



I FÓRUM PAULISTA DE INFECÇÕES
INTRA-ABDOMINAIS
18 de fevereiro de 2017
Hotel Intercontinental – São Paulo

Terapia Antimicrobiana Pancreatite

CRISTIANO MELO GAMBA
MÉDICO INFECTOLOGISTA

- HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL DE SÃO PAULO – HSPE/SP
- AC CAMARGO CANCER CENTER
- CENTRO DE REFERENCIA E TREINAMENTO EM DST/AIDS – SES/SP

Conflito de Interesse:

Pfizer

Pancreatite – Introdução

- Doença Inflamatória de causas variadas:
 - Alcoólica
 - Litíase biliar
 - Idiopática
 - Metabólica ... etc
- Doença auto-limitada = 80%
- Doença grave / necrotizante = 20%
- Tratamento inicial consiste:
 - Jejum
 - Hidratação
 - Controle da dor
 - Oxigênio Suplementar
 - Sintomáticos



**ANTIBIÓTICOS
NÃO TEM PAPEL
NESTA FASE**

DEFINIÇÃO DE PANCREATITE AGUDA GRAVE:

1. > 30% Necrose Pancreatica (TC Contrastada) ou
2. TC sem contraste com múltiplas ou extensas coleções e edema pancreático (Baltazar E)
3. PCR > 120 mg/dL
4. Disfunção de múltiplos órgãos (2 ou +)

Balthazar EJ. Radiology 2002; 223:603-13
Dellinger EP. Ann Surg 2007; 245:674-83
Howard TJ. Surg Clin N Am 93 (2013) 585-593

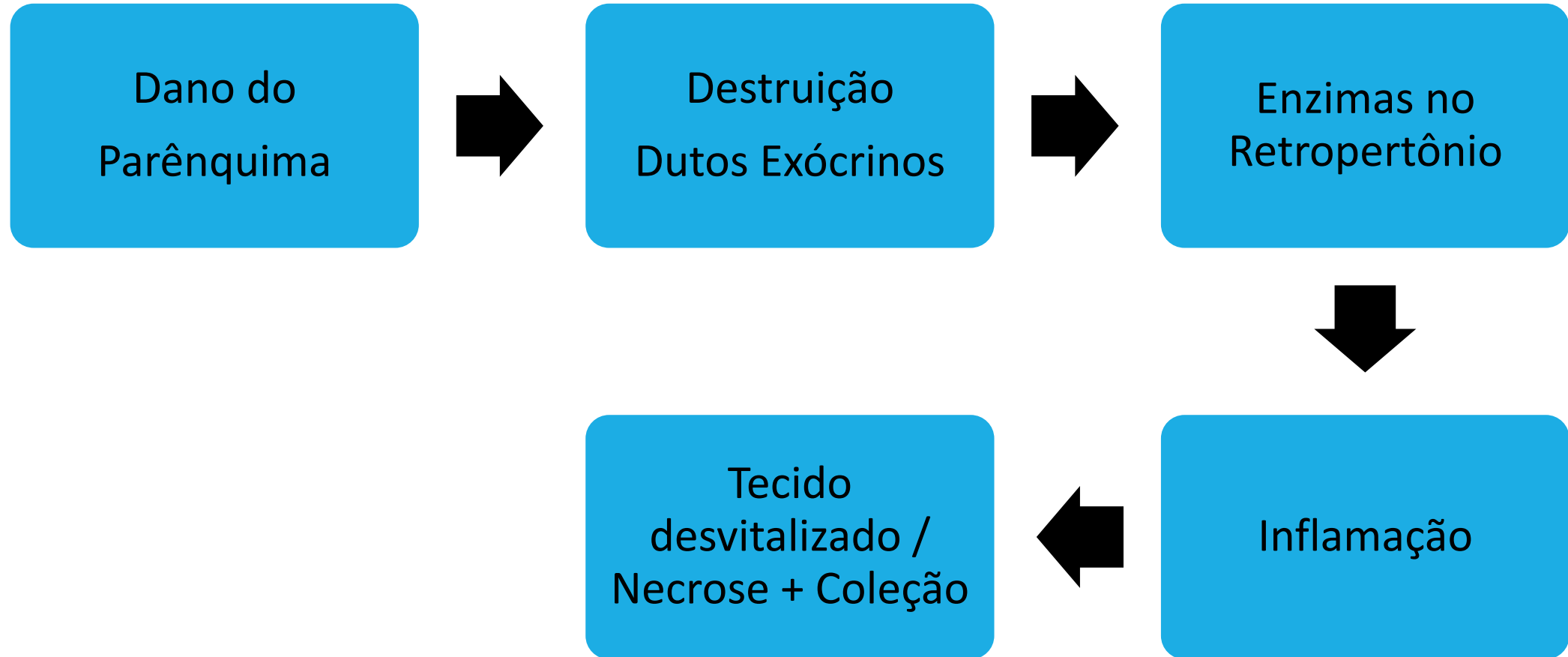
Pancreatite – FASES

1ª

Precoce: mediada por citocinas
(SIRS)

PRIMEIRA SEMANA

Pancreatite – FISIOPATOGENIA



Pancreatite – FASES

1^a

Precoce: mediada por citocinas (SIRS)
PRIMEIRA SEMANA

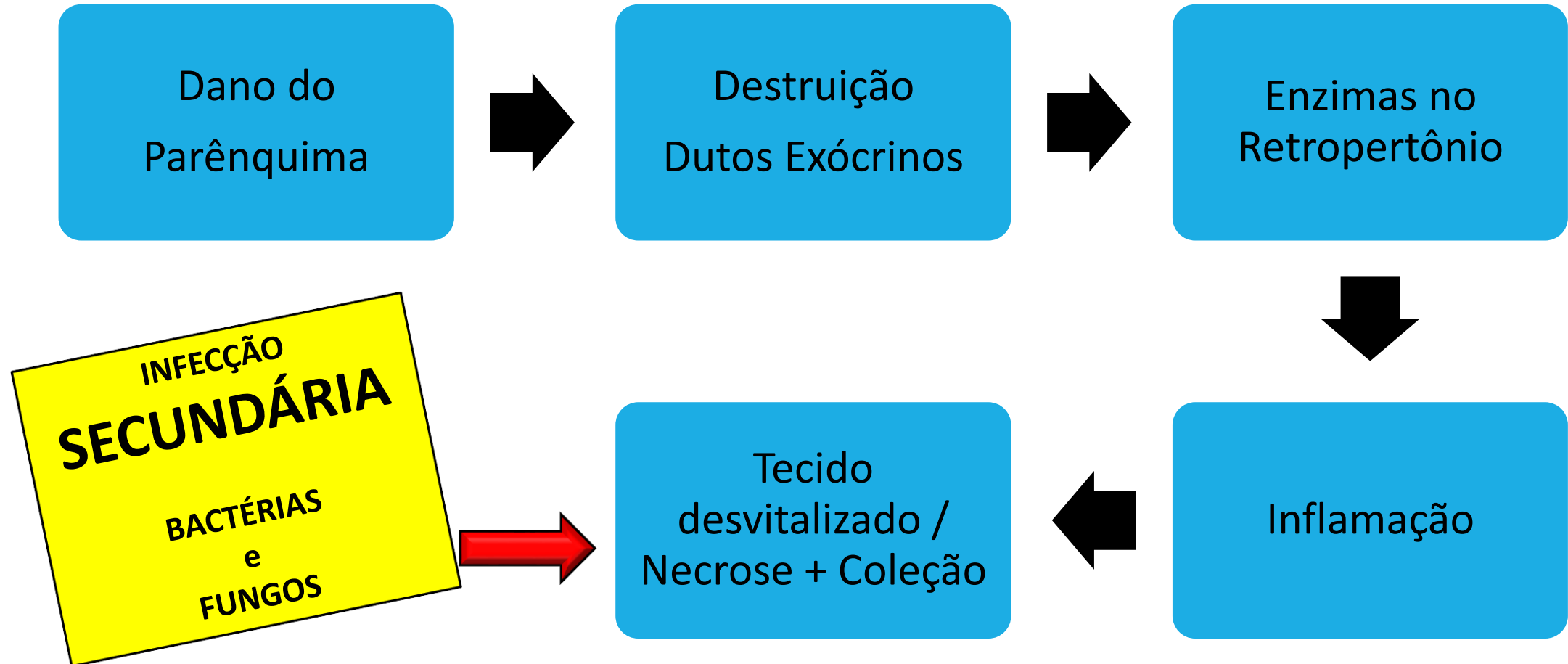
1º PICO DE
MORTALIDADE

2^a

Tardia: INFECÇÃO / SEPSE
2 A 4 SEMANAS

2º PICO DE
MORTALIDADE

Pancreatite – FISIOPATOGENIA



Pancreatite – Complicações Infeciosas

265 pacientes

Tipo de Infecções		
Complicação Infeciosa	Incidência	Tempo após início da PAG
Infec. Necrose	47%	17.6 + 2.9 d
Pneumonia	28%	10.7 + 2.5 d
Bacteremia	11%	13.7 + 1.5 d
Infec TGI	8%	16.8 + 3.9 d
ITU	6%	20.5 + 4.8 d

Xue P, Deng LH, Zhang ZD, et al. *Dig Dis Sci* 2009;54 (12):2748-43

Microorganismos Infec. Necrose

Gram Negativo (35 -55%)	Gram Positivo (20 -35%)	Fungo (20 – 25%)
<i>E. coli</i>	<i>Enterococcus sp.</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus sp</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>S. aureus</i>	
<i>Proteus</i>	<i>S. epidermidis</i>	
<i>P. aeruginosa</i>		
<i>Serratia sp.</i>		Anaerobios: 8-13%
<i>Citrobacter sp.</i>		

Banks PA, Freeman ML et al. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 2379
 Negm AA, Lankisch TO, et al. *Gastrointest Endosc* 2013; 78 (2): 303-11

Pancreatite – ANTIBIOTICOTERAIPA

A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem

Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A.
Department of Surgery, University of Verona, Italy.

74 pacientes

- TC com pancreatite necrotizante
- 72 horas do início dos sintomas
- Randomizados em 2 grupos:
 - **IMIPENEM 500mg – 8/8h – 2 sem.**
 - **SEM ANTIBIÓTICO.**
- “Pancreatite séptica” foi investigada com culturas (punções percutâneas guiadas por TC/USG ou amostras de intra-operatório)

Pancreatite – ANTIBIOTICOTERAIPA

A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem

Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A.
Department of Surgery, University of Verona, Italy.

RESULTADO

Incidência de "pancreatite séptica":

12.2% grupo de IMIPENEM X 30.3% grupo sem antibiótico
(p < 0.01)

Surg Gynecol Obstet. 1993 May; 17 176 (5): 480-3

Pancreatite – ANTIBIOTICOTERAIPA

PRINCIPAIS ESTUDOS

AUTOR	ANTIMICROBIANO	N	REFERÊNCIA
PEDERZOLI	IMIPENEM	74	Surg Gynecol Obstet 1993; 176:480
SAINIO	CEFUROXIMA	60	Lancet 1995; 346:663
SCHWARZ	OFLOXACINA + METRONIDAZOL	26	Dtsch Med Wochenschr 1997; 122:356
NORDBACK	IMIPENEM	58	J Gastrointest Surg 2001; 113:120
ISENMANN	CIPROFLOXACINA + METRONIDAZOL	76	Gastroenterol 2004; 126:997-1004
DELLINGER	MEROPENEM	100	Annals of Surgery 2007;245 (5):674–83.
IGNATAVICIUS	CIPROFLOXACINA + METRONIDAZOL	210	HPB 2012 Jun; 14 (6):396-402

Pancreatite – ANTIBIOTICOTERAIPA

“Qualidade medíocre”

Montravers- Gastroenterol Clin Biol 2001; 25:1S92

“Número requerido: 322”

Número disponível totalizado, nos principais estudos:160

Sharma & Howden - Pancreas 2001; 22(1):28

“Evidência pobre”

DiNubile – Clin Infect Dis 2000; 31:513

Dellinger 2007			
Isenmann 2004			
Nordback 2001			
Pederzoli 1993			
Røkke 2007			
Sainio 1995			
Schwarz 1997			

Pancreatite – META-ANALISES / Revisão

CERCA DE 20 META-ANALISES - 1992 a 2015

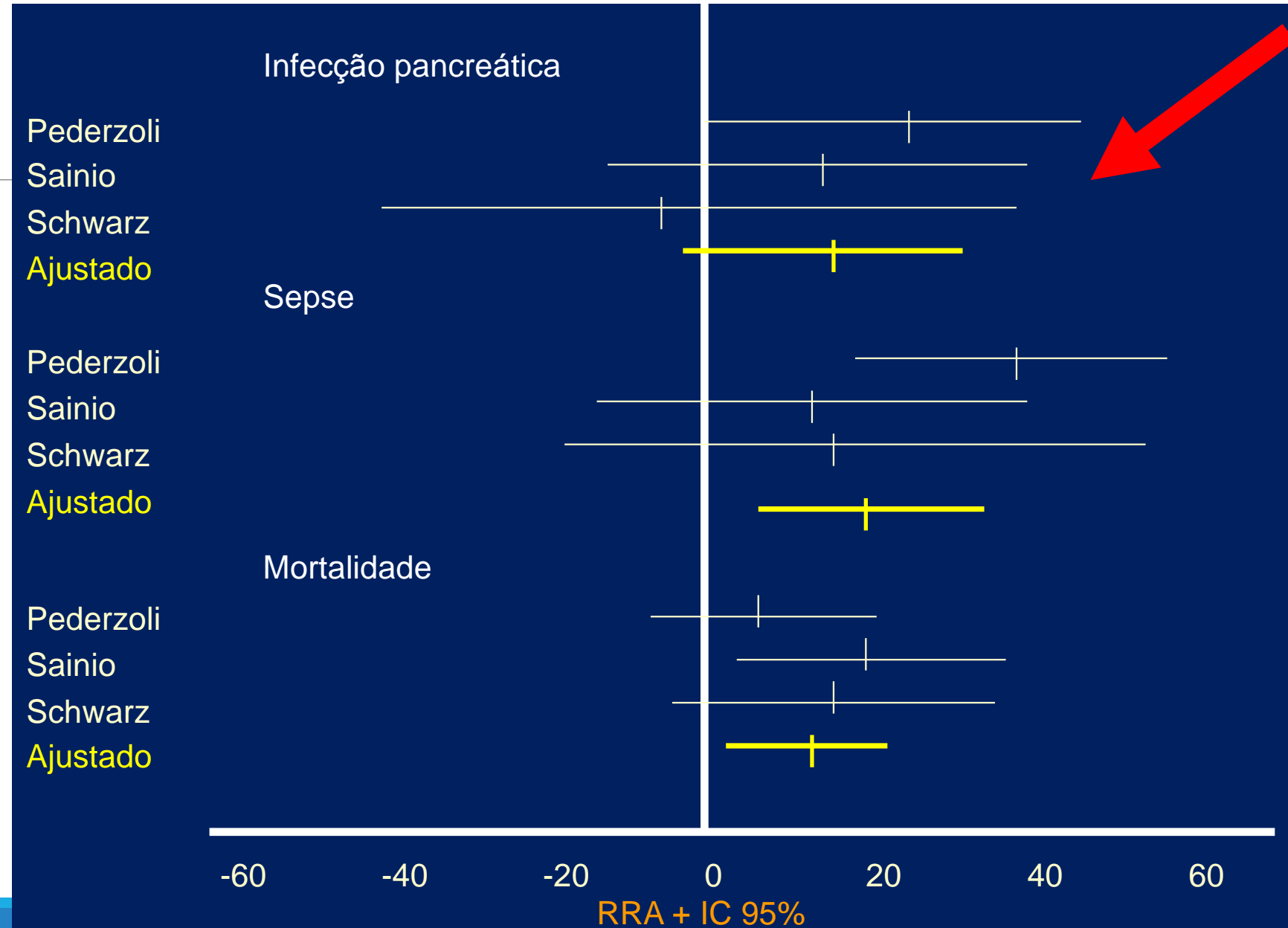
2001 Sharma VK, Howden CW. Pancreas 2001; 22:28-31

2008 Bai Y, Gao J, Zou DW, et al. Am J Gastroenterol 2008; 103 104 -10

2015 Lim CCL, Lee W, Kwa ALH. J Gastrointest Surg 2015 19: 480-491

Sharma VK, Howden CW. Pancreas 2001; 22:28-31

- Redução:
 - 21,2% SEPSE
 - 12,3% MORTALIDADE



Prophylactic Antibiotics Cannot Reduce Infected Pancreatic Necrosis and Mortality in Acute Necrotizing Pancreatitis: Evidence From a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Table 1. Characteristics of RCTs Included in the Meta-Analysis

Author (Ref.)	Year	Setting	Total No.	Blinding	Risk of Bias	Dosage and Duration
Pederzoli (9)	1993	Multicenter	74	Single	High	Imipenem 0.5 g IV 8 hourly
Sainio (22)	1995	Single center	60	Single	High	Cefuroxime 1.5 g IV 8 hourly
Schwarz (23)	1997	Single center	26	Single	High	Ofloxacin 0.2 g b.i.d. IV & metronidazole 0.5 g b.i.d. IV
Nordback (10)	2001	Single center	39	Single	High	Imipenem 1 g IV 8 hourly
Isenmann (11)	2004	Multicenter	76	Double	Low	Ciprofloxacin 0.4 g b.i.d. IV & metronidazole 0.5 g b.i.d. IV
Dellinger (24)	2007	Multicenter	100	Double	Low	Meropenem 0.5 g IV 8 hourly
Rokke (25)	2007	Multicenter	73	No	High	Imipenem 0.5 g IV 8 hourly

Total 467 pacientes



95 infecção de necrose

Prophylactic Antibiotics Cannot Reduce Infected Pancreatic Necrosis and Mortality in Acute Necrotizing Pancreatitis: Evidence From a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

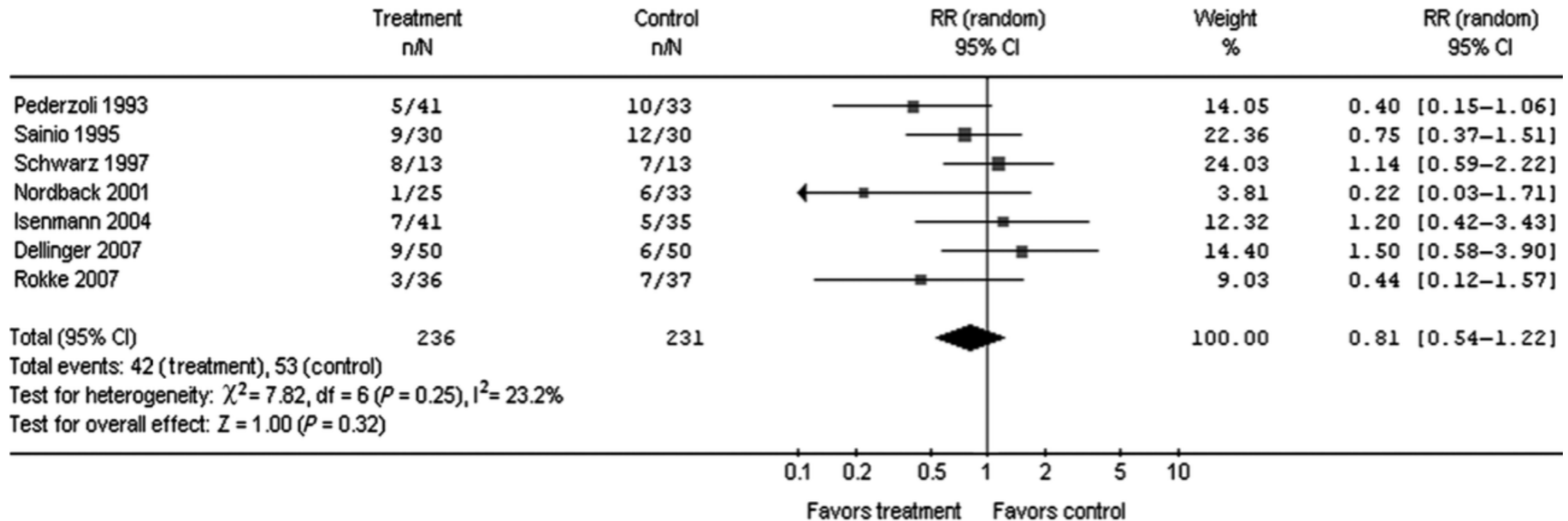


Figure 4. Antibiotic prophylactic effect on infected pancreatic necrosis.

Prophylactic Antibiotics Cannot Reduce Infected Pancreatic Necrosis and Mortality in Acute Necrotizing Pancreatitis: Evidence From a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

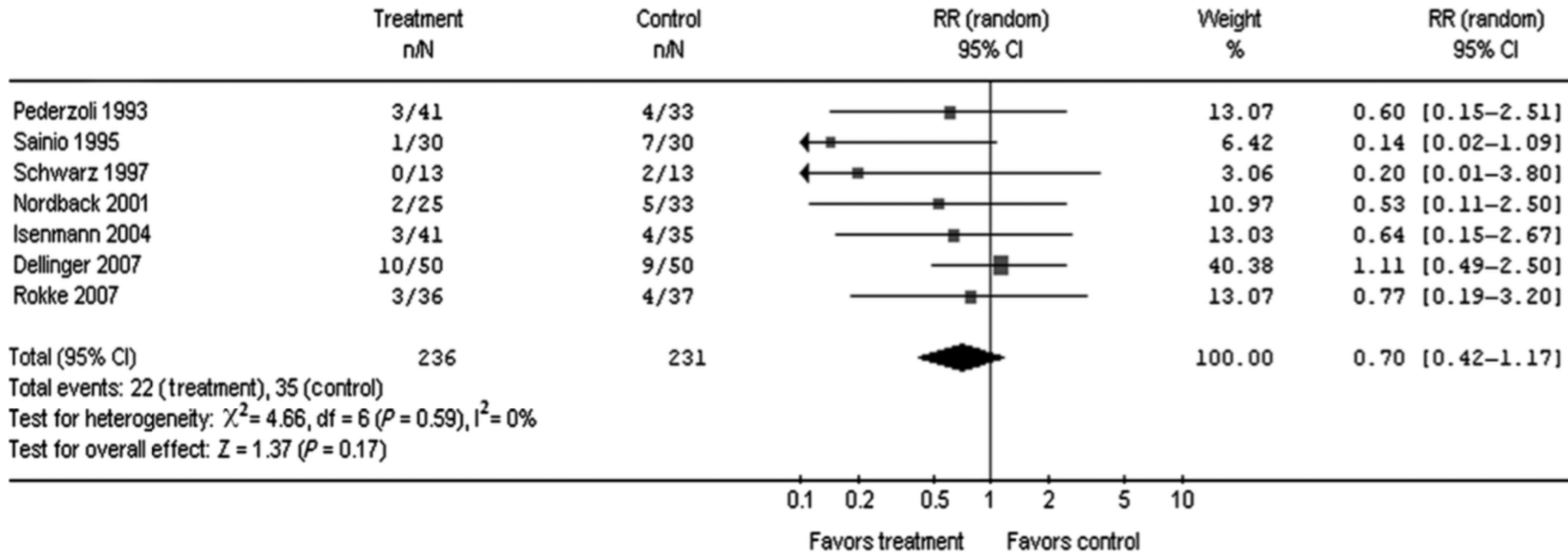


Figure 5. Antibiotic prophylactic effect on mortality.

Role of Antibiotic Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis

- **11 estudos**
- **864 pacientes:**
 - 451 ATB x 413 controle
- **5 estudos: CARBAPENEMAS**
- **4 estudos: QUINOLONAS** (+ 3 MTZ)
- **2 estudos: CEFALOSPORIAS**

ANÁLIZE ESTATÍSTICA

GRUPO 1:

TODOS OS ESTUDOS

GRUPO 2:

RANDOMIZADOS E CONTROLADOS

GRUPO 3:

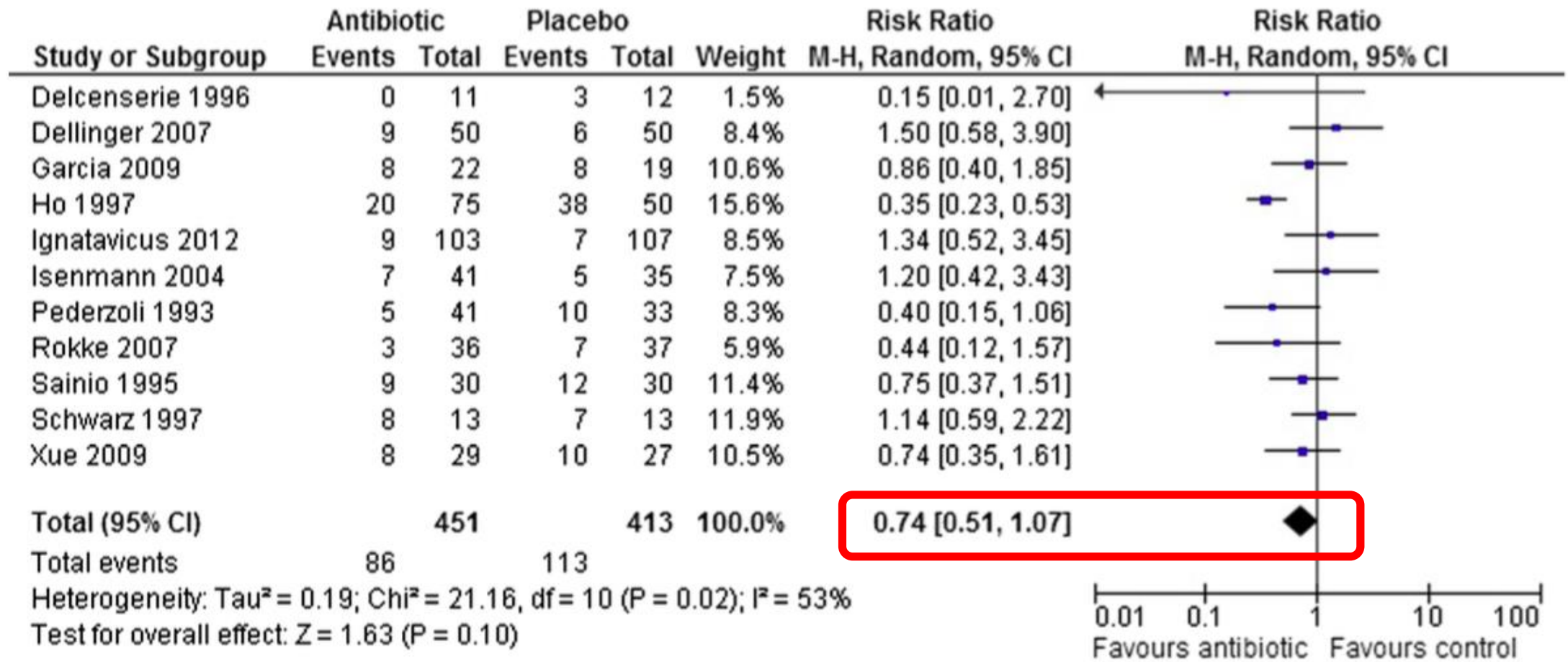
COORTE

AUTHOR (year)	Study design	N	Antibiotic	Time (h)	Duration (day)	Study conclusion	
Pederzoli et al. (1993)	Single-blind, multicenter	74	Imipenem	< 72	14	↓ NP	⊘ MT
Sainio et al. (1995)	Single-blind, single center	60	Cefuroxime	< 48	14	■	↓ MT
Delcenserie et al. (1996)	Single-blind, single center	26	Ceftazidime + Amikacin + Metronidazole	Not stated	14	↓ SP	⊘ MT
Schwarz et al. (1997)	Single-blind, single center	26	Ofloxacin + Metronidazole	Not stated	10	⊘ NP	⊘ MT
Isenmann et al. (2004)	Single-blind, multicenter	114	Ciprofloxacin + Metronidazole	< 72	14 - 21	⊘ NP	⊘ MT
Dellinger et al. (2007)	Single-blind, multicenter	100	Meropenem	< 120	7 - 21	⊘ NP	⊘ MT
Rokke et al. (2007)	Unblinded, multicenter	73	Imipenem	< 72	5 - 7	↓ SP	⊘ MT
Xue et al (2009)	Unblinded, single center	56	Imipenem	< 72	7 - 14	⊘ NP	⊘ MT
Garcia-Barrasa et al. (2009)	Double-blind, single center	41	Ciprofloxacin	< 48 - 72	10	⊘ NP	⊘ MT
Ho et al. (1997)	Retrospective cohort, single center	180	Imipenem	Not stated	4 weeks	↓ SP	⊘ MT
Ignatavicius et al. (2012)	Single-blind, single center	210	Ciprofloxacin	< 72	14	⊘ NP	⊘ MT

Role of Antibiotic Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis

GRUPO 1 – INFECÇÃO NECROSE PANCREÁTICA

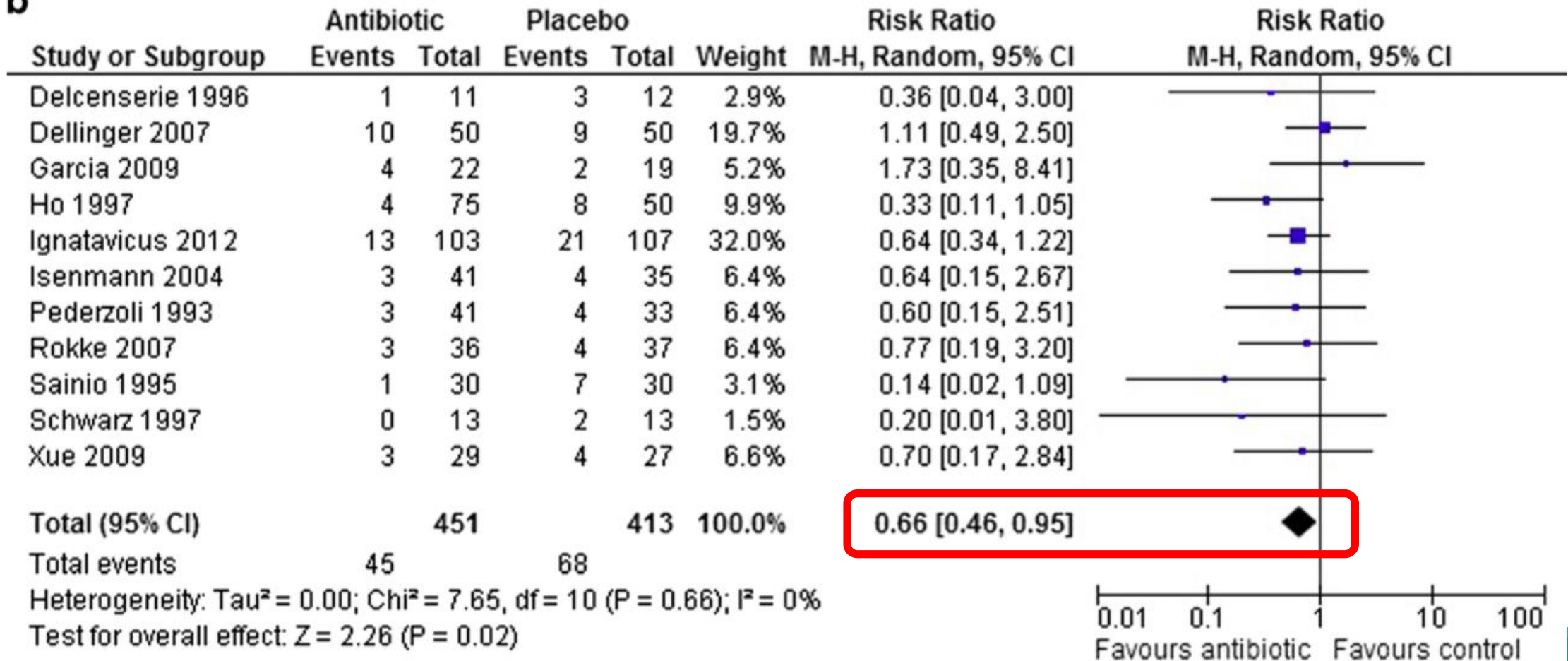
a



Role of Antibiotic Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis

GRUPO 1 – MORTALIDADE

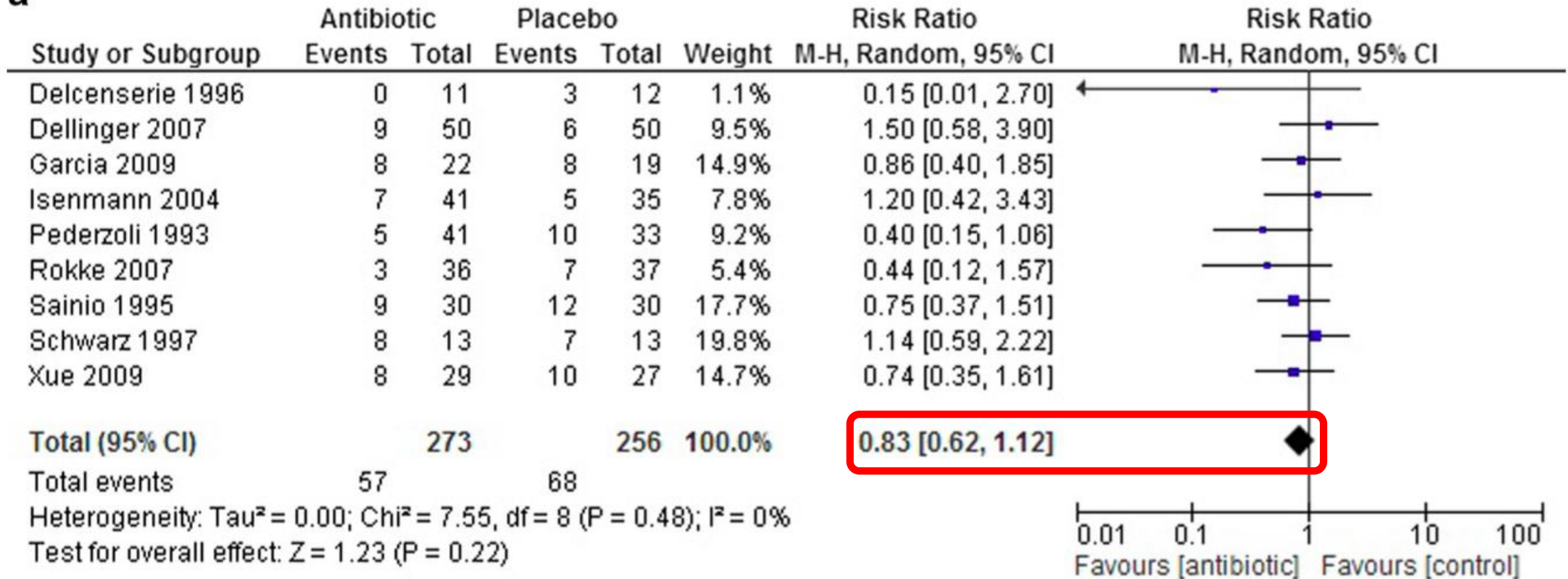
b



Role of Antibiotic Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis

GRUPO 2 – INFECÇÃO NECROSE PANCREÁTICA

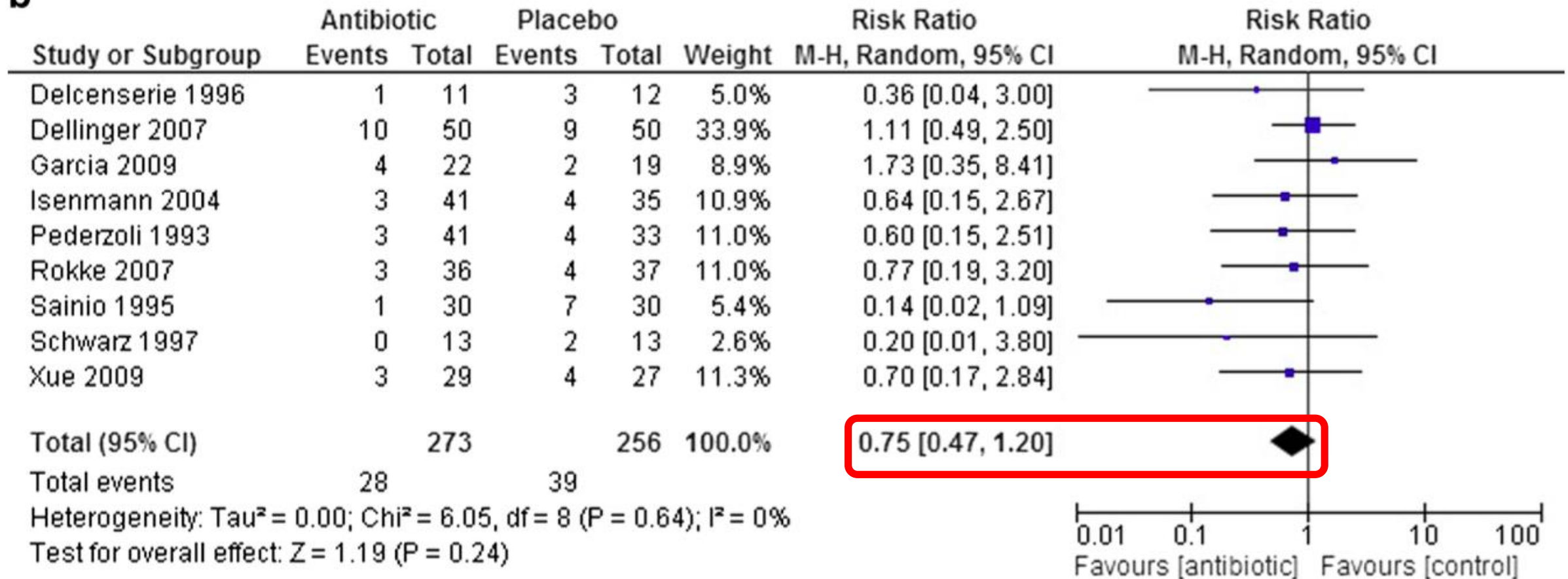
a



Role of Antibiotic Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis

GRUPO 2 – MORTALIDADE

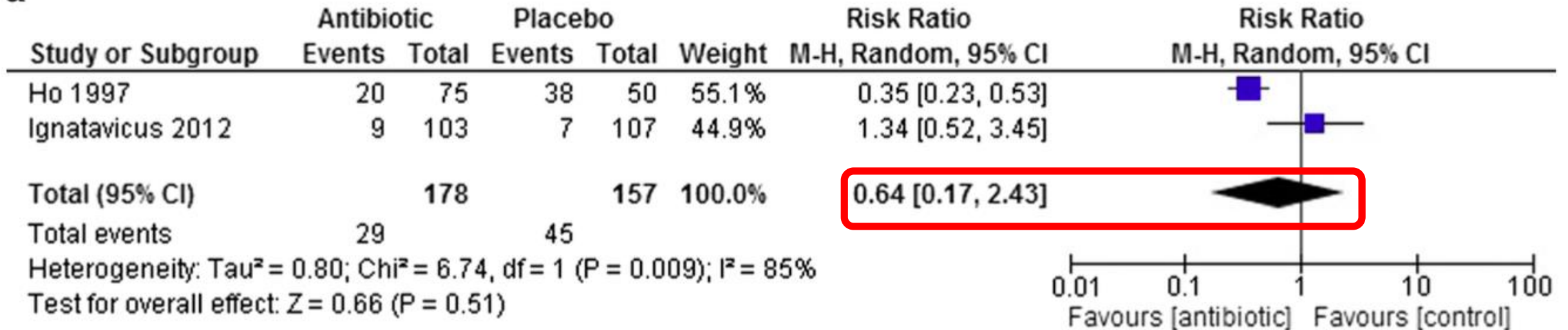
b



Role of Antibiotic Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis

GRUPO 3 – INFECÇÃO NECROSE PANCREÁTICA

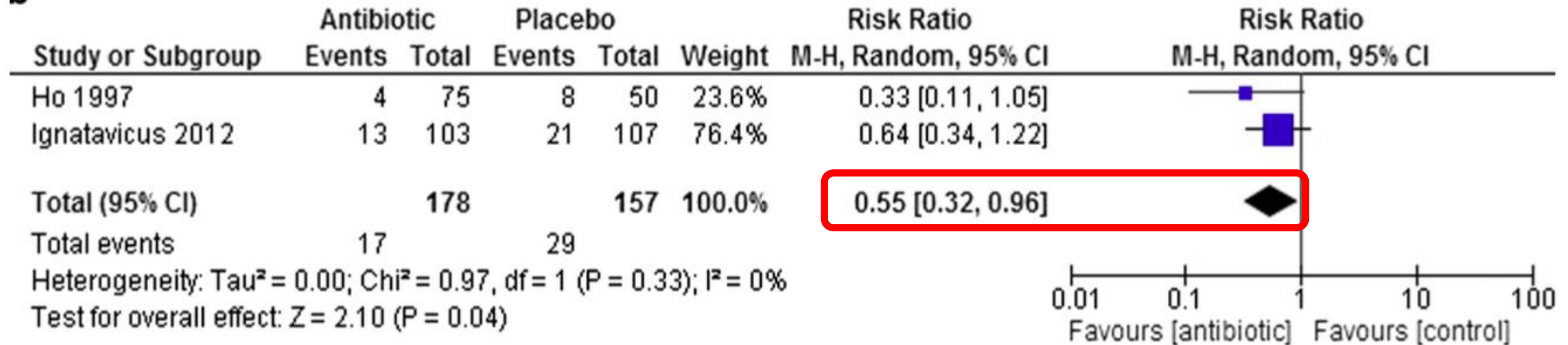
a



Role of Antibiotic Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis

GRUPO 2 – MORTALIDADE

b



Role of Antibiotic Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis

NENHUMA ANÁLISE MOSTROU REDUÇÃO DA NECROSE PANCREÁTICA / PERI-PANCREÁTICA
MORTALIDADE: GRUPO 1 ↓ = GRUPO 2  + GRUPO 3 ↓

CONCLUSÃO DOS AUTORES

Menor incidência de infecção da necrose pancreáticas levaria a uma redução da mortalidade devido à infecção.

A profilaxia não reduziu a incidência de infecção em NP, assim o uso de profilaxia com antibióticos não deveria, reduzir a mortalidade devido à direta pela infecção.

A maior taxa de mortalidade por qualquer causa no braço sem profilaxia antibiótica pode ter sido devido a causas não-infecciosas.

As coortes podem ter maior risco de confusão devido à falta de randomização e são mais suscetíveis ao viés de seleção e perda de acompanhamento.

Pancreatite – ATB x Resistência

ISENMANN R et al – Prophylatic Antibiotic Treatment in Patients with Predicted Severe Acute Pancreatitis: A placebo-controlled, Double-Blind Trial. Gastroenterol 2004; 126: 997-1004

***Staphylococcus aureus* MRSA / Enterobacterias ciprofloxacina R**

BEHRMAN SW, et al. – The Microbiology of Secondary and Postoperative Pancreatic Infections. Implications for Antimicrobial Management. Arch Surg. 2011; 146 (5): 613-619

VRE / Enterobacterias ESBL + / *A. baumannii* Carbapenema R

NEGM AA et al. – Microbiologic analysis of peri-pancreatic fluid collectee during EUS in patients with pancreatitis: impact on antibiotic therapy. Gastrointest Endosc 2013; 78: 303-11

Enterobacterias ESBL + / *A. baumannii* e *P. aeruginosa* - Carbapenema R

Pancreatite – ATB x Resistência

Multi-Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Pancreatitis: A New Challenge in a Serious Surgical Infection

- Início precoce da antibioticoterapia.
- Antibioticoterapia de amplo espectro.
- Cirurgia precoce.
- Alta mortalidade
- Poucos casos / maiores estudos

Pancreatite – Qual o caminho?



Pancreatite – Qual o caminho?

- ⊘ **UK guidelines for the management of acute pancreatitis** (*Gut* **2005**;54;1-9)
- ⚡ **American College of Gastroenterology** (*Am J Gastroenterol* **2006**;101:2379–2400)
- ⊘ **JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis** *J Hepat Pancreat Sci* (**2010**) 17:79–86
- ⊘ **Italian Association for the Study of the Pancreas** *Pancreatology* **2010**;10:523–535
- ⚡ **JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis 2015** *J Hepat Pancreat Sci* (**2015**) 22:433–845
- ⊘ **Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis.** *J Can Chir*, **2016** (59) 2; 128 - 40

Obrigado

- cristianogamba@gmail.com