



# Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Microbiana



Nº 3

**Ricardo Ariel Zimmerman\***

## INTRODUÇÃO

A associação entre o uso de antimicrobianos e o desenvolvimento de resistência bacteriana é conhecida desde a introdução da penicilina, tendo sido, a partir de então, sistematicamente confirmada após o lançamento de diversos representantes de cada uma das diferentes classes farmacológicas.<sup>1</sup> O período necessário para a ocorrência desse fenômeno mostrou-se surpreendentemente curto para muitos fármacos, enfatizando a imensa capacidade de adaptação dos micro-organismos a ambientes hostis, artificialmente criados pelo homem.<sup>2</sup>

Embora essas observações devam intuitivamente soar como um sinal de alerta para a necessidade de se promover emprego terapêutico mais racional desses insumos, o que tem ocorrido, na verdade, é exatamente o oposto. Em alguns países, antimicrobianos são utilizados sem receita médica em até dois terços das ocasiões. Mesmo quando formalmente prescritos, sua indicação pode ser desnecessária em até 50% dos casos.<sup>3</sup> Não existem evidências claras sobre as mais importantes causas implicadas nesse consumo desmedido, mas se acredita que diversos fatores contribuam de forma crucial, tais como a expectativa do paciente em receber tratamento eficaz, o tempo cada vez mais exíguo das

consultas médicas (demanda elevada e baixa remuneração), o medo de litígio e as pressões da indústria farmacêutica e dos planos de saúde (para redução de número de reconsultas e de pedidos de exames diagnósticos).<sup>3,4</sup> Além disso, talvez por falta de informação, muitos profissionais encaram o risco de indução de resistência como algo essencialmente teórico ou pouco provável.<sup>5</sup> O atual texto versa sobre o emprego ambulatorial de antimicrobianos, onde se concentram 80% do consumo humano.<sup>6</sup>

A promoção do uso racional de antimicrobianos neste contexto é fundamental, já que infecções causadas por bactérias comunitárias resistentes são de mais difícil tratamento e se associam a maior morbidade.<sup>7</sup> O crescimento no número de pacientes imunocomprometidos e com patologias complexas tratados em domicílio facilita a disseminação na comunidade de bactérias multirresistentes originárias dos hospitais, fazendo com que as outrora nítidas fronteiras que separavam o “hospital” da “comunidade” se tornem cada vez mais nebulosas. Nesse contexto, o uso abusivo de antimicrobianos mantém terreno fértil para abrigá-las.

Há provas, cada vez mais irrefutáveis, de que o mau uso de

\* Ricardo Ariel Zimmerman

Médico Infectologista do Controle de Infecção da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Vice-Presidente da Associação Gaúcha de Profissionais em Controle de Infecção (AGIH).

antimicrobianos é o principal responsável pela seleção de resistência. Essa assertiva deve ser introjetada pelo prescritor que trabalha no setor de atenção primária à saúde, sobretudo porque lida com infecções de menor gravidade, nem sempre de etiologia bacteriana (por exemplo, infecções respiratórias altas de origem viral em crianças), que não necessitam de antimicrobianos ou que curam facilmente com antibióticos mais comuns e com menor potencial de indução de resistência. A decisão terapêutica sobre eventual prescrição de antibióticos deve fundamentar-se em real indicação, e a seleção dos mesmos deve levar em conta os malefícios do emprego inadequado desses fármacos.

Algumas estratégias podem ser úteis para minimizar a seleção de micro-organismos resistentes, aumentando a vida útil dos antimicrobianos disponíveis.

#### O USO DE ANTIMICROBIANOS COMO FATOR DE SELEÇÃO DE MICRO-ORGANISMOS RESISTENTES

As evidências de que o uso de antimicrobianos é a principal força motora para o desenvolvimento da resistência bacteriana vêm de diversas observações. Por exemplo, as taxas de resistência são maiores em contextos de consumo mais intenso desses fármacos. Há frequente surgimento de resistência durante o curso da terapia, com consequente falência terapêutica. Universalmente constata-se correlação temporal entre a comercialização de novos agentes e o posterior desenvolvimento de resistência microbiana aos mesmos, às vezes após curto período de sua introdução no mercado.<sup>6,8</sup>

Diversos estudos têm demonstrado que o advento de resistência, embora mais dramático no contexto hospitalar e particularmente entre pacientes gravemente enfermos, também se tem disseminado entre micro-organismos comunitários causadores de infecções de alta prevalência, como as urinárias, de trato respiratório e de pele/partes moles. Mais do que isso, esse fenômeno parece estar intimamente associado a incremento no consumo de diversos antimicrobianos utilizados no manejo dessas síndromes. Na Dinamarca, por exemplo, demonstrou-se aumento importante no consumo de ciprofloxacino (representante da classe das fluorquinolonas), de 0,13 doses diárias definidas (DDD) por 1.000 habitantes/dia (DID) em 2002 para 0,33 DID em 2005. Como consequência, durante o mesmo período, a frequência de isolamento de *Escherichia coli* a elas resistentes, em amostras de urina, apresentou elevação de 200%.<sup>4</sup>

No entanto, um problema importante do trabalho supracitado e de outros estudos semelhantes é a natureza “ecológica” de sua concepção, onde a relação entre a prescrição e a resistência é avaliada somente em nível populacional. Além de apresentar limitação inerente na habilidade de demonstrar causalidade, as evidências oriundas de estudos com esse desenho podem ter menor capacidade de sensibilizar o clínico que se encontra na “linha de fogo”, e cuja maior preocupação é o bem-estar de seu paciente. Assim, o risco de eventual seleção de resistência pode ser considerado secundário ou mesmo menosprezado.<sup>5</sup>

Por esse motivo, revisão sistemática publicada em 2010 foi particularmente importante, já que confirmou a relação causa-efeito entre uso de antimicrobianos e desenvolvimento de

resistência no contexto comunitário e em *âmbito individual*. A meta-análise<sup>5</sup> de 24 estudos originais avaliou o impacto do risco de resistência microbiana adquirida após o tratamento antimicrobiano de pacientes com infecções respiratórias e urinárias e de seu uso em voluntários assintomáticos. Dentro de um mês de exposição a antimicrobiano por pacientes com infecção urinária, a estimativa de risco de nova infecção por *E. coli* resistentes (ao mesmo agente utilizado, a outro ou a múltiplos antimicrobianos, dependendo do estudo) foi cerca de quatro vezes maior em comparação à observada nos não expostos (OR= 4,4; IC95%: 3,78–5,12). Como era de se esperar, houve redução da magnitude da associação conforme se avaliavam os dados que incluíam exposições mais remotas. Ainda assim, persistiu diferença estatisticamente significativa mesmo até 12 meses após o uso de antimicrobianos (OR = 1,33; IC 95%: 1,15–1,53). Em relação às infecções respiratórias, o risco de aparecimento de microorganismos resistentes foi duas vezes maior (OR= 2,37; IC 95%: 1,25–4,5) com a utilização de antimicrobianos dentro de um período de até 12 meses. Embora a meta-análise tenha várias limitações importantes, principalmente a possível existência de viés de publicação, conseguiu evidenciar que a prescrição de antimicrobianos *causa* resistência, e que o impacto não é vagamente distribuído para a sociedade ou para o ecossistema como um todo. Ao contrário, é sentido diretamente pelo paciente que recebe o fármaco.

Em alguns estudos, a relação causa-efeito fica mais evidente quando se observa a associação entre medidas de intensidade de exposição – tempo de uso dos antimicrobianos (até sete dias de uso *versus* mais de sete dias) ou

número de prescrições anuais (uma *versus* três ou mais) – e magnitude dos efeitos observados.<sup>5</sup>

## ESTRATÉGIAS PARA MINIMIZAR A RESISTÊNCIA

### Redução no número de prescrições

Se o uso de antimicrobianos é o principal fator causal no incremento das taxas de resistência bacteriana, parece lógico assumir que a redução no consumo desses fármacos deveria trazer impacto positivo sobre a regressão do fenômeno. No entanto, em ambiente ambulatorial, a hipótese é extremamente difícil de ser testada, pois requer grandes e prolongadas mudanças nos perfis de prescrições. Além disso, os poucos estudos assim gerados costumam estar “condenados” a terem desenho retrospectivo e ecológico, o que dificulta bastante a confirmação de elo causal entre alterações nos padrões de uso e eventuais modificações nas taxas de resistência. Como consequência, há poucas evidências disponíveis que sirvam como base sólida de conhecimento. De qualquer forma, algumas experiências internacionais forneceram, indubitavelmente, interessantes *insights* sobre a questão, e merecem ser brevemente revisadas.

Na Finlândia, durante a década de 1980, observou-se triplicação no consumo de antimicrobianos da classe dos macrolídeos. Como resultado, a frequência de isolamento de *Streptococcus pyogenes* (Estreptococo do grupo A) resistentes à eritromicina, empregada em casos de hipersensibilidade à penicilina, passou de 5% no período de 1988–1989 para 13% em 1990.<sup>9</sup> Então as autoridades sanitárias publicaram diretrizes de restrição de uso de eritromicina, resultando em

diminuição no consumo do fármaco de 2,4 doses diárias definidas (DDD) por 1.000 habitantes/dia (DID) em 1991 para 1,28 DID em 1992. De forma semelhante, as taxas de resistência, que eram de 16,5% em 1992, passaram a cair, de forma estatisticamente significativa, a partir de 1994, atingindo o patamar de 8,6% em 1996. Em 1995, graças à introdução de novos representantes macrolídeos (principalmente roxitromicina e azitromicina) o consumo voltou a subir, chegando a 1,74 DID. Vários achados interessantes podem ser extraídos desse estudo. Em primeiro lugar, ficou claro que é possível obter, ao menos em contexto de alto padrão sociocultural, importantes mudanças nos perfis de uso comunitário de antimicrobianos, a partir do desenvolvimento de protocolos clínicos e de treinamento adequado para sua implementação. Também a educação da população sobre o problema, por meio de ampla publicidade nacional, foi fundamental para garantir a efetiva adesão às recomendações. Em segundo lugar, evidenciou-se que, ao menos para o binômio macrolídeo/*S. pyogenes*, é possível reduzir as taxas de resistência com a adoção de uma estratégia de consumo mais moderado do antimicrobiano. No entanto, a mudança no perfil de suscetibilidade não foi imediata. Foram necessários mais de dois anos de ampla restrição de uso de eritromicina para que os efeitos começassem a ser verificados. O novo incremento no uso de macrolídeos em 1995 foi seguido de nova elevação nas taxas de resistência, comprovando a relação causa-efeito da associação e demonstrando que os benefícios conquistados podem ser rapidamente perdidos, caso as políticas de uso racional sejam descontinuadas.

Outra experiência com resultados positivos envolveu a redução de consumo de ciprofloxacino. Em Israel, em virtude de possível ataque bioterrorista com *Bacillus anthracis*, lançou-se, em outubro de 2001, uma estratégia de restrição nacional ao uso do fármaco, com intuito de se preservarem estoques para eventual necessidade de profilaxia pós-exposição em massa.<sup>1</sup> Dessa forma foi possível a condução de um estudo ecológico retrospectivo e quase experimental que correlacionou a mudança na utilização da ciprofloxacino à frequência de isolamento de *Escherichia coli* resistentes às fluorquinolonas em infecções urinárias comunitárias em três momentos distintos (antes, durante e após o período da intervenção). Observou-se redução estatisticamente significativa de mais de 40% no consumo do fármaco entre os períodos pré-intervenção (média de  $6.996 \pm 661$  DDD/mês) e intervenção (média de  $5.067 \pm 755$  DDD/mês) e entre este período e a pós-intervenção (média de  $6.895 \pm 640$  DDD/mês). Como consequência, verificou-se imediata redução de 25% nas taxas de não suscetibilidade das *E.coli* às fluorquinolonas (de 12% para 9%). A relação inversa encontrada entre consumo de ciprofloxacino e suscetibilidade ao fármaco foi linear, com o mês de maior consumo (8.321 DDD/mês) também respondendo pela maior taxa de resistência (14%) e o de menor (4.027 DDD/mês), pela menor taxa encontrada durante o estudo (9%).<sup>1</sup> Não houve “período de latência” entre a intervenção e os resultados. Isto é, as alterações nos padrões de prescrição do antimicrobiano estudado se associaram a impacto imediato nos perfis de suscetibilidade no micro-organismo avaliado.

Entretanto, nem todos os estudos baseados em políticas de redução de

uso de antimicrobianos apresentaram resultados favoráveis. O exemplo negativo mais chamativo ocorreu na Inglaterra, onde a preocupação com a toxicidade dos derivados sulfonamídicos levou à redução gradual em seu consumo, culminando com a restrição formal das indicações aprovadas para uso de cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprima) em 1995. Como consequência, no período compreendido entre 1991 e 1999, observou-se diminuição superior a 97% nas prescrições do fármaco (de 320.000 para cerca de 7.000). No entanto, a análise de amostras clínicas de origem predominantemente ambulatorial de *E. coli* não demonstrou qualquer redução de resistência aos derivados sulfonamídicos (46% em 1999 *versus* 39,7% em 1991; diferença de 6,2%; IC 95%: -0,9 a 13,3).<sup>10</sup>

Por que motivo alguns experimentos teriam se associado a resultados favoráveis e outros não? Existem algumas hipóteses que parecem plausíveis. Para que a redução no consumo de determinado antimicrobiano seja seguida de redução nas taxas de resistência, ao menos dois requisitos devem ser preenchidos. Em primeiro lugar, é importante que a *pressão seletiva imposta para manutenção dos determinantes genéticos de resistência seja verdadeiramente aliviada*. Para isto, a exposição de todo o ecossistema a determinado antimicrobiano deve ser globalmente reduzida. Por exemplo, a despeito da diminuição de 97% no consumo ambulatorial de cotrimoxazol observada no estudo supracitado, mais de 80 toneladas do fármaco foram empregadas, apenas em 1998, como complemento nutricional animal.<sup>10</sup> Esse fato abre a possibilidade de exposição humana sustentada via cadeia alimentar, apesar da redução do número de prescrições médicas. Além disso, o gene *sul II* de

resistência às sulfonamidas foi encontrado de forma progressivamente frequente em isolados de *E. coli* entre 1991 e 1999. Notavelmente, esse gene foi localizado em grandes plasmídeos conjugáveis, portadores de múltiplos genes de resistência a outros antimicrobianos (**fenômeno de co-resistência**). Assim, é possível que o aumento compensatório no uso de outros fármacos (p. ex., trimetoprima em monoterapia) tenha forçado a persistência desses plasmídeos e, dessa forma, dos elementos de resistência às sulfonamidas, apesar do quase abandono de seu uso. Em segundo lugar, é provável que, mesmo sendo a pressão seletiva efetivamente reduzida, as taxas de resistência somente diminuam se houver algum “preço” a ser pago pelo micro-organismo pela manutenção de determinado mecanismo de resistência. Isto é, se *houver redução da capacidade replicativa (fitness) da bactéria*. Por exemplo, sabe-se que a perda da suscetibilidade às fluorquinolonas é principalmente causada por mutações cromossômicas que tendem a desestabilizar o genoma bacteriano. Como consequência, a capacidade replicativa (*fitness*) das cepas resistentes pode ser 98% menor do que a das cepas suscetíveis. Esse fenômeno pode explicar o rápido retorno à suscetibilidade das *E. coli* a esta classe, observado assim que o consumo é interrompido, e a presença de mutações de resistência passa a ser evolutivamente desinteressante para a bactéria.<sup>1</sup> Os resultados por vezes mistos encontrados nos estudos podem refletir, desta forma, impactos diferentes na eficácia de estratégias de redução de consumo de antibióticos entre diferentes “pares” de antimicrobianos e micro-organismos, conforme o preenchimento ou não dos supracitados requisitos.

No Quadro 1 resumem-se as diferentes correlações (positivas ou negativas) entre redução de consumo e restauração de ação de antimicrobianos, encontradas na literatura.

**Quadro 1. Impacto da restrição de uso de antimicrobianos em relação à reversão de resistência.**

Antimicrobiano com uso restrito	Micro-organismo avaliado	Resultado da restrição da classe sobre a redução da resistência	Comentário
Eritromicina	S. pyogenes (estreptococo grupo A)	Positivo	Demora superior a dois anos para efeito ser observado.
Eritromicina	S. pneumoniae (pneumococo)	Negativo	
Sulfametoxazol	E. coli	Negativo	Mesmo após redução sustentada de mais de 97% no uso.
Ciprofloxacino	E. coli	Positivo	Rápida queda nas taxas de resistência após redução de uso. Retorno aos níveis basais após novo incremento de uso, comprovando relação causa-efeito.

Há, pois, certo corpo de evidências de que a redução de uso de antimicrobianos pode associar-se à recuperação de eficácia desses fármacos. Parece claro que deva existir um patamar de restrição, além do qual poderia aumentar a morbidade. No entanto, o uso excessivo não se associa a melhores desfechos em saúde, como foi observado nos países do sul da Europa, em que antibióticos são substancialmente mais utilizados do que no norte do continente europeu.<sup>11</sup>

Mesmo que não suficientes para combater a resistência bacteriana já estabelecida, as estratégias baseadas em menor uso de antimicrobianos podem ser fundamentais para prevenir o surgimento de mais resistência. É por isso que medidas nacionais destinadas a maior controle de uso desses fármacos

deveriam ser desenvolvidas e amplamente implementadas. O ideal seria dispor de informações fidedignas sobre as mudanças nos padrões brasileiros de prescrições de antimicrobianos e correlacioná-las com a evolução dos perfis de resistência de micro-organismos oriundos de amostras ambulatoriais. Políticas poderiam então ser construídas, levando em consideração os problemas particulares encontrados em diferentes locais do território nacional.

#### **Outras estratégias**

É evidente que, em diversas ocasiões, realmente persiste, após revisão criteriosa da relação de risco (toxicidade, hipersensibilidade, resistência e custo-benefício), a indicação de uso de antimicrobianos em contexto ambulatorial. Mesmo nesses casos, no entanto,

existe a possibilidade de se reduzir a pressão seletiva mediante a adoção de **esquemas mais curtos de tratamento**, seguindo o princípio de *prazo mínimo eficaz de uso*. Cada vez mais se acumulam evidências sobre a segurança dessa estratégia. Em ensaio clínico randomizado (ECR), duplo cego e controlado por placebo,<sup>12</sup> pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade (PAC), de leve a moderadamente grave, receberam 72 horas de amoxicilina intravenosa em hospital. Após esse período, havendo melhora objetiva e tolerabilidade, foram randomizados para amoxicilina oral (750mg, a cada 8 horas) ou placebo por mais cinco dias. Pacientes com *pneumonia severity index score* > 110 (índice de gravidade baseado em critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos que pode prever desfechos duros), imunodeficiências, empiema, história de internação prévia recente ou alergia a beta-lactâmicos, além de gestantes, foram excluídos. As taxas de cura no grupo que recebeu três dias de antimicrobiano foram idênticas às do grupo que recebeu oito dias (93% para cada grupo na análise por protocolo e 89% na análise por intenção de tratar). Foi possível, inclusive, demonstrar a não inferioridade do tratamento por três dias no subgrupo de pacientes com infecção de corrente sanguínea secundária causada por *Streptococcus pneumoniae*, complicação sabidamente associada à maior gravidade. Apesar do excesso de pacientes com sintomas basais mais intensos e de fumantes no grupo dos três dias de tratamento, o que pode ser interpretado como potencial *viés conservador*, houve mesma segurança de uso por prazo terapêutico menor, ao menos em pacientes não muito graves e sem derrame pleural excessivo. Semelhantemente, dois

outros ECR<sup>13,14</sup> realizados em população pediátrica confirmaram que três dias de tratamento para PAC podem ser tão eficazes quanto prazos mais prolongados, pelo menos para casos não graves. Esses achados são extremamente significativos, pois síndromes respiratórias infecciosas podem ser responsáveis por até 75% das prescrições de antimicrobianos no contexto ambulatorial.<sup>12</sup>

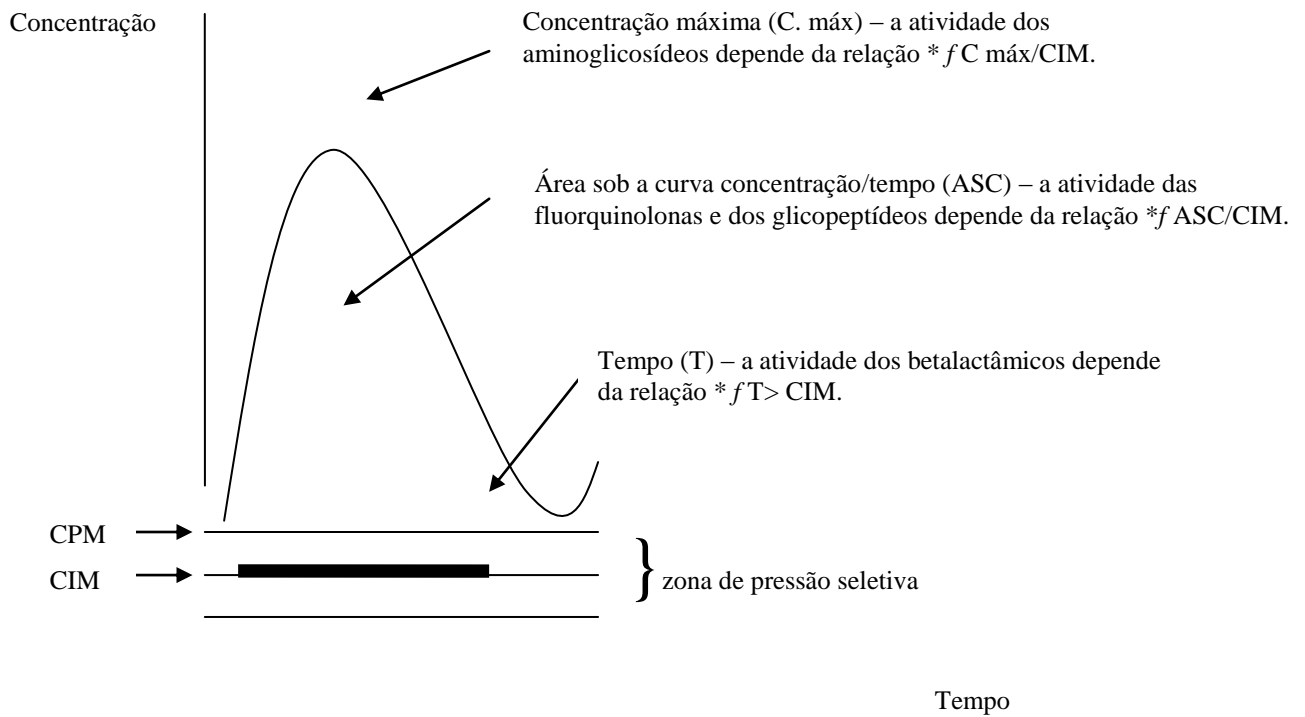
Da mesma forma, para tratamento de infecções urinárias baixas não complicadas (cistites) em não gestantes, outra causa frequente de uso de antimicrobianos, mais de três dias de tratamento são claramente desnecessários.<sup>15</sup> Essa síndrome é principalmente causada por bacilos Gram negativos (especialmente *E. coli*) que apresentam particular tendência a desenvolvimento de resistência. Com frequência ainda se utilizam períodos terapêuticos de 7 a 14 dias, embora não tenham sido estabelecidos com base em evidências sólidas e, quase invariavelmente, não sejam endossados por mais recentes e mais bem conduzidos estudos de restrição de prazo.

Outra estratégia consiste em empregar **posologias modificadas de antimicrobianos** na tentativa de *otimizar o índice farmacodinâmico do regime terapêutico*. Sabe-se que a resistência bacteriana pode advir da aquisição de novo material genético, por exemplo, por conjugação e importação de um plasmídeo, ou mediante a chamada “resistência mutacional”, correspondente ao surgimento de mutações cromossômicas nos genes originalmente presentes em determinado microorganismo. Ambos os mecanismos podem reduzir a suscetibilidade a certos antimicrobianos. Como exemplo do primeiro caso, cita-se a aquisição de genes produtores de betalactamases por

parte dos bacilos Gram negativos, geralmente se associando a alto grau de resistência, com elevadas concentrações inibitórias mínimas (CIM) observadas em betalactâmicos suscetíveis à ação dessas enzimas. Dessa forma, o estado de resistência/suscetibilidade passa a ser claramente dicotômico. Por exemplo, a modificação posológica de ampicilina (aumento de dose ou infusão lenta) não lograria resultado adequado no tratamento de infecções graves causadas por cepas de *E. coli* resistentes. No entanto, os mecanismos de resistência mutacional geralmente operam de forma progressiva, com múltiplas mutações sequenciais que devem acumular-se para gerar estado de resistência de alto nível. Nesse caso, populações bacterianas presentes em determinados sítios infecciosos podem ser mistas e exibir diferentes CIM. A CIM mais elevada é denominada de concentração de prevenção de mutagênese (CPM), já que, pelo menos *in vitro*, a exposição a concentrações de antimicrobianos abaixo da CPM resultaria em seleção das bactérias com CIM mais elevado, redundando em perda progressiva de suscetibilidade. O mesmo, no entanto, não ocorreria com a

obtenção de concentrações acima da CPM, pois, neste caso, toda a população bacteriana seria extinta por igual, abolindo-se a pressão seletiva e a eventual possibilidade de emergência de resistência. Para arquitetar prescrições que explorem este princípio, deve-se reconhecer o parâmetro farmacocinético/ farmacodinâmico (PK/PD) associado à maior atividade bactericida para cada classe de antimicrobiano. Por exemplo, no caso dos betalactâmicos, esta ação independe do pico de concentração atingida, mas é intimamente relacionada ao tempo ao longo do dia em que a concentração de fármaco livre de ligação proteica (biologicamente ativo) no sítio infeccioso mantém-se acima das CIM dos micro-organismos ( $fT > CIM$ ). Ao contrário, para alguns antimicrobianos, como fluorquinolonas, a atividade antibacteriana depende da relação entre a área sob a curva de concentração/tempo (*area under the curve*), uma medida de exposição corporal, e a CIM ( $fAUC/CIM$ ). A Figura 1 demonstra os diferentes parâmetros PK/PD que mais bem predizem a ação bactericida de diversos antimicrobianos.



**Figura 1** - Diferentes parâmetros PK/PD que melhor predizem ação bactericida.

\* *f* (*free*): fração de fármaco livre de ligação proteica.

\*\* Para prevenção de emergência de resistência substituir o CIM dos diferentes parâmetros pela CPM.

Em estudo de coorte com controle histórico, pacientes internados com infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* receberam infusões diárias de piperacilina/tazobactam, administradas lentamente ao longo de quatro horas.<sup>16</sup> Em modelo de simulação de Monte Carlo, demonstrou-se que a probabilidade de atingir parâmetro PK/PD preditivo de sucesso com o fármaco ( $fT > CIM$  por 50% do tempo) não era uniformemente mantida para todos os valores de CIM considerados como de suscetibilidade ao fármaco. De fato, para eventuais cepas com CIM de 16mg/L, menos de 30% dos pacientes atingiriam tal objetivo ao invés dos 100% observados caso a posologia modificada fosse preferida. O subgrupo

de pacientes mais graves (com score APACHE  $\geq 17$ ) apresentou redução marcada na mortalidade em 14 dias de seguimento (de 31,6 % durante o período de utilização de infusão convencional para 12,2% com a infusão lenta). No âmbito comunitário, um possível cenário para aplicação dos conceitos de PK/PD se relaciona ao uso de fluorquinolonas, já que a resistência a essa classe é mediada por mecanismos mutacionais. Em ECR, duplo-cego e multicêntrico, conduzido em pacientes com PAC em todos os estratos de gravidade, compararam-se dois esquemas de levofloxacino: 750mg/dia durante 5 dias *versus* 500mg/dia durante 10 dias. Confirmou-se a não inferioridade do primeiro esquema em

todos os desfechos de eficácia.<sup>17</sup> A pressão seletiva poderia ser duplamente aliviada com a utilização preferencial do primeiro esquema que se associaria a maior probabilidade de manter a relação *fAUC/CIM* acima do necessário para prevenção de emergência de mutantes, com a possibilidade de se utilizarem prazos menores de terapia. No entanto, é importante ressaltar que as posologias que tentam incrementar o índice farmacodinâmico ainda requerem maior comprovação clínica antes de serem universalmente adotadas.

Outra estratégia importante seria **restringir a utilização de antibióticos com alta capacidade de indução de resistência**. Então, a restrição preferencial na utilização de determinados antibióticos passaria a ter lugar no emprego racional desses fármacos.<sup>6</sup> O uso de cefalosporinas e de fluorquinolonas em infecção hospitalar demonstra efeito nocivo maior sobre a resistência do que o de outros compostos. A primeira classe associa-se a risco de aquisição de enterobactérias (principalmente *Klebsiella pneumoniae* e *E.coli*) produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL),<sup>18,19</sup> *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA)<sup>20</sup> e espécies de *Enterococcus* resistentes à vancomicina.<sup>6</sup> A relação entre uso de fluorquinolonas e multirresistência pode ser ainda maior. Foram elas as principais responsáveis por seleção de MRSA em meta-análise recente<sup>20</sup> e de *Pseudomonas aeruginosa* produtora de beta-metalo lactamases (enzimas capazes de induzir alto nível de resistência contra praticamente todos os beta-lactâmicos) em estudo conduzido no Rio de Janeiro,<sup>21</sup> além de terem sido responsabilizadas por aquisição de *Acinetobacter baumannii*<sup>22,23</sup> e enterobactérias multirresistentes em diversas outras publicações.<sup>18,19,24</sup> Nos estudos

conduzidos em hospitais, frequentemente a substituição de uso dessas duas classes por penicilinas combinadas a inibidores de betalactamase (ampicilina/sulbactam ou piperacilina/tazobactam) se associa a melhorias nos perfis gerais de suscetibilidade microbiana.<sup>6</sup> Porém as evidências disponíveis sobre eventuais diferenças entre os antimicrobianos no contexto comunitário são escassas. RCT, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a resistência de estreptococos na flora oral de voluntários sadios sob exposição de azitromicina (n=74) ou claritromicina (n=74) ou placebo (n=76). Ambos os antibióticos aumentaram significativamente a proporção de estreptococos resistentes a macrolídeos em comparação ao placebo. A resistência foi maior depois da exposição a azitromicina do que após o uso de claritromicina, atingindo a maior diferença no dia 28 (17,4%; IC95%: 9,2-25,6;  $P < 0,0001$ ). A resistência se instalou mais rapidamente no grupo que recebeu azitromicina. No entanto, observou-se maior frequência de resistência de alto grau (mediada pelo gene *erm*) nos indivíduos que haviam recebido claritromicina.<sup>25</sup> Em outra publicação, não se demonstrou diferença no risco de aquisição de *Haemophilus influenzae* resistentes à ampicilina entre usuários prévios de penicilina ou de cefalosporina.<sup>26</sup>

O uso de fluorquinolonas é capaz de induzir resistência a múltiplos antimicrobianos, ao menos em contexto hospitalar. Vários mecanismos poderiam explicar essa associação, incluindo indução de bombas de efluxo capazes de eliminar diversos antimicrobianos de dentro da célula bacteriana,<sup>27</sup> seleção de plasmídeos com múltiplos genes de resistência e indução de estado de instabilidade genética em algumas

bactérias, facilitando o surgimento de outras mutações e de aquisição de DNA externo.<sup>6</sup> Adicionalmente, essa classe apresenta grande potencial de uso abusivo, devido a excelente biodisponibilidade oral, amplo espectro, baixa toxicidade e, em alguns casos, preços cada vez menores.<sup>1,4</sup>

No entanto, a despeito de algumas classes terem maior tendência à indução de resistência do que outras, não se conhece antimicrobiano que seja totalmente proscrito ou que seja tão “ecologicamente correto” a ponto de resistir ao mau uso sistemático. Assim, manter certa **heterogeneidade de uso** ao invés de prescrever sempre o mesmo agente pode ser interessante para conferir-lhe vida útil mais prolongada. Na Grã-Bretanha, ampla adoção de prescrição monótona de ciprofloxacino para gonorreia resultou em rápida elevação na taxa de resistência (10%) no micro-organismo que até então apresentava suscetibilidade praticamente universal ao fármaco.<sup>6</sup>

Outra possibilidade é utilizar **diferentes antimicrobianos em combinações**. Em tese, esta prática aumentaria a chance de emprego de pelo menos um agente eficaz no tratamento de determinada infecção. Nesse caso, se houvesse eventual resistência a um dos antimicrobianos empregados, mas não a todos, o micro-organismo seria destruído pelo(s) agente(s) que mantivesse(m) atividade no esquema, não ocorrendo evolução de resistência. O achado de que

algumas combinações apresentam sinergismo *in vitro* também poderia justificar a conduta, por reduzir ainda mais o risco de emergência do fenômeno mediante incremento da ação bactericida. No entanto, tal estratégia tem sido estudada principalmente no manejo de infecções hospitalares e, a despeito de todos os raciais teóricos sugerirem bases biológicas para benefício, *as evidências têm sido quase invariavelmente negativas, tanto para demonstração de melhores desfechos clínicos<sup>28-30</sup> quanto para eventual efeito na prevenção de emergência de resistência.<sup>31</sup>*

Como medidas paliativas, tais estratégias podem ajudar a frear o processo de emergência de resistência. No entanto, é pouco provável que consigam reverter totalmente o fenômeno. Assim, o futuro da antibioticoterapia dependerá, em última instância, do **desenvolvimento de novos fármacos**. No entanto, por considerá-los comercialmente pouco atrativos, a indústria farmacêutica tem desacelerado seu desenvolvimento e produção, justamente num cenário em que seriam essenciais.<sup>6</sup> Todavia, é importante observar que o surgimento de novos antimicrobianos, acompanhado da “avidez” do prescritor pela novidade, redundará fatalmente em indução de resistência, com perda da suscetibilidade prévia dos micro-organismos.

O Quadro 2 resume os méritos relativos das diferentes ações destinadas ao manejo da resistência microbiana.

**Quadro 2. Diferentes estratégias para reduzir resistência microbiana.**

Estratégia para combater o fenômeno da resistência	Comentário
<b>Redução global no número de prescrições de antimicrobianos</b>	Meta alcançável com segurança na maioria dos contextos. Eficácia dependente do binômio bactéria/antimicrobiano avaliado.

<b>Redução no prazo de uso</b>	Meta alcançável sem aparente comprometimento de eficácia mesmo em síndromes comunitárias mais graves, como pneumonia.
<b>Restrição preferencial de certas classes (p.ex., fluorquinolonas)</b>	A implicação de certas classes como agentes de maior potencial de seleção de resistência foi confirmada, até o momento, principalmente em contexto hospitalar.
<b>Promoção de uso heterogêneo</b>	Baseada em resultados desfavoráveis com uso extenso e monótono de mesmo antimicrobiano.
<b>Uso de antimicrobianos em combinação</b>	Estratégia estudada principalmente no contexto hospitalar. Apesar de apresentar méritos teóricos, os resultados têm sido sistematicamente negativos.
<b>Lançamento de novos antimicrobianos</b>	Garante eficácia, pelo menos temporária, no tratamento de infecções se o uso for comedido e racional.

Pelo exposto, fica claro que o principal fator associado à seleção de resistência bacteriana é o emprego pouco racional de antimicrobianos. O profissional da saúde que trabalha na assistência deve manter esse fato em mente. Só se prescrevem antimicrobianos após cuidadosa revisão de relação custo-benefício.

A educação e a conscientização da população têm papel fundamental para evitar consumo exagerado, tanto por automedicação quanto por pressões desnecessárias sobre os profissionais da saúde. Entidades governamentais e mídia constituem peça-chave nesse processo educacional.

Por último, a indústria farmacêutica deveria voltar a investir no

desenvolvimento de novos agentes, de preferência realmente inovadores, que trouxessem, por meio de mecanismos de ação originais, maior espectro de atividade para cobrir micro-organismos com perfis de resistência cada vez mais complexos.

Atualmente, é importante utilizar as estratégias aqui discutidas que apresentam evidência de benefício, tais como prescrições por prazos mínimos eficazes, manutenção de certa heterogeneidade de uso e eventual aplicação de conceitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Isto é fundamental para não se perder rapidamente a batalha contra as infecções.

Antibioticoterapia apropriada significa não usar antimicrobianos na ausência de indicação, nem em esquema errado ou por tempo demasiado. Ao escolher um antibiótico, os prescritores devem preocupar-se com os interesses presentes (cura da infecção) e futuros (redução de resistência adquirida) dos pacientes e das comunidades.<sup>3</sup>

## Referências

1. GOTTESMAN, B. S. et al. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 49, p. 869-875, 2009.
2. PATERSON, D. L.; BONOMO, R. A. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, v. 18, p. 657-686, 2005.
3. WANNMACHER, L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, Brasília, v. 1, n. 4, mar. 2004. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/medicamentos/temas>>
4. JENSEN, U. S. et al. Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare: the relationship to increasing resistance. **J. Antimicrob. Chemother.**, [S. l.], v. 65, p. 1286-1291, 2010.
5. COSTELLOE, C. M. et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, London, v. 340, p. c2096, 2010.
6. LIVERMORE, D. M. Minimising antibiotic resistance. **Lancet. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 5, p. 450-459, 2005.
7. MACGOWAN, A. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. **J. Antimicrob. Chemother.**, [S. l.], v. 62, s. 2, p. 105-114, 2008.
8. DELLIT, T. H. et al. Infectious disease society of america and the society for healthcare epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 44, p. 159-177, 2007.
9. SEPPALA, H. et al. The effect of changes in consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. **N. Engl. J. Med.**, [S. l.], v. 337, p. 441-446, 1997.
10. ENNE, V. I. et al. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. **Lancet**, [S. l.], v. 357, p. 1325-1328, 2001.
11. GOOSSENS, H. et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. **Lancet**, [S. l.], v. 365, p. 579-587, 2005.
12. BRESSER, P. et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. **BMJ**, London, v. 332, p. 1355, 2006.
13. PAKISTAN MULTICENTRE AMOXYCILLIN SHORT COURSE THERAPY (MASCOT) PNEUMONIA STUDY GROUP. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. **Lancet**, [S. l.], v. 360, p. 835-841, 2002.

14. AGARWAL, G. et al. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. **BMJ**, London, v. 328, p. 791-794, 2004.
15. WARREN, J. W. et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 29, p. 745-758, 1999.
16. LODISE, T. P.; LOMAESTRO, B.; DRUSANO, G. L. Piperacillin-tazobactam for Pseudomonas aeruginosa infection: clinical implications of an extended-dosing strategy. **Clin. Infect. Dis.**, [S. l.], Chicago, v. 44, p. 357-363, 2007.
17. DUNBAR, L. M. et al. Short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. **Clin Infect Dis**, Chicago, v. 37, p. 752-760, 2003.
18. PATERSON, D. L. Collateral damage from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 38, s. 4, p. 341-345, 2004.
19. LAUTENBACH, E. et al. Extended-spectrum b-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. **Clin. Infect. Dis.**, [S. l.], Chicago, v. 32, p. 1162-1171, 2001.
20. Tacconelli E.; De Angelis G.; Cataldo M.A.; Pozzi E.; Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. **J. Antimicrob. Chemother.**, [S. l.], v. 61, p. 26-38, 2008.
21. NOUÉR, S. A. et al. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa producing SPM Metallo-B-Lactamase. **Antimicrob. Agents. Chemother.**, [S. l.], v. 49, p. 3663-3667, 2005.
22. VALENCIA, R. et al. Nosocomial outbreak of infection with pan-drug-resistant Acinetobacter baumannii in a tertiary care university hospital. **Infect. Control. Hosp. Epidemiol.**, [S. l.], v. 30, p. 257-263, 2009.
23. LAUTENBACH, E. et al. Epidemiology and impact of imipenem resistance in Acinetobacter baumannii. **Infect. Control. Hosp. Epidemiol.**, [S. l.], v. 30, p. 1186-1192, 2009.
24. BRATU, S. et al. Rapid spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. **Arch. Intern. Med.**, [S. l.], v. 165, p. 1430-1435, 2005.
25. MALHOTRA-KUMAR, S. et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Lancet**, [S. l.], v. 369, p. 482-490, 2007.
26. SPORTEL, J. H. et al. Relation between beta-lactamase producing bacteria and patient characteristics in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Thorax**, [S. l.], v. 50, p. 249-253, 1995.

27. ALYASEEN, S. A. et al. Selection of cross-resistance following exposure of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates to ciprofloxacin or cefepime.

**Antimicrob Agents Chemother**, [S. l.], v. 49, p. 2543-2545, 2005.

28. PAUL, M. et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. **BMJ**, London, v. 328, p. 668, 2004.

29. MICAL, P. et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database*

30. SAFDAR, N.; HANDELSMAN, J.; MAKI, D. G. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. **Lancet. Infect. Dis.**, v. 8, p. 519-527, 2004.

31. BLIZIOTIS, I. A. et al. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 2, p. 149-158, 2005.

#### ©2010 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total dessa obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. As responsabilidades pelos direitos autorais de texto e imagem dessa obra são da área técnica.

#### MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica Básica

Endereço completo para contato:

Esplanada dos Ministérios, bloco G, 8º andar, sala 834. CEP: 70058-900, Brasília – DF.

Tels: (61) 3315-3362

Fax: (61) 3315-2307

E-mails: horus.daf@saude.gov.br

Home page: [www.saude.gov.br/horus](http://www.saude.gov.br/horus)

#### Responsável pela Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias OPAS:

Christophe Rérat

#### Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

José Miguel do Nascimento Junior

Coordenação da publicação: Karen Sarmento Costa – CGAFB/DAF/SCTIE/MS

**Elaboração:** Ricardo Ariel Zimmerman

**Colaboração:** Lenita Wannmacher

**Projeto gráfico:** Amilton Barreto Souza

**Apoio financeiro:** MS – OPAS/OMS.

#### Uso Racional de Medicamentos: Temas

**Selecionados:** é uma publicação do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos e da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil

#### Editora MS

Coordenação de Gestão Editorial

SIA, trecho 4, lotes 540/610.

CEP: 71200-040. Brasília – DF.

Tels.: (61) 3233-1774 / 2020

Fax: (61) 3233-9558

E-mail: [editora.ms@saude.gov.br](mailto:editora.ms@saude.gov.br)

Home page: <http://www.saude.gov.br/editora>

#### Equipe editorial:

**Normalização:** Amanda Soares Moreira

**Revisão:** Khamila Christine Pereira Silva  
Mara Pamplona.



Como estratégia de ampliação do conhecimento dos profissionais de saúde, a edição desse tema está disponível no módulo de Uso Racional de Medicamentos (URM) do HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, e tem como finalidade contribuir com a promoção do uso racional de medicamentos por meio de informações sobre o uso de medicamentos na atenção primária, vinculadas ao processo de prescrição, dispensação, administração e monitoramento que poderão ser acessadas pela equipe de saúde. Essas informações permitirão aos profissionais de saúde que lidam com medicamentos a adoção de conhecimentos sólidos e independentes e, por isso, confiáveis. Tais informações também poderão ser acessadas pelo usuário do medicamento por meio dos endereços eletrônicos – [www.saude.gov.br/horus](http://www.saude.gov.br/horus) e [www.opas.org.br/medicamentos](http://www.opas.org.br/medicamentos), visando orientá-lo sobre uso, efeitos terapêuticos, riscos, cuidados e precauções em situações clínicas específicas.