
Bactérias Multi-resistentes em TMO: Considerações para Uso de Antibióticos

Marcio Nucci

Professor Adjunto, Disciplina de Hematologia

Faculdade de Medicina

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Infecções Bacterianas em TMO

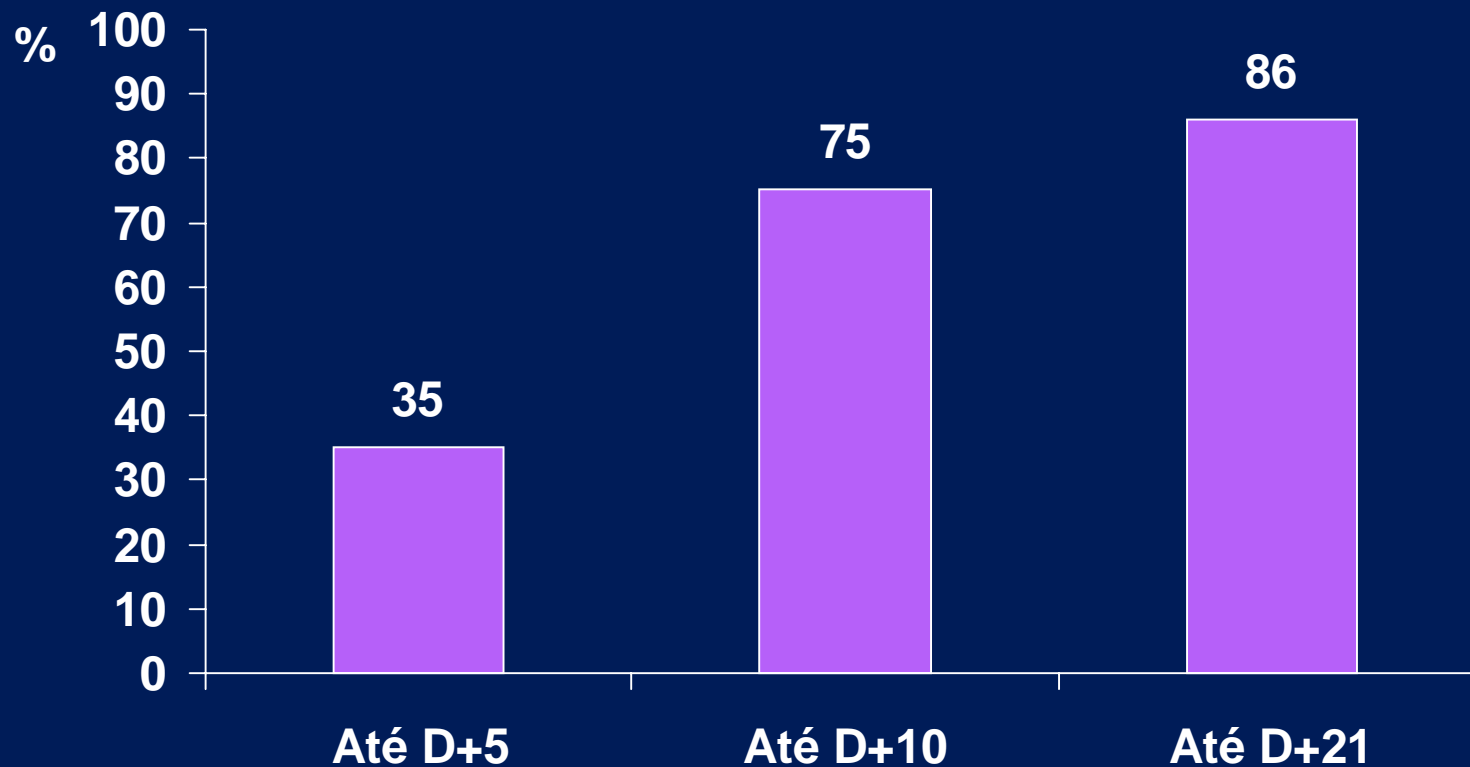
- Causa mais freqüente de infecção
- 10-50% pacientes tem pelo menos 1 episódio de infecção bacteriana
- Alo ~ 70% Auto ~ 50%

Ninin et al. CID 2001;33:41-7

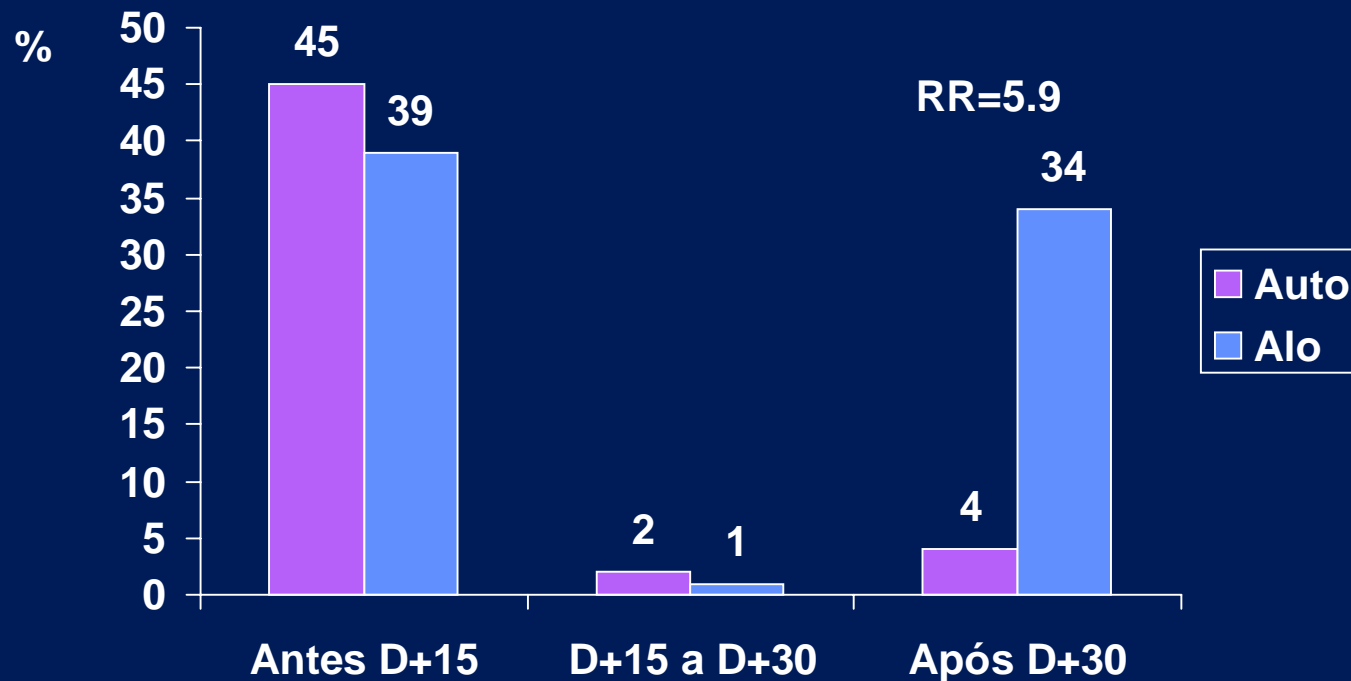
- Mortalidade baixa (~ 7% em 205 episódios)

Collin et al. CID 2001;33:947-53

Incidência Acumulada de Bacteremias em TMO

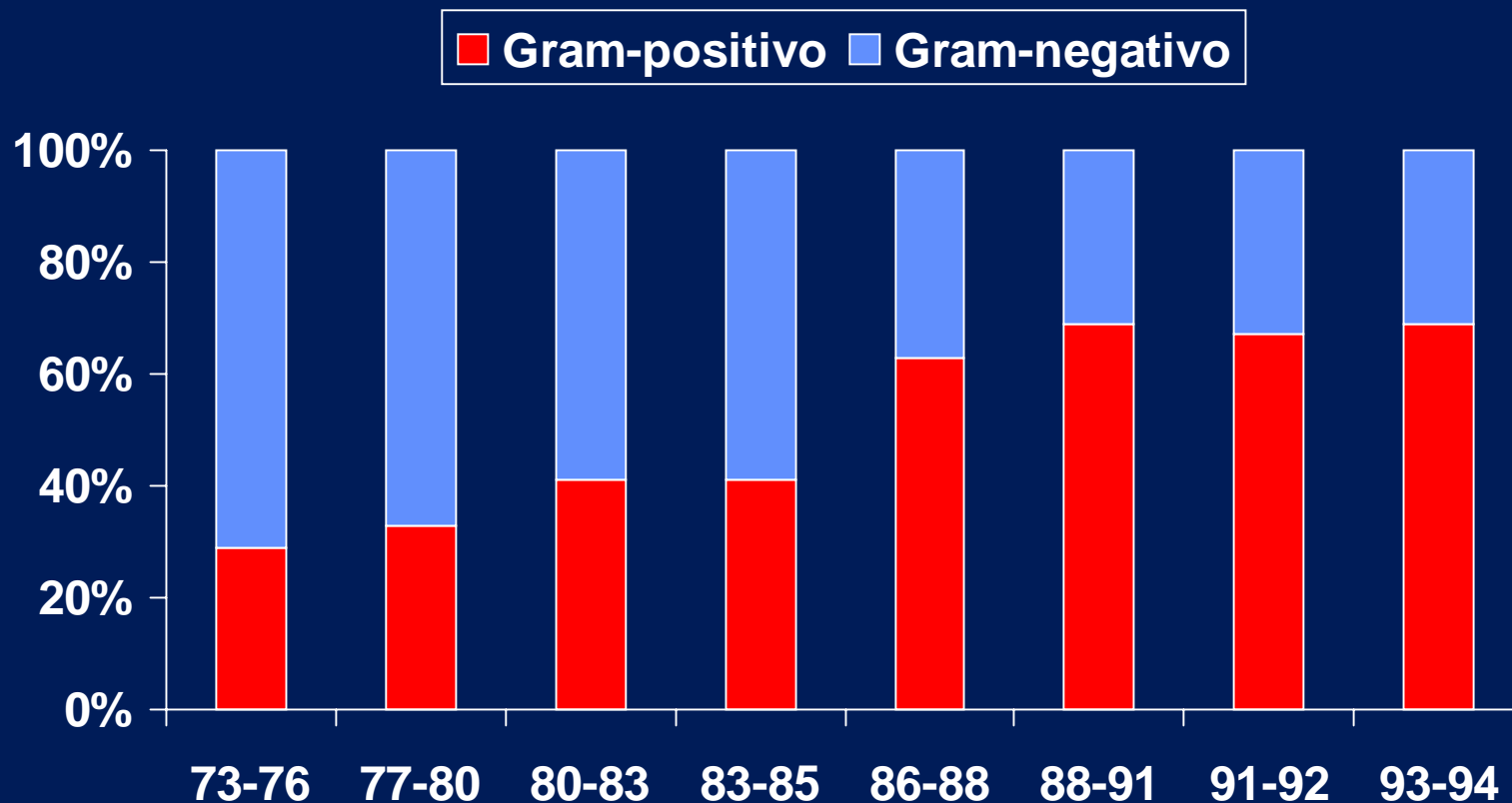


Freqüência de Bacteremias e Fatores de Risco em TMO

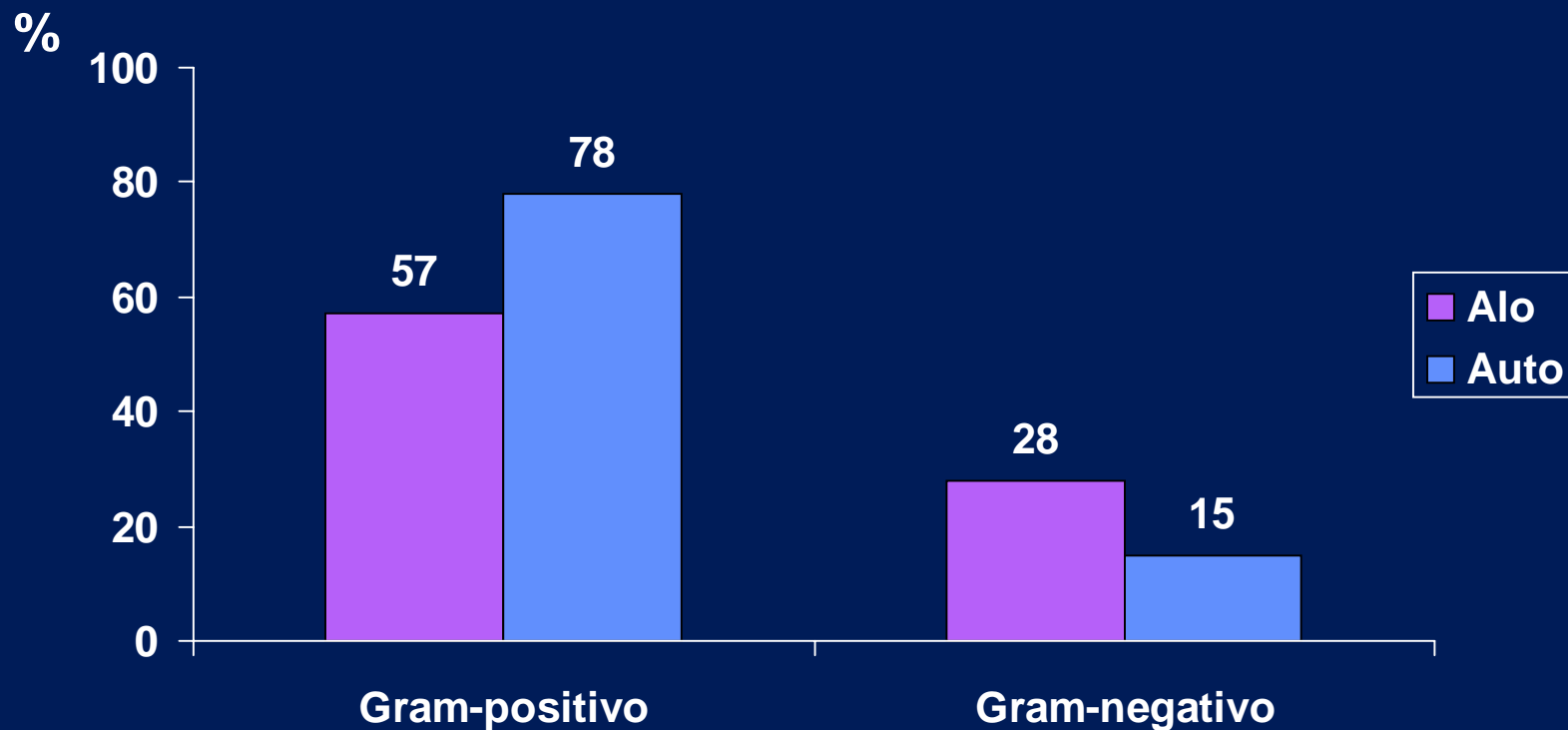


Neutropenia	++	+++	-	+	-	-/+
Cateter	+	+	-	+	-	-
Lesão de mucosa	+++	+++	-	+	-	-/+
↓ imunoglobulina	-	-	-	-	-	++

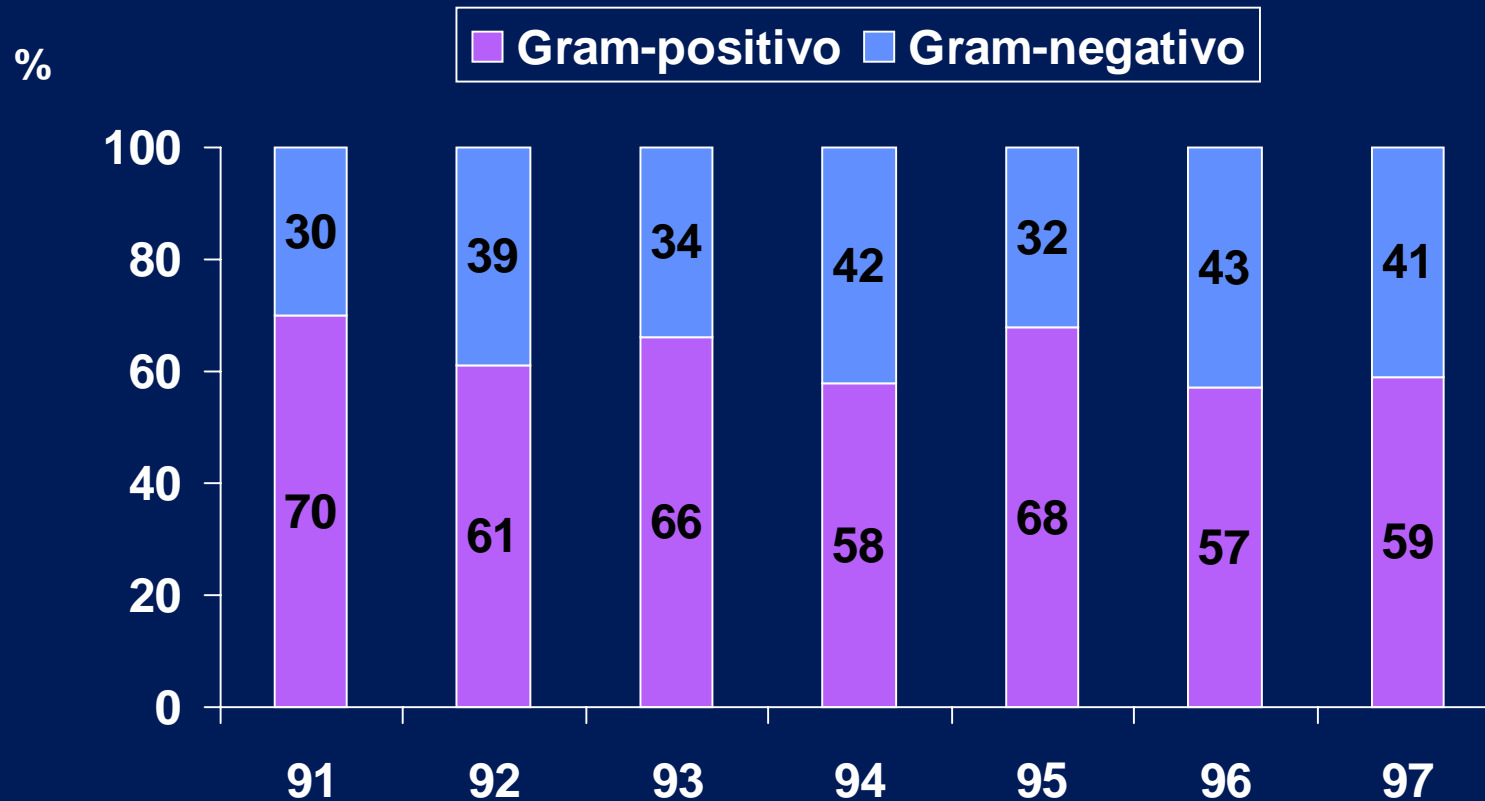
Distribuição de Patógenos Causadores de Bacteremias em Pacientes Neutropênicos EORTC



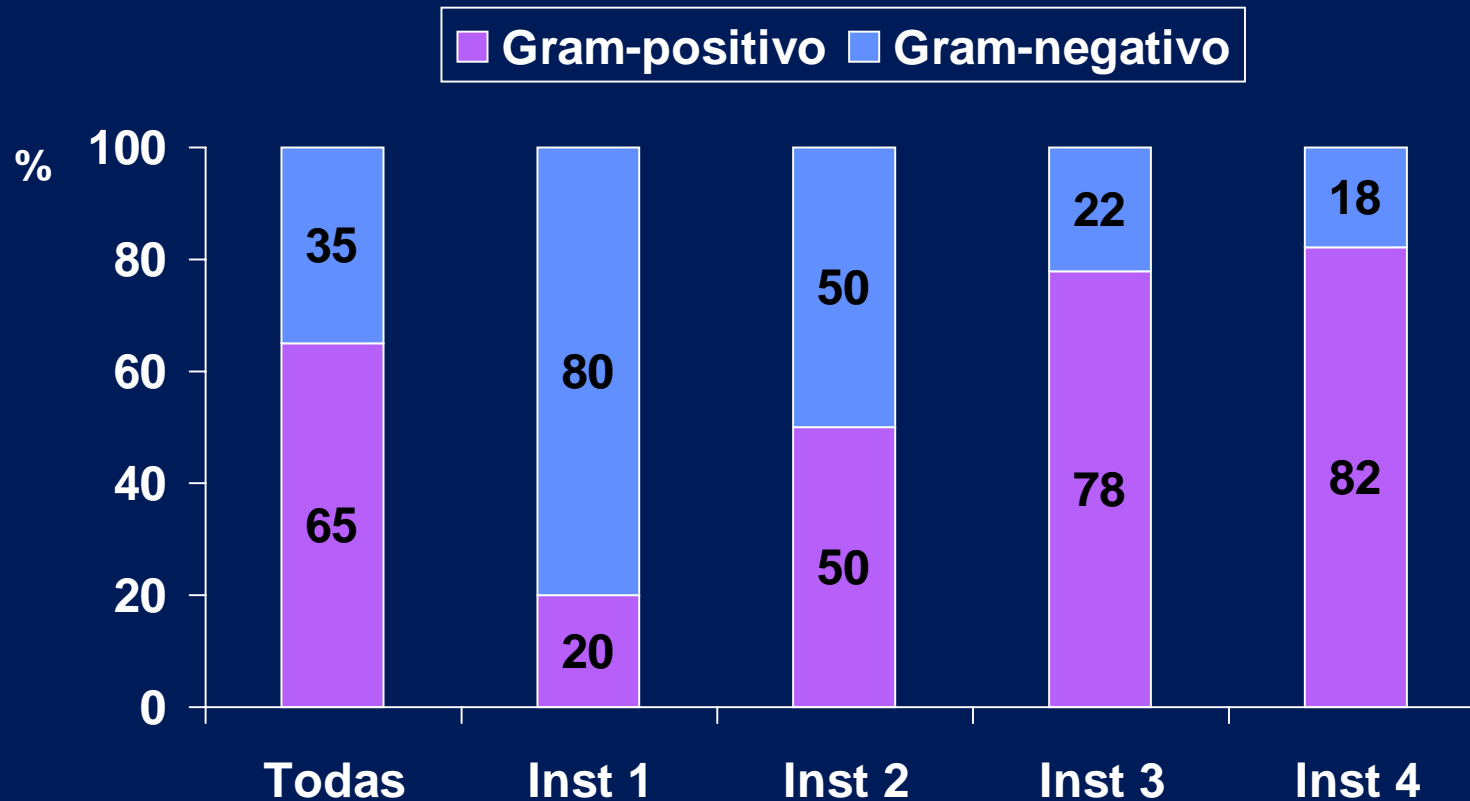
Distribuição de Patógenos Causadores de Infecção na Corrente Sangüínea em TMO Durante a Fase de Aplasia



Freqüência Relativa de Bactérias Causadoras de Infecção na Corrente Sangüínea em TMO Fase de Neutropenia

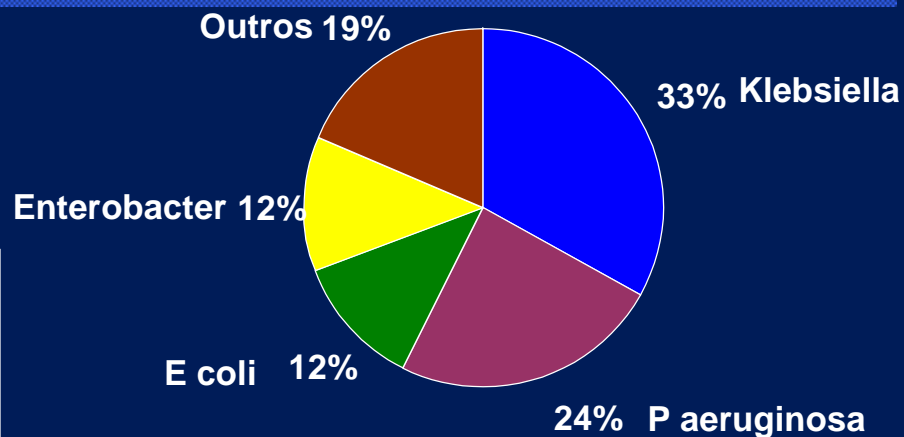
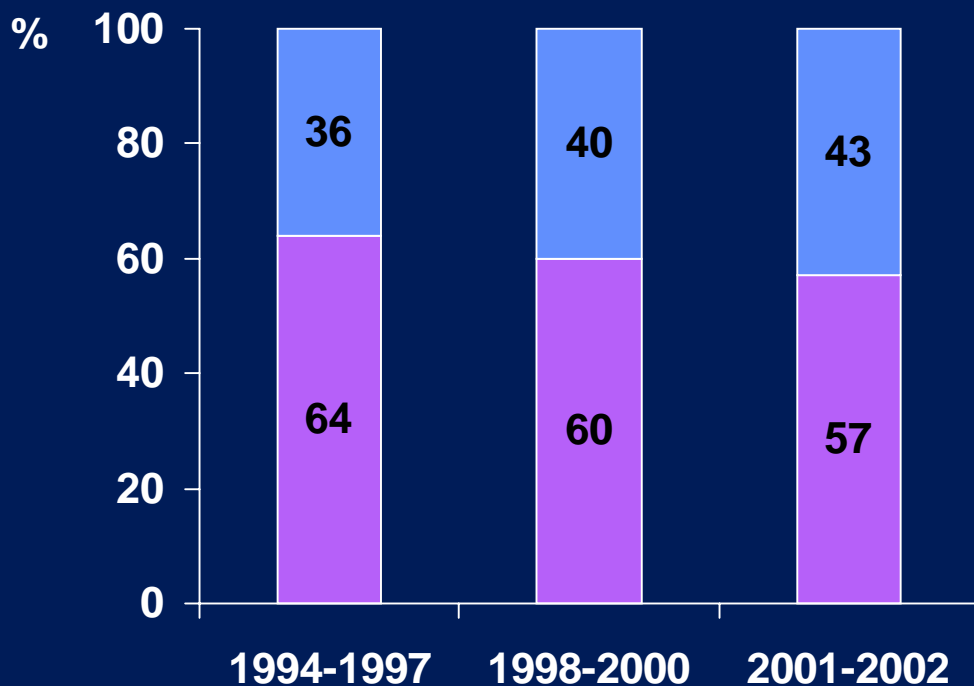


Freqüência Relativa de Bactérias Causadoras de Infecção na Corrente Sangüínea em TMO em 4 Instituições Brasileiras

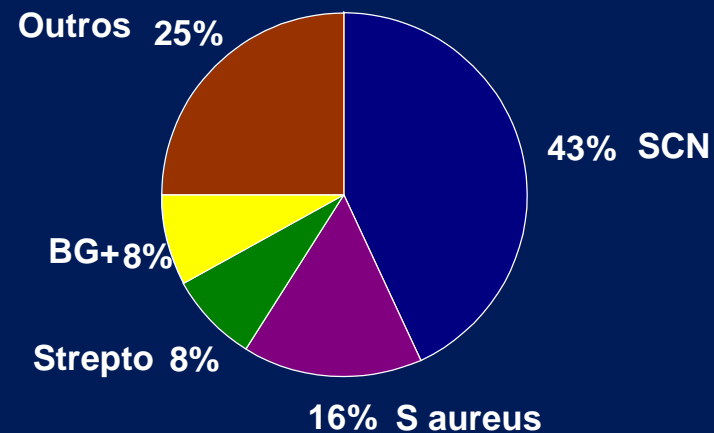


Freqüência Relativa de Bactérias Causadoras de Infecção na Corrente Sangüínea em TMO

HUCFF - UFRJ



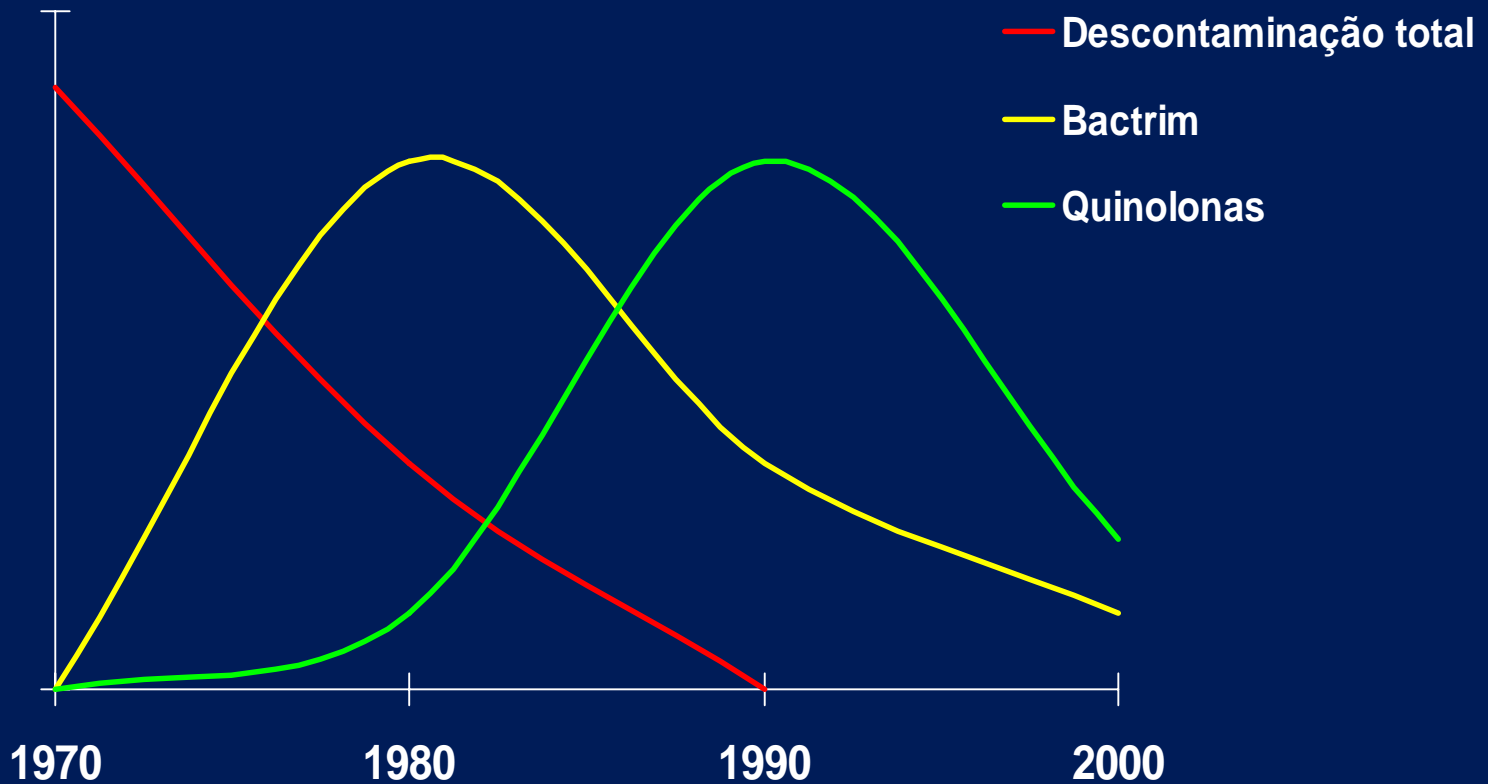
■ Gram-negativo
■ Gram-positivo



Uso de Antibióticos em TMO

- **Profilaxia – paciente AFEBRIL, sem diagnóstico de infecção**
 - » **Durante neutropenia**
 - Gram-negativo
 - Gram-positivo
 - » **Pós-pega**
 - Encapsulado
- **Terapia empírica – paciente FEBRIL, sem diagnóstico de infecção**
- **Terapia de infecção documentada**

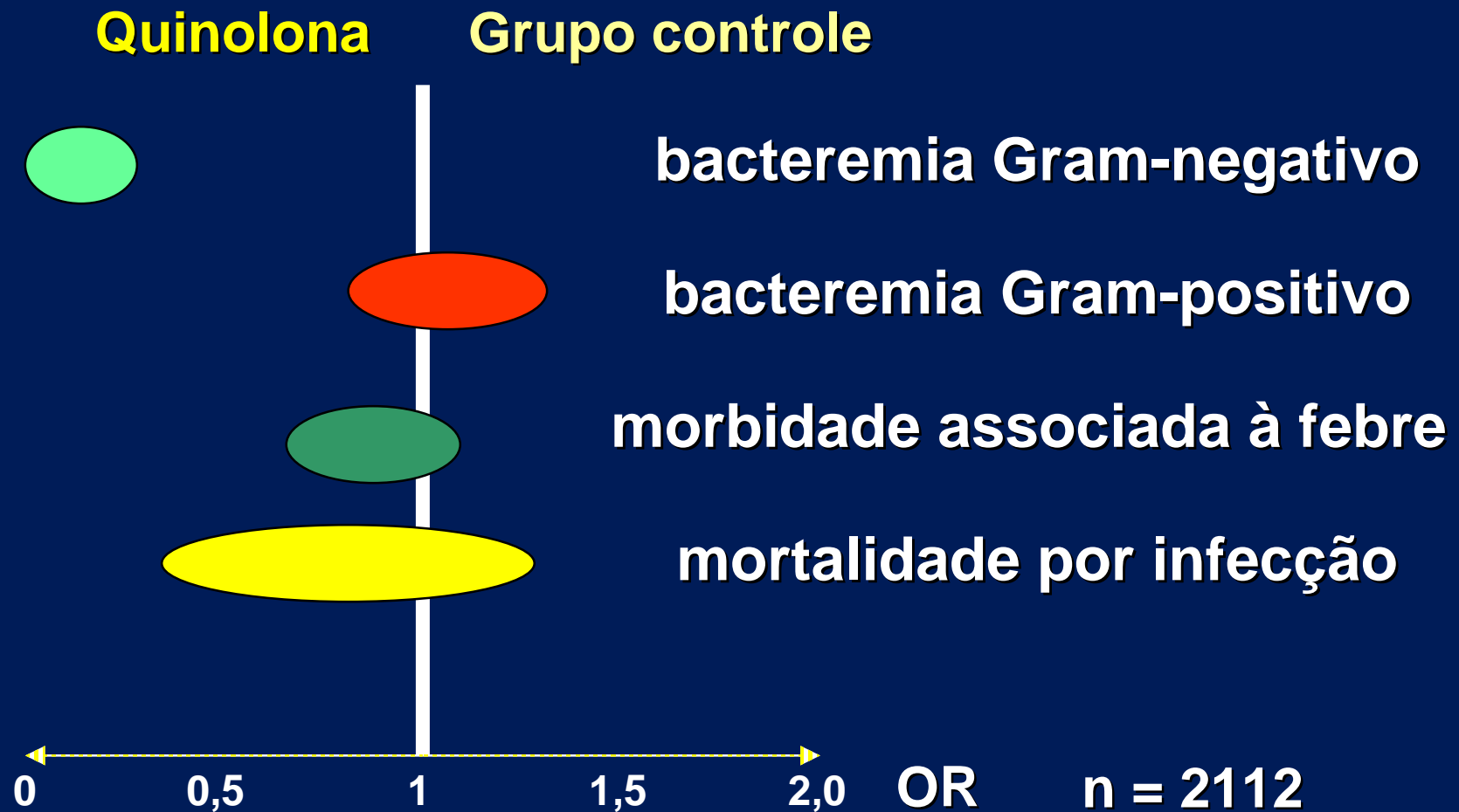
Evolução dos Estudos de Profilaxia Antibacteriana em Pacientes Neutropênicos



Uso de Quinolonas em Pacientes Neutropênicos

- Infecção por Gram-negativo é freqüente e potencialmente fatal
- Agente de amplo espectro, com baixa toxicidade
- Baixo potencial de desenvolvimento de resistência
- Preparação VO e IV

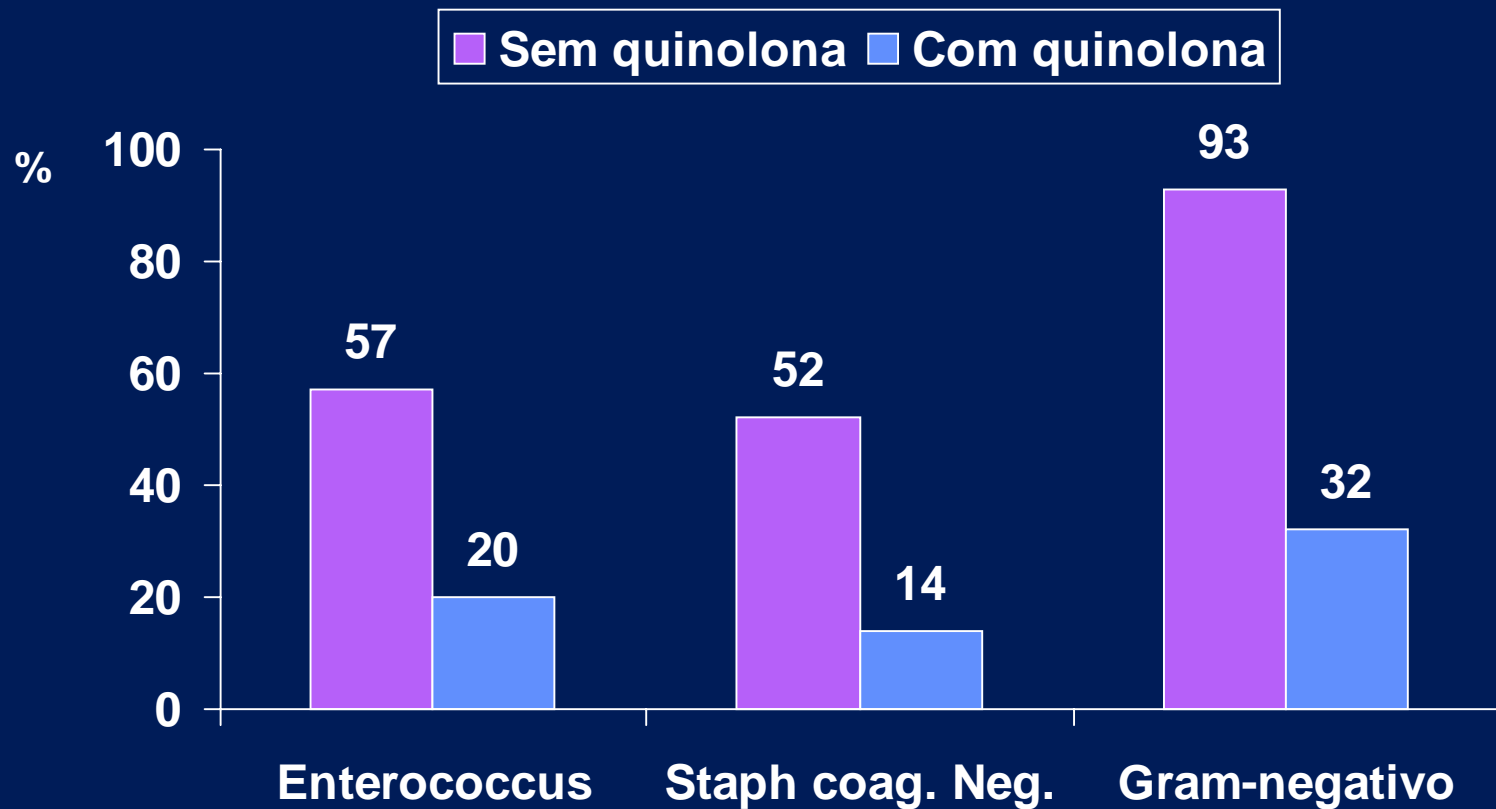
Meta-análise do Uso de Quinolonas na Profilaxia de Infecções em Pacientes Neutropênicos



Uso de Quinolonas e Resistência em Pacientes Neutropênicos

	Susceptibilidade a quinolonas		p
	R	S	
Uso de quinolonas			<0,001
Sim	13	1	
Não	0	21	

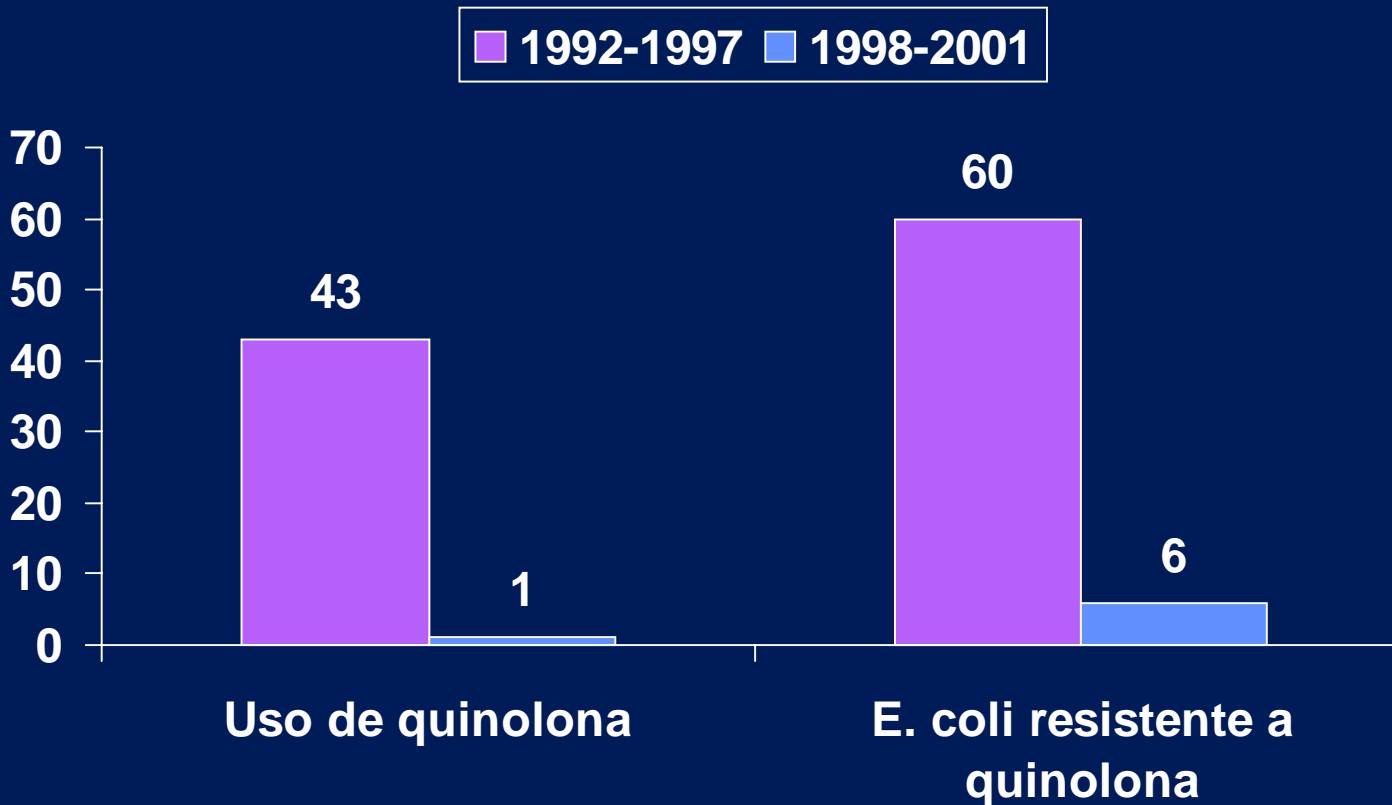
Uso de Quinolonas e Resistência em TMO



Frère et al. BMT 2002;29:589-94

Efeito da Suspensão da Profilaxia com Quinolonas em Neutropênicos na Resistência de *E. coli*

HUCFF - UFRJ



Profilaxia Antibacteriana em TMO com Betalactâmicos IV

EVIDÊNCIAS

- Estudo randomizado ceftazidime + teicoplanina
- profilaxia (ANTES da febre) x terapia empírica (APÓS a febre)
- Menos bacteremias no primeiro grupo
- Nenhuma diferença em mortalidade
- Mais uso de antibióticos no primeiro grupo

Avril et al. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11:63-73

Profilaxia Antibacteriana em TMO com Betalactâmicos IV

CONSEQÜÊNCIAS

- Mais uso de antibióticos
- Desenvolvimento de resistência
 - » ESBL
 - » *P. aeruginosa* multi-resistente
 - » Bactérias não-fermentadoras multi-resistentes

Profilaxia de Infecções por Gram-positivos em TMO

Vancomicina IV

- **Resultados conflitantes**
 - » Redução na freqüência de bacteremias por Gram-positivos

Attal et al. JCO 1991;9:865-70
 - » Nenhuma diferença na freqüência de infecções

Ford et al. AAC 1998;42:1402-5
- **Conseqüências**
 - » Aumento na freqüência de infecções por bactérias resistentes: VRE, GISA

Profilaxia de Infecções por Gram-positivos em TMO

Penicilina VO

- Pefloxacin + penicilina ou placebo
- Menos febre e bacteremia por Gram-positivos no grupo penicilina
- 14 bacteremias por *Streptococcus* sp., 46% resistentes à penicilina

EORTC. JAMA 1994;272:1183-9

- Conseqüências do aumento na freqüência de *Streptococcus* resistente à penicilina – maior uso de vancomicina na terapia empírica

Profilaxia Antibacteriana em TMO na Fase de Aplasia

- Nenhuma evidência de redução em morbidade ou mortalidade associada a infecção
- Aumento na frequência de germes resistentes
- Não é recomendado

Terapia Antibiótica Empírica em Pacientes Neutropênicos

- **Monoterapia**
 - » Cefalosporina de 3a geração
 - » Cefalosporina de 4a geração
 - » Piperacilina-tazobactam
 - » Carbapenem
- Nenhum esquema é definitivamente superior
- Como escolher?

Escolha do Esquema Antibiótico Empírico

1. Mortalidade

Patógeno	% óbito (<7 dias)
<i>P aeruginosa</i>	40
<i>Enterobacter/Citrobacter/Serratia</i>	25
Polimicrobiano	6
<i>E coli/Klebsiella</i>	3

Escolha do Esquema Antibiótico Empírico

2. Problemas de resistência

Antibiótico	Problema potencial
Cefalosporina de 3a geração	Enterobactérias produtoras de ESBL
Carbapenem	<i>P. aeruginosa</i> multi-R <i>Acinetobacter</i> multi-R <i>S maltophilia</i> multi-R

Objetivo da Terapia Antibiótica Empírica



Evitar mortalidade nas primeiras 48 horas



Gram-negativo



Strepto viridans

Ceftazidima + Amicacina +/- Vancomicina na Terapia Antibiótica Empírica em Pacientes Neutropênicos

	CAZ/AK % resp.	CAZ/AK/V % resp.	p
FOO	74	81	0,16
Clin. Document.	55	75	0,009
Bacteremia G-	80	63	0,17
Bacteremia G+	43	72	0,001
Óbito G+ até D3	-	-	1,0
Nefrotoxicidade	2	6	0,02

Fatores de Risco para Infecção por *Enterococcus faecium* Vanco-resistente

Variável	OR (IC 95%)
Duração de hospitalização > 7 d	2,06 (1,51-2,81)
Permanência em mais de 1 enfermaria	1,73 (1,50-2,43)
Uso de vancomicina	2,35 (1,67-3,31)
Uso de cefalosporina de 3a geração	1,93 (1,49-2,50)
>7 dias de vancomicina	1,87 (1,37-2,26)

Redução na Frequência de VRE



Redução no Uso de Glicopeptídeos

Foco Principal em:

- Unidades de terapia intensiva
- Unidades de onco-hematologia e TMO
- Unidades de transplante renal e hepático

Critérios para Uso de Glicopeptídeos no Esquema Empírico em Pacientes Neutropênicos

- **Infecção no cateter (celulite, bacteremia)**
- **Colonização por Gram-positivo resistente**
- **Hemocultura positiva para Gram-positivo antes do resultado de antibiograma**
- **Hipotensão**

Critérios para Uso de Glicopeptídeos no Esquema Empírico em Pacientes Neutropênicos

Uma vez iniciado o glicopeptídeo, suspender se:

- **Não houver documentação de infecção por bactéria Gram-positiva meticilino-resistente, mesmo que o paciente continue febril**

Desde que

- **Esteja estável clinicamente**

Redução no Uso de Vancomicina em Pacientes Neutropênicos

	1997 n=45	1998-99 n=97	p
Glicopeptídeo no esquema inicial (%)	15/45 (33)	7/97 (7)	<0,0001
Acréscimo de glicopeptídeo após 3 dias de ATB (%)	9/30 (30)	20/90 (22)	0,39
Retirada de glicopeptídeo	-	5/42 (12)	0,05

Redução no Uso de Vancomicina em Pacientes Neutropênicos

	1997 n=45	1998-99 n=97	p
Uso de glicopeptídeo (Total) (%)	33/45 (73)	42/97 (43)	0,0008
No. dias de glicopeptídeo, média	8,4	2,8	<0,0001

Redução no Uso de Vancomicina em Pacientes Neutropênicos

	1997 n=45	1998-99 n=97	p
Resposta ao esquema ATB (%)	42	36	0,48
Tempo para ficar afebril, mediana (variação)	5 (1-18)	5 (1-18)	0,97

Nucci et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:651-3

Letalidade de Infecções Iniciais e Superinfecções em Pacientes Neutropênicos

Mortalidade atribuída = 24% $p=0,02$

