

Como reduzir o uso de Vancomicina em Unidades Neonatais

Dr. Ilson Enk

Neonatologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Membro do Departamento Científico de Neonatologia da SBP

(ELABORADO EM 14 DE DEZEMBRO DE 2013)

INTRODUÇÃO

A alta prevalência de infecções neonatais tardias por *Staphylococcus* coagulase-negativo (CoNS) explica o uso frequente de vancomicina em unidades neonatais. O *Staphylococcus epidermidis* é a espécie mais encontrada destes germes, com resistência *in vitro* predominante à oxacilina/ metilicina, acusada em perfis de sensibilidade. O isolamento da bactéria não é usual nos 3 primeiros dias de vida. A infecção primária da corrente sanguínea por CoNS obedece estreita associação com a presença de cateter vascular central, e a permanência do dispositivo favorece a formação de biofilme, que antagoniza a ação dos esquemas antimicrobianos.

A vancomicina é um antibacteriano glicopeptídeo já utilizado há mais de 50 anos, sendo a sua principal indicação o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina/ metilicina (MRSA). Em neonatologia, o agente tem sido largamente prescrito para o tratamento de sepse neonatal tardia, ou infecções da corrente sanguínea tardia, de forma empírica ou quando germes gram positivos são isolados em hemoculturas.

Trata-se de antibiótico altamente tóxico e associado com potencial indução de resistência bacteriana nos serviços de neonatologia. A sepse neonatal tardia, caracterizada por manifestações após 48-72 horas de vida, constitui a principal causa de morbidade e mortalidade nos prematuros, especialmente de baixo peso, ou muito baixo peso ao nascimento. A elevada incidência da complicação produz marcada tendência para o uso indiscriminado de vancomicina, ação que encontra críticas nos últimos anos.

Tanto a indicação da droga como a duração dos tratamentos com vancomicina vem sendo reestudadas em publicações recentes. O uso de vancomicina no esquema empírico inicial poderá ser justificado somente em unidades de terapia intensiva neonatal com alta prevalência de infecções da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina/oxacilina. Em unidades com prevalência elevada de ICS por *Staphylococcus* coagulase-negativo, mesmo que resistente à oxacilina, este esquema empírico inicial com vancomicina não está indicado, considerando que estas infecções são de baixa morbidade/mortalidade, o que permite tempo de troca com segurança quando este agente for isolado em hemoculturas e não for observada resposta clínica^{1,2}.

EFEITOS ADVERSOS

A vancomicina está associada a febre, flebite ou tromboflebite, *rash* cutâneo tipo histamínico, neutropenia, trombocitopenia, ototoxicidade e nefrotoxicidade, alguns destes efeitos dose dependentes, outros observados após duração prolongada de uso.

O surgimento de cepas multiresistentes de cepas de enterococos (*E faecalis*, *E faecium*) e estafilococos resistentes à vancomicina ante o uso excessivo do glicopeptídeo é temido e deve motivar o uso controlado deste antibiótico em serviços de neonatologia. Diversas publicações^{3,4} advertem sobre esta má prática nos Estados Unidos.

O uso prolongado de esquemas antibióticos de espectro abrangente, que frequentemente incluem a vancomicina, tem sido apontado como fator de risco para a ocorrência de Enterocolite Necrosante (EN). A exposição a estes tratamentos pode destruir a flora intestinal anaeróbica normal. Segue-se proliferação de bactérias invasivas, como algumas cepas de *Escherichia coli*, *Enterococcus sp* e *Klebsiella pneumoniae* resultando em invasão da parede intestinal, translocação e produção de citocinas inflamatórias⁵. Estes esquemas antibióticos, portanto, podem reduzir a biodiversidade da microbiota intestinal, retardar a colonização benéfica de germes e favorecer a proliferação de bactérias altamente enteropatogênicas. O desfecho temido pode ser a EN.

Adicionalmente, o uso empírico prolongado de antibióticos de amplo espectro, especialmente em pacientes prematuros, está associado a maior risco de infecção fúngica invasiva, septicemia neonatal tardia e maior mortalidade⁶.

PROTOSCOLOS ASSISTENCIAIS

Representam valiosos instrumentos para padronizar o uso de antibióticos em cada serviço, devendo ser elaborados e aplicados de acordo com as características da flora hospitalar local, perfis de sensibilidade e as diretrizes das comissões de controle da infecção hospitalar. O tratamento empírico da sepse neonatal tardia presumida deve contemplar cobertura abrangente para germes gram positivos e negativos, devendo ser adequado em cada caso conforme a flora local de germes, a infecção, ou não, de sistema nervoso central e a resposta clínica e laboratorial observada. O uso de protocolos como o preconizado pela ANVISA para serviços brasileiros de neonatologia demonstram elevada eficácia para o uso criterioso de antibióticos e menor potencial de indução de resistência bacteriana⁷.

Os protocolos devem conter fluxograma de indicação e duração de tratamentos. É recomendável, por exemplo, substituir vancomicina por oxacilina nas infecções por germe gram positivo sensível a esta penicilina, a qualquer tempo de uso empírico do glicopeptídeo. Se houver, por exemplo, crescimento de *Staphylococcus aureus* sensível a oxacilina e RN estiver em uso de vancomicina, esta substituição para oxacilina é mandatória mesmo que esteja no final do tratamento.

Recentes publicações recomendam revisar protocolos de uso de vancomicina como alternativa empírica inicial na sepse neonatal tardia, ainda que a flora do hospital evidencie predominância de cepas de *Staphylococcus coagulase negativo* (CoNS) resistentes à oxacilina. Estas infecções produzem, em geral, baixa morbidade/mortalidade, o que permite tempo de troca com segurança para vancomicina, quando não houver resposta clínica⁸. O uso empírico de oxacilina e amicacina na sepse neonatal tardia é altamente recomendado, devido à baixa indução de resistência, alta sensibilidade dos bastonetes gram negativos à amicacina, além da ampla disponibilidade e baixo custo dos fármacos.

Conhecimento pouco lembrado é que a oxacilina possui atividade bactericida *in vivo* potente, ao contrário da vancomicina. Pode, inclusive, atuar com eficácia em complicações graves, como endocardite⁹.

Protocolos com uso empírico inicial de vancomicina se justificam, por outro lado, quando há alta prevalência de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (MRSA) na flora hospitalar. **Felizmente são raros os relatos de resistência à vancomicina¹⁰.**

Aumentar a dose prescrita de vancomicina nos quadros graves de sepse ou meningite por estafilococos resistentes à oxacilina/ meticilina, de forma a obter concentrações séricas mais elevadas: importante obter nível sérico da droga nestes casos. A falha no tratamento com vancomicina pode ser causada por elevada concentração inibitória mínima (MIC) necessária, acima de 2 mg/ l, ou infecção por cepa resistente de estafilococo¹¹. Aumentar a dose do antibiótico ou trocar de antimicrobiano são as opções a serem definidas pelo neonatologista, com apoio da comissão de controle de infecção hospitalar.

DURAÇÃO DE TRATAMENTOS

Algumas publicações recentes respaldam tratamentos abreviados para infecções da corrente sanguínea por *Staphylococcus coagulase-negativa*, na ausência de complicações como neutropenia, trombo séptico, meningite ou endocardite, preconizando períodos de 5 a 7 dias após a última hemocultura positiva¹.

Bacteremias prolongadas naturalmente também requerem tratamentos mais longos. Infecções por *Staphylococcus aureus*, por outro lado, requerem tratamentos de, no mínimo, 10 dias.

CONCLUSÕES

1. A principal indicação para vancomicina é o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina/ meticilina (MRSA).
2. A vancomicina é antibiótico altamente tóxico e associado com potencial indução de resistência bacteriana nos serviços de neonatologia.
3. Os Protocolos Assistenciais de cada serviço representam valiosos instrumentos para padronizar o uso de antibióticos, devendo ser elaborados e aplicados de acordo com as características da flora hospitalar local, perfis de sensibilidade e as diretrizes das comissões de controle da infecção hospitalar dos hospitais.
4. Em unidades com prevalência elevada de infecções da corrente sanguínea por *Staphylococcus coagulase-negativo*, mesmo que resistente à oxacilina, esquema empírico inicial com vancomicina não está indicado na sepse neonatal tardia.
5. A oxacilina possui atividade bactericida *in vivo* potente, ao contrário da vancomicina, bacteriostática. Pode, inclusive, atuar com eficácia em complicações graves, como endocardite.
6. O uso empírico prolongado, quando indevido, de antibióticos de amplo espectro, especialmente em pacientes prematuros, está associado a maior risco de

Enterocolite Necrosante, infecção fúngica invasiva, septicemia neonatal tardia e maior mortalidade.

7. Existe tendência para tratamentos abreviados para infecções da corrente sanguínea não complicadas por *Staphylococcus* coagulase-negativa, com períodos de 5- 7 dias após a última hemocultura positiva.

REFERÊNCIAS

1. Linder N, Lubin D, Hernandez A et al: **Duration of vancomycin** treatment for coagulase-negative *Staphylococcus* sepsis in very low birth weight infants. *British J of Clin Pharm.* 2012;76:58-64.
2. Calil R e Siqueira Caldas JP: Uso racional e seguro de antibióticos em Neonatologia. DOCUMENTO CIENTÍFICO DA SBP, 15/10/2012.
3. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW et al: Principles of appropriate use of vancomycin. In *Red Book American Academy of Pediatrics 2009*, 28 th Ed: 742-43.
4. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE et al: Infections Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 159-77.
5. Alexander VN, Northrup V, Bizarro, MJ: Antibiotic Exposure in the Newborn Intensive Care Unit and the Risk of Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr (Rio J).* 2011;159:392-97.
6. V.S. Kuppala, J. Meinen-Derr, A.L. Morrow *et al.* Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr (Rio J).* 2011;159: 720–725.
7. Guedes Pinto MCF, Bueno AC, Vieira AA: Implementation of a protocol proposed by the Brazilian National Health Surveillance Agency for antibiotic use in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J).* 2013; 89: 450-55.
8. Chia-Hua C, Michelow IC, Cronin J et al: Efectiveness of a Guideline to Reduce Vancomycin Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30: 273-78.
9. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M et al: Neonatal Sepsis due to Coagulase-Negative Staphylococci. *Clinical and Developmental Immunology.* 2013; Article ID 586076. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/586076>.
10. Enk I e Corso AL: COMO EVITAR O USO ABUSIVO DE ANTIBIOTICOTERAPIA EM UTI NEONATAL. Capítulo PRORN, Programa de Atualização em Neonatologia, SBP (no prelo).
11. Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M: Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2012.10.003>.