamento foi realizado quando possível.⁽²²⁾ Com alguns patógenos específicos, por exemplo *Staphylococcus aureus*, isto é mais claro, já que estudos demonstram pior evolução clínica quando pacientes com infecção causada por cepas sensíveis a meticilina MSSA são tratados com vancomicina ao invés da opção específica de espectro restrito oxacilina.⁽²³⁾ Em relação à suspensão do tratamento, o uso de tempo padrão para tratamento, por exemplo, 14 ou 21 dias, é uma estratégia que já se demonstrou inadequada. Uma abordagem mais racional inclui o uso de parâmetros de resposta clínica, como resolução da febre, leucocitose,^(24,25) ou uso de biomarcadores^(26,27) que permitam avaliar a evolução clínica do paciente grave. A estratégia pró-redução de dias de tratamento *versus* a abordagem tradicional evidencia taxa de mortalidade, tempo de internação hospitalar e permanência na unidade de terapia intensiva similares em ambos os grupos, demonstrando que o tempo de tratamento antimicrobiano pode ser reduzido significativamente.⁽²⁸⁾ O impacto destas estratégias na redução da exposição deve ser avaliado em breve em estudos prospectivos.

Neste número da RBTI encontramos as diretrizes para tratamento da sepse grave e choque séptico, onde aspectos relacionados a abordagem do agente infeccioso foram analisadas à luz da melhor evidência disponível. Estas diretrizes incorporam aspectos mais recentes como o estímulo a otimização da prescrição de antibióticos de acordo com suas características de farmacocinética e farmacodinâmica, o uso de descalonamento quando o perfil de sensibilidade e a resposta clínica favorável permitirem e a complementariedade da abordagem de aspectos visando melhora dos resultados clínicos com redução de exposição e risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana.^(29,30)

Quadro 3 - Principais erros no uso de antimicrobianos em pacientes críticos

1. Escolher o antibiótico baseado exclusivamente na sensibilidade <i>in vitro</i> .
2. Ignorar características de PK/PD quando se define a dose e o esquema de administração.
3. Não considerar os níveis séricos de albumina quando prescrevemos antibióticos com alta ligação a proteínas.
4. Desconsiderar os pacientes com alterações no volume de distribuição que possam levar a ajuste das doses.
5. Subestimar o clearance de creatinina quando definimos a dose de antibiótico na fase aguda da sepse.
6. Desconsiderar a alta eficiência dos novos métodos de substituição renal e limitar as doses de antibióticos.
7. Uso de doses e esquemas de administração padrão que podem levar a concentrações sub-terapêuticas em pacientes graves.
8. Desconsiderar os padrões de resistência locais.
9. Não utilizar parâmetros de resposta clínica na definição do tempo de tratamento.
10. Prolongar desnecessariamente o tratamento antimicrobiano.

Em um cenário de resistência antimicrobiana cada vez maior, devemos buscar estratégias que primem pela racionalização do uso dos recursos disponíveis. Os aspectos mais relevantes que costumamos negligenciar na abordagem terapêutica de nossos pacientes com infecções graves

estão sumarizados no quadro 3. Mudar a nossa prática para individualizar o manejo, evitar a pressão seletiva homogênea e utilizar toda potencialidade de nossas escolhas em antimicrobianos parece ser uma estratégia válida para escapar das consequências adversas associadas a esta realidade.

REFERÊNCIAS

- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-9.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12.
- Sandiumenge A, Lisboa T, Gomez F, Hernandez P, Canadell L, Rello J. Effect on antibiotic diversity on ventilador associated pneumonia caused by ESKAPE organisms. *Chest*. 2011 Jun 9. [Epub ahead of print].
- Cornaglia G, Garau J, Livermore DM. Living with ESBLs. Introduction. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14 Suppl 1:1-2. Erratum in *Clin Microbiol Infect*. 2008;14 Suppl 5:21-4.
- Cooper MA, Shlaes D. Fix the antibiotics pipeline. *Nature*. 2011;472(7341):32.
- Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 2:S72-81.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999;115(2):462-74.
- Ulldemolins M, Nuvials X, Palomar M, Masclans JR, Rello J. Appropriateness is critical. *Crit Care Clin*. 2011;27(1):35-51. Review.
- Lawrence KL, Kollef MH. Antimicrobial stewardship in the intensive care unit: advances and obstacles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(6):434-8.
- Gandhi TN, DePestel DD, Collins CD, Nagel J, Washer LL. Managing antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med*. 2010;38(8 Suppl):S315-23. Review.
- Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M, et al. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(6):1197-204.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-96.
- Ulldemolins M, Lisboa T, Rello J. First do no harm. Frequently forgotten factors in empirical antimicrobial treatment. In: Chiche JD, Moreno R, Putensen C, Rhodes A, editors. Patient safety and quality of care in intensive care medicine. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2009.
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840-51; quiz 859.
- Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14(4):R126.
- Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue

- distribution. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(1):142-50.
17. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic resistance--what's doping got to do with it? *Crit Care Med.* 2008;36(8):2433-40.
 18. Layeux B, Taccone FS, Fagnoul D, Vincent JL, Jacobs F. Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4939-41.
 19. Nicasio AM, Eagye YJ, Nicolau DP, Shore E, Palter M, Pepe J, Kuti JL. Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2010;25(1):69-77.
 20. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):357-63.
 21. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, Jacobs F. Recommended beta-lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care.* 2011;15(3):R137. [Epub ahead of print].
 22. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, Diaz E. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32(11):2183-90.
 23. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1171-7.
 24. Vidaur L, Gualis B, Rodríguez A, Ramírez R, Sandiumenge A, Sirgo G, et al. Clinical resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumonia: a cohort study comparing patients with and without acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005;33(6):1248-53.
 25. Vidaur L, Planas K, Sierra R, Dimopoulos G, Ramirez A, Lisboa T, Rello J. Ventilator-associated pneumonia: impact of organisms on clinical resolution and medical resources utilization. *Chest.* 2008;133(3):625-32.
 26. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2008;36(1):166-71.
 27. Stolz D, Smyrniotis N, Eggiman P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1364-75.
 28. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2004;125(5):1791-9.
 29. Diament D, Salomão R, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Carvalho NB, Machado FR. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico – abordagem do agente infeccioso – diagnóstico. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23(2):134-44.
 30. Salomão R, Diament D, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Carvalho NB, Machado FR. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico – abordagem do agente infeccioso - controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23(2):145-57.