

ARTIGO ORIGINAL

Programa para otimização do uso de antimicrobianos (PROA): experiência de um hospital de médio porte

A program for optimizing the use of antimicrobials (PROA): experience of one midsize hospital

Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA): experiencia de uno hospital secundario

Raísa Schutz Maran¹, Simone Lopes Peixoto¹, Ramona Fernandes¹, Francine Henn¹, Eliane Carlosso Krumenauer^{3,5}, Rochele Mossman Menezes^{2,3,5}, Jane Dagmar Pollo Renner^{5,6}, Janine Koepp⁷, Andreia Rosane de Moura Valim^{5,6}, Eduardo Signor Basso^{3,6}, Barbara Spall^{3,6}, Eduarda Stopiglia Roth^{3,6}, Maria Paula Pacheco Moyses^{3,7}, Luiz Eduardo Bulegon Brondani^{2,3}, Silvio Augusto Ortolan^{2,3}, Jeane Binotto Reinheimer^{2,3}, Rafael Botelho Foergns⁴, Fernanda Galisa⁴, Marcelo Carneiro^{1,3,5,6}.

¹Programa de Residência Médica em Clínica Médica - Hospital Santa Cruz (HSC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

²Programa de Residência Multiprofissional - Hospital Santa Cruz (HSC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

³Comissão de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar Hospital Santa Cruz (HSC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

⁴Unidade de Terapia Intensiva Adulto - Hospital Santa Cruz (HSC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

⁵Programa Strictu Sensu em Promoção da Saúde - Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

⁶Departamento de Ciências da Vida - Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

⁷Departamento da Ciências da Saúde - Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Recebido em: 01/11/2019

Aceito em: 03/01/2020

Disponível online: 19/01/2020

Autor correspondente:

Marcelo Carneiro
marceloc@unisc.br

RESUMO:

Objetivos: Avaliar o perfil do uso de antimicrobianos (ATM's) a fim de traçar estratégias para otimizar a farmacoeconomia em unidade de tratamento intensivo adulto. **Método:** Estudo observacional, de julho de 2018 a julho de 2019, em uma unidade de terapia intensiva adulto, hospital escola, do interior do Rio Grande do Sul. Foi realizado uma prevalência mensal do consumo de ATM's, adequação da prescrição, taxa bruta de mortalidade e aquisição hospitalar de infecções por microorganismos multirresistentes. **Resultados:** Foram analisados 89 pacientes que utilizaram ATM's correspondendo a uma taxa de prevalência de consumo de 65,3%. Os β -lactâmicos foram os mais prescritos em 43,4%. O tratamento empírico foi de 44,2% e o tratamento dirigido em 31,4%. A taxa de descalonamento dos ATM's foi de 3,8% e de escalonamento de 50,9%. A prescrição de profilaxia cirúrgica por menos de 24

horas foi observada em 12,5%. A frequência de infecções por microorganismos multirresistentes foi de 9,4/100 pacientes-dia. A mortalidade bruta foi de 16,3%. **Conclusões:** O uso indiscriminado de ATM's é um problema global. Este estudo evidenciou um perfil conservador de prescrição visto a baixa frequência de bactérias multirresistentes na unidade de internação estudada. No entanto, estratégias para otimizar a utilização e oferecer maior segurança do atendimento devem ser priorizadas.

Palavras-chave: Antimicrobianos; Unidade de Tratamento Intensivo; Resistência; Antibióticos

ABSTRACT:

Objectives: To evaluate the profile of the use of antimicrobials in order to outline strategies to optimize pharmaco-

economics in an adult intensive care unit. **Method:** Observational study, from July 2018 to July 2019, in an adult intensive care unit, teaching hospital, in the interior of Rio Grande do Sul. A monthly prevalence of antimicrobial consumption, adequacy of prescription, crude rate of mortality and hospital acquisition of infections by multi-resistant microorganisms. **Results:** 89 patients who used antimicrobials were analyzed, corresponding to a prevalence rate of consumption of 65.3%. β -lactams were the most prescribed in 43.4%. Empirical treatment was 44.2% and treatment directed at 31.4%. The rate of de-escalation of antimicrobials was 3.8% and a staggering rate of 50.9%. The prescription of surgical prophylaxis for less than 24 hours was observed in 12.5%. The frequency of infections by multidrug-resistant microorganisms was 9.4 / 100 patient-days. Gross mortality was 16.3%. **Conclusions:** The indiscriminate use of antimicrobials is a global problem. This study showed a conservative prescription profile, given the low frequency of multidrug-resistant bacteria in the studied hospitalization unit. However, strategies to optimize usage and offer greater security of care must be prioritized.

Key words: Antimicrobial, Intensive care Unit, Resistance, Antibiotic.

RESUMEN:

Objetivos: evaluar el perfil del uso de ATM's para definir estrategias para optimizar la farmacoeconomía en una unidad de cuidados intensivos para adultos. **Método:** Estudio observacional, de julio de 2018 a julio de 2019, en una unidad de cuidados intensivos para adultos, hospital de enseñanza, en el campo de Rio Grande do Sul. Una prevalencia mensual de consumo de ATM's, adecuación de la prescripción, tasa bruta de mortalidad y adquisición hospitalaria de infecciones por microorganismos multirresistentes. **Resultados:** se analizaron 89 pacientes que utilizaron ATM's, lo que corresponde a una tasa de consumo de prevalencia del 65,3%. Las β -lactamasas fueron las más prescritas en 43.4%. El tratamiento empírico fue del 44,2% y el tratamiento dirigido al 31,4%. La tasa de desescalada de ATM's fue del 3,8% y una tasa asombrosa del 50,9%. La prescripción de profilaxis quirúrgica durante menos de 24 horas se observó en el 12,5%. La frecuencia de infecciones por microorganismos resistentes a múltiples fármacos fue de 9,4/100 pacientes-días. La mortalidad bruta fue del 16,3%. **Conclusiones:** El uso indiscriminado de ATM's es un problema global. Este estudio mostró un perfil de prescripción conservador, dada la baja frecuencia de bacterias resistentes a múltiples fármacos en la unidad de hospitalización estudiada. Sin embargo, se deben priorizar las estrategias para optimizar el uso y ofrecer una mayor seguridad de la atención.

Palabras clave: Antimicrobianos; Unidad de Cuidados Intensivos; Resistencia; Antibióticos.

INTRODUÇÃO:

Estima-se que um terço das mortes mundiais anuais ocorre em decorrência de doenças infecciosas,¹ sendo a procura por tratamentos contra infecções um dos principais desafios da medicina atual. Nas últimas décadas, os antimicrobianos (ATM's) salvaram inúmeras vidas e reduziram a aflição de milhões de pessoas mundialmente, melhorando significativamente o prognóstico e reduzindo de forma importante a morbimortalidade associada às doenças de origem bacteriana.^{2,3} Nas unidades de terapia intensiva (UTI's) os ATM's constituem um dos tratamentos mais utilizados,⁴ com uma estimativa de

uso em cerca de 70% dos pacientes internados.⁵ Entretanto, seu uso indiscriminado e por tempo prolongado aparece como um dos principais fatores envolvidos no surgimento de bactérias multirresistentes, com aumento da incidência em todos continentes.^{4,5} O crescimento de bactérias multirresistentes e sua rápida disseminação tornou-se um problema global² o que gera um aumento significativo nos gastos com cuidados de saúde.

Frente a este problema real, diversos órgãos oficiais governamentais recomendam medidas para diminuir a resistência ATM, dentre elas, destaca-se a adoção de programas de otimização no uso de ATM's, mundialmente conhecido como: *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) ou Programas para a Otimização do Uso de Antimicrobianos (PROA). Estes programas têm como objetivo realizar a adequação da terapêutica, apontando que estes só sejam utilizados quando realmente necessários, com tempo e posologia corretos.⁶ Esta medida tem demonstrado redução no tempo de internação, nos custos com medicamentos e cuidados assistenciais, e na mortalidade hospitalar.⁶ O objetivo deste estudo foi estabelecer o perfil do uso de ATM's na UTI Adulto de um hospital do interior do Brasil.

METODOLOGIA

Este estudo fez parte de um estudo multicêntrico denominado PROA-Latam (77 UTIs Adulto de nove países da América Latina), iniciado em janeiro de 2018. O presente estudo analisou apenas os dados de uma Unidade de Terapia Intensiva Adulto de um hospital escola brasileiro participante, no período de julho de 2018 a julho de 2019, do interior do Rio Grande do Sul - Brasil. Avaliou-se através da prevalência mensal os seguintes indicadores: (a) razão do uso de ATM's que foi o resultado da divisão do número de pacientes internados em uso de ATM dividido pelo número de ATM prescritos; (b) consumo de ATM através do cálculo de Dose Diária Definida (DDD) ajustada por 100 pacientes-dia. Os ATM's monitorados foram: Oxacilina, β -lactâmicos com ou sem inibidores de betalactamases (clavulanato, tazobactam, sulbactam); Cefalosporinas (de primeira até quarta geração); Carbapenêmicos (meropenem); Glicopeptídeos (teicoplanina e vancomicina); Fluorquinolonas (levofloxacina e ciprofloxacina) e Amino-glicosídeos (amicacina e gentamicina); (c) adequação do consumo de ATM's foi estratificada de acordo com o tratamento (empírico ou dirigido), tempo de uso nos casos de profilaxias. A adequação do uso de cada ATM's se baseou na análise de elementos distintos como a razão pela qual se prescreveu o ATM's, a aderência a guias clínicos locais, a revisão periódica da indicação do seu uso por um infectologista e/ou farmacêutico clínico, o descalonamento do esquema tendo como base a evolução clínica do paciente e/ou resultados laboratoriais; (d) taxa bruta de mortalidade. Esta foi calculada pelo: número de óbitos x 100/total de pacientes internados; (e) aquisição hospitalar de infecções por microorganismos multirresistentes (MDR) por 100 pacientes-dia. As taxas destas infecções foram calculadas da seguinte forma: (a) infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (MRSA): os casos de infecções por MRSA x 100/número total de pacientes-dia; (b) infecções por Enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL): casos de infecções por Enterobactéria ESBL x 100/número total pacientes-dia; (c) infecções por Enterobactérias resistentes a carbapenens (ERC): infecções por ERC x 100/número total de pacientes-dia; (d) infecções por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenens (PA RC): infecções de PA RC x 100/número total de pacientes-dia; (e) infecções por *Acinetobacter spp* Resistentes a Carbapenens (AC RC): casos de infecções por AC RC x 100/número total de pacientes-dia.

RESULTADOS

Foram analisados 89 pacientes, ou seja, 2825 pacientes-dia, que utilizaram ATM's com uma taxa média de prevalência de 65,3%. A razão do uso de ATM's foi de 1,2. Os β -lactâmicos foram os mais prescritos em 43,4%. Destes os carbapenems (DDD 8,0/100 pacientes-dia), seguido das penicilinas com ou sem inibidores de betalactamase (DDD 6,0/100 pacientes-dia) e das cefalosporinas (DDD 5,0/100 pacientes-dia) foram os de consumo mais representativo (Figura 1). Das cefalosporinas houve um predomínio do uso das de primeira e terceira geração (Figura 2).

O DDD em média dos glicopeptídeos foi de 4,2/100 pacientes-dia, sendo o DDD de vancomicina de 0,12/100 pacientes-dia e da teicoplanina de 3/100 pacientes-dia.

O DDD em média dos aminoglicosídeos foi de 2,7/100 pacientes-dia e das fluoroquinolonas foi de 6,6/100 pacientes-dia. A taxa de administração de monodose de aminoglicosídeo foi de 100%.

O tratamento empírico foi de 44,2% e o tratamento dirigido em 31,4%. A taxa de desescalamento de ATM's foi de 3,8%

e de escalonamento de 50,9%. A adesão para utilizar profilaxia cirúrgica por menos de 24 horas foi observada em 12,5%.

A frequência de infecções por microorganismos multirresistentes foi de 9,4/100 pacientes-dia, sendo 7,8/100 pacientes-dia para MRSA, 3,6/100 pacientes-dia para ESBL e 0,3/100 pacientes-dia para ERC. Não foi detectado infecções por gêneros de *Pseudomonas* e *Acinetobacter* no período.

A mortalidade bruta foi de 16,3%.

DISCUSSÃO

A resistência aos ATM é um grande risco para a saúde e o desenvolvimento humano. Há diversos relatos que muitas das terapias com ATM's hoje instituídas estão cada vez menos eficazes devido ao aumento desta resistência.^{7,8}

Conseguiu-se observar que a UTI possui uma frequência de consumo de ATM semelhante a encontrada em outras unidades em nível nacional.^{6,7} A escolha do uso de β -lactâmicos está representada como o descrito em outros estudos, sendo

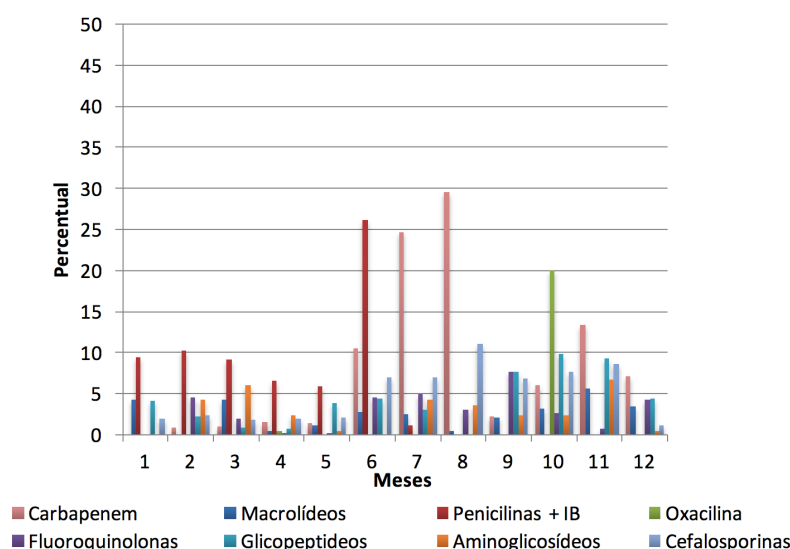


Gráfico 1. Perfil do uso de antimicrobianos, por dose diária definida/100 pacientes-dia, na unidade de tratamento intensivo adulto, julho de 2018 a julho de 2019, interior do Rio Grande do Sul.

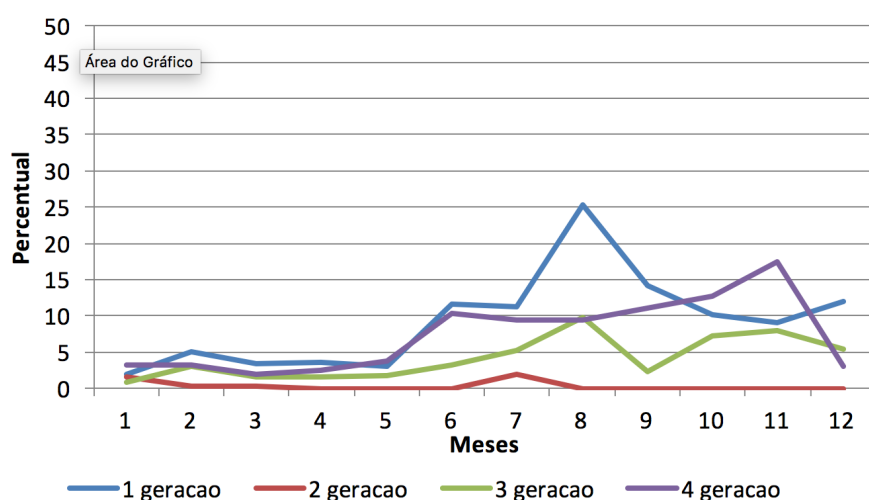


Gráfico 2. Perfil do uso de cefalosporinas, por dose diária definida/100 pacientes-dia, na unidade de tratamento intensivo adulto, julho de 2018 a julho de 2019, interior do Rio Grande do Sul.

penicilinas com inibidores de β -lactamases e cefalosporinas.⁸ Existe uma preferência para o uso de derivados de penicilinas no mundo, mas existem variações como o Canadá e Paraguai que os macrolídeos são outra opção e em alguns países da Europa e Ásia com uma preferência para as cefalosporinas.^{7,8,14} Isto pode ser justificado pela influência da cultura regional, determinantes sociais e até mesmo recursos humanos e financeiros disponibilizados, além das características de prescrição do próprio médico. Esse último tem uma influência determinante no uso racional de ATM.⁹ Outro fator que influencia é a prática clínica anterior, os anos de prática, além do conhecimento adquirido tanto na universidade, quanto nas especializações, pois os professores durante o treinamento clínico do médico influenciam na sua prática clínica diária e, posteriormente hábito difícil de ser modificado.¹⁰

Na UTI quando se suspeita de infecção bacteriana grave, justifica-se o uso de ATM de modo empírico e de amplo espectro, especialmente, devido ao surgimento de bacilos Gram-negativos multirresistentes e ao crescente papel de bactérias Gram positivas.¹ Esta terapêutica é norteadada pelo perfil de sensibilidade aos ATM da instituição.¹¹ Acredita-se que o tratamento empírico amplo espectro seja um dos fatores que implicam no aumento da resistência microbiana, resultando em uma cadeia de eventos, como aumento do tempo de internação, esquemas de ATM mais caros, aumentando os custos da internação.^{9,11} A utilização de monoterapia ou terapia combinada sempre é questionada, sendo que cada uma tem seus benefícios e desvantagens. Em pacientes graves a terapia combinada apresenta a vantagem de cobertura mais ampla, porém como desvantagens o aumento da toxicidade e antagonismo entre as drogas, sendo reservada a análise de cada caso.⁴ Além do mais, deve-se priorizar a melhor utilização dos conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica como a melhor dose individualizada para o paciente, via de administração, uso pelo menor tempo possível, bem como manutenção, escalonamento ou descalonamento do ATM com ajustes baseado em antibiograma.¹¹ A taxa de descalonamento foi baixa, mas talvez dificultada por resultados negativos de culturas, mas em concordância com dados de outros estudos que varia entre 10 a 70%.¹¹ A escolha do agente utilizado no tratamento empírico deve levar em consideração o local do início da infecção, fatores de risco para bactérias resistentes e patógenos locais prevalentes.^{10,11} A recomendação é de que na hora da instituição terapêutica, culturais sejam coletados e assim que isolados os patógenos, o descalonamento ATM ocorra.^{1,10-12} Estudos revelam que a estratégia de redução do espectro e o tratamento direcionado são seguros.⁴ Além dos benefícios ao paciente e a diminuição das chances de formação de cepas bacterianas multirresistentes, os custos do tratamento são expressamente reduzidos. Em um estudo realizado por N. Shime et al,¹³ dos pacientes que tinham indicação de descalonamento ATM's, 57% tiveram sua terapêutica direcionada. Não foi evidenciada falha terapêutica e os custos foram reduzidos nestes casos. Joung et al¹⁴ avaliou o descalonamento ATM's em pacientes internados em UTI devido a pneumonia. O desfecho observado foi a diminuição a mortalidade relacionada à pneumonia e também mortalidade global em 30 dias.

As infecções por MDR são um realidade mundial.^{1,12} Os microrganismos mais envolvidos neste processo foram agrupados no mneumônico ESKAPE, sendo eles: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *enterobacteriaceae*), fazendo alusão a capacidade que estes patógenos tem de "escapar" dos tratamentos convencionais.^{12,13} A contínua verificação do farmacêutico clínico e do infectologista é uma estratégia a ser alcançada, pois essa ação conjunta

dos ambos reduz significativamente o uso de ATM. Existe uma lacuna nos protocolos e estes devem ser revisados. Otimizar estratégias que aumentem a frequência de descalonamento se faz essencial, visto que a abordagem multidisciplinar existe e se mostra desconexa em alguns pontos.^{6,9}

Neste estudo houve um predomínio de infecções por ES-BL, seguido de infecções por ERC, vindo de encontro com os resultados encontrados nacionalmente. Um estudo realizado por Sader HS et al, o qual avaliou a susceptibilidade de microrganismos Gram-negativos isolados dos pacientes internados em UTI dos EUA e da Europa, verificou que mais prevalentes foram *E. Coli*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa* e *Enterobacter spp.* vindo também de encontro aos dados demonstrados neste estudo.¹⁵

A profilaxia foi mantida por um tempo maior do que 24h, permanecendo prescrita por cerca de 48h. Em uma revisão sistemática de estudos clínicos randomizados, não houve diferença no número de infecção do sítio cirúrgico em pacientes que receberam dose única de antibioticoprofilaxia em comparação com os que receberam doses do fármaco por período menor ou maior do que 24 horas.^{8,16} Na maioria dos casos, a repetição da dose de ATM não se faz necessária após o fechamento da ferida operatória, podendo aumentar o risco de resistência e de infecção por *C. difficile* em três vezes.^{9,18-22} Estudo realizado em um Hospital do Centro-Oeste brasileiro analisou 700 prontuários de pacientes submetidos a cirurgia limpa pelo período de 3 anos, e registrou que em 70,6% das vezes a antibioticoprofilaxia excedeu as 24 horas, sendo que apenas em 29,4% das vezes a profilaxia foi realizada por menos de 24 horas,⁸ o que seria o recomendado conforme apontam diversos estudos.

As limitações deste estudo foi que os paciente não são avaliados conforme sua gravidade, não foram realizados escores que diferenciem os riscos aos quais os pacientes estão expostos no momento da admissão e nem sua taxa de mortalidade específica.

CONCLUSÃO

Existe uma preocupação sobre a resistência bacteriana e também com as elevadas taxas de mortalidade que são encontradas quando os pacientes são tratados inadequadamente¹. Fatores como tratamento otimizado (levando em consideração fatores de risco do paciente e microbioma local), descalonamento e utilização de antibioticoprofilaxia cirúrgica pelo menor tempo possível, surgem como expoentes na melhoria dos serviços prestados. Este estudo está contribuindo para rever estratégias de gerenciamento na instituição em questão. Acredita-se que através destas medidas seja possível reduzir os custos hospitalares, tempo de internação dos pacientes e diminuição das infecções multirresistentes.

APOIO

Este estudo foi apoiado pelo CNPQ e UNISC.

REFERÊNCIAS

1. DOMENECH M, Sempere J, Miguel S De, Yuste J. Combination of Antibodies and Antibiotics as a Promising Strategy Against Multidrug-Resistant Pathogens of the Respiratory Tract. *Frontiers in Immunology*. 2018; v. 9.
2. GASHAW M, Berhane M, Bekele S, Kibru G, Teshager L, Yilma Y, et al. Emergence of high drug resistant bacterial isolates from patients with health care associated infec-

- tions at Jimma University medical center : a cross sectional study. *Antimicrob Resistance and Infection Control*. 2018;7(138):1-8.
3. Aykekbong JA, Ntemgwa M, Atabe AN. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6(1):47
 4. Silva CDR, Júnior MS. Strategies for appropriate antibiotic use in intensive care unit. *Einstein*. 2015;13(3):448-53.
 5. 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.
 6. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. Part 2: Management Strategies and New Agents. *P&T Journal*. May, 2015. 40(5): 344-352.
 7. Chiotos, Kathleen; Tamma, Panita D.; Gerber, Jeffrey S. Antibiotic stewardship in the intensive care unit: Challenges and opportunities. *Infection Control & Hospital Epidemiology* (2019), 1-6
 8. Gebrim, C;F.L; et al. Análise da profilaxia ATM para prevenção da infecção do sítio cirúrgico em um Hospital do Centro-Oeste Brasileiro. *Ciência Y Enfermeria*. 2014; 2: 103-115.
 9. Pakyz, A.L; et al. Facilitators and barriers to implementing antimicrobial stewardship strategies: Results from a qualitative study. *American Journal of Infection Control*. 2014; 42:S257-S263
 10. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *ClinicalMicrobiologyReviews*. Out, 2005. P 638-656.
 11. Luyt CE, et al. Antibiotic Stewardship in the intensive care unit. *CriticalCare*. 2014;18:480.
 12. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1: Causes and Threats. *P&T Journal*. 2015;40(4): 277-283.
 13. Vincent JL, et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Critical Care*. 2016, 20:133.
 14. Silva CDR, Júnior MS. Strategies for appropriate antibiotic use in intensive care unit. *Einstein*. 2015;13(3):448-53.
 15. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. Part 2: Management Strategies and New Agents. *P&T Journal*. 2015;40(5):344-352.
 16. Loureiro, R. J. et al. 7. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2016. 34(1): 77-84.
 17. World Health Organization. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption. 2016 - 2018 Early implementation. 2018. Disponível em: <www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf?ua=1>. Acesso em: 28 nov. 2018.
 18. Fernandes, I. Q. et al. Impacto Farmacoeconômico da Racionalização do Uso de Antimicrobianos em Unidades de Terapia Intensiva. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. 2012;v.3 (4):10-14.
 19. Rodrigues, A.T. et al. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013; 41:203- 212.
 20. Moraes, R.B. et al. De-escalation, adequacy of antibiotic therapy and culture positivity in septic patients: an observational study. *Revista Brasileira de Medicina Intensiva*. 2016;28(3):315-322.
 21. Bassetti et al. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2013, 12:22.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta, GA: CDC; 2013.