Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano X . Volume 10 . Número 01 . Jan/Mar . 2021

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

ARTIGO ORIGINAL

Impacto da intervenção de infectologistas sobre o uso de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva

Impact of infectious diseases specialists' intervention on the use of antimicrobials in intensive care units

Impacto de la intervención del infectólogo sobre el uso de antimicrobianos en unidades de cuidados intensivos

Ravena Melo Ribeiro da Silva,[1] Ana Cláudia Brito Câmara,[1] Ellen Karla Chaves Vieira Koga,[1] Iza Maria Fraga Lobo,[1] Wellington Barros da Silva.[1]

[1]Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracajú, SE, Brasil.

Recebido em: *17/03/2021*
Aceito em: *22/04/2021*
Disponível online: *22/04/2021*

Autor correspondente:
Ravena Melo Ribeiro da Silva
ravena_melo_@hotmail.com

RESUMO

Justificativa e Objetivos: Os antimicrobianos estão entre os medicamentos mais prescritos nas UTIs, sendo aproximadamente 10 vezes maior do que nas demais enfermarias. Mesmo assim, observa-se que entre 30 a 60% das prescrições de antimicrobianos nessas unidades são desnecessárias ou inadequadas. Diante do exposto, este estudo teve como objetivo avaliar o impacto de intervenções realizadas por infectologistas, nas prescrições médicas com antimicrobianos, por meio dos indicadores DOT e LOT, em duas unidades de terapia intensiva, em um hospital terciário localizado do nordeste do Brasil. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, analítico e prospectivo realizado em duas unidades de terapia intensiva para adultos. O período do estudo foi dividido em pré-intervenção (janeiro a junho de 2019) e pós-intervenção (julho a dezembro de 2019). **Resultados:** No geral, no período pré e pós-intervenção, 91,4% e 90,0%, respectivamente, dos pacientes receberam pelo menos um antimicrobiano. No geral, houve uma redução significativa na duração da terapia. As classes de antimicrobianos mais frequentemente prescritos e os maiores tempos de terapia foram observados para carbapenêmicos, seguidos por glicopeptídeos, com reduções significativas no tempo de exposição de glicopeptídeos e polimixina B, e aumentos significativos para penicilinas e tigeciclina. **Discussão:** Em geral, a intervenção de infectologistas sobre o uso de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva teve impacto limitado nos resultados avaliados. É importante monitorar o impacto dessas mudanças no longo prazo, traçando uma avaliação mais precisa da eficácia de uma intervenção, com a implementação de feedback ativo.

Palavras-Chaves: *Agentes Antimicrobianos, Gestão de Antimicrobianos, Resistência a antimicrobianos, Unidades de Terapia Intensiva.*

ABSTRACT

Background and Objectives: Antimicrobials are among the most prescribed drugs in ICUs, being approximately 10 times greater than that of other wards. Even so, it is observed that between 30 to 60% of antimicrobial prescriptions in these units are unnecessary or inadequate. Given the above, this study aimed to assess the impact of interventions performed by infectious diseases specialists, on medical prescriptions with antimicrobial therapies, through the DOT and LOT indicators, in two

intensive care units, in a tertiary care hospital localized in northeastern Brazil. **Methods:** This is an observational, analytical, and prospective study conducted in two adult intensive care units. The study period was divided into pre-intervention (January to June 2019) and post-intervention (July to December 2019). **Results:** Overall, in the pre- and post-intervention period, 91.4% and 90.0%, respectively, of patients received at least one antimicrobial agent. Overall, there was a significant reduction in the duration of therapy. The classes of antimicrobials most frequently prescribed and the longest days of therapy were observed for carbapenems, followed by glycopeptides, with significant reductions in the time of exposure of glycopeptides and polymyxin B, and significant increases for penicillins, and tigecycline. **Discussion:** In general, infectious diseases specialists' intervention on the use of antimicrobials in intensive care units had a limited impact on the results evaluated. It is important to monitor the impact of these changes in the long term, drawing a more accurate assessment of the effectiveness of an intervention, with the implementation of active feedback.

Keywords: *Anti-Infective Agents, Antimicrobial Stewardship, Drug Resistance, Intensive Care Units.*

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: Los antimicrobianos se encuentran entre los fármacos más prescritos en las UCI, siendo aproximadamente 10 veces mayor que en otras salas. Aun así, se observa que entre el 30 y el 60% de las prescripciones de antimicrobianos en estas unidades son innecesarias o inadecuadas. Por lo anterior, este estudio tuvo como objetivo evaluar el impacto de las intervenciones realizadas por infectólogos, en prescripciones médicas con antimicrobianos, utilizando los indicadores DOT y LOT, en dos unidades de cuidados intensivos, en un hospital terciario ubicado en el noreste de Brasil. **Métodos:** Se trata de un estudio observacional, analítico y prospectivo realizado en dos unidades de cuidados intensivos para adultos. El período de estudio se dividió en preintervención (enero a junio de 2019) y posintervención (julio a diciembre de 2019). **Resultados:** En general, en el período pre y posintervención, el 91,4% y el 90,0%, respectivamente, de los pacientes recibieron al menos un antimicrobiano. En general, hubo una reducción significativa en la duración de la terapia. Las clases de antimicrobianos prescritas con mayor frecuencia y los tiempos de tratamiento más prolongados se observaron para los carbapenémicos, seguidos de los glicopéptidos, con reducciones significativas en el tiempo de exposición de los glicopéptidos y polimixina B, y aumentos significativos para las penicilinas y tigeciclina. **Discusión:** En general, la intervención de los infectólogos sobre el uso de antimicrobianos en las unidades de cuidados intensivos tuvo un impacto limitado en los resultados evaluados. Es importante monitorear el impacto de estos cambios a largo plazo, trazando una evaluación más precisa de la efectividad de una intervención, con la implementación de retroalimentación activa.

Palabras clave: Antiinfecciosos, Programas de Optimización del Uso de los Antimicrobianos, Farmacorresistencia Bacteriana, Unidades de Cuidados Intensivos.

INTRODUÇÃO

As unidades de terapia intensiva (UTIs) podem ser uma área crítica para o surgimento e disseminação da resistência microbiana por se tratar de uma população complexa, com condições clínicas graves e comorbidades associadas, além da vulnerabilidade ao grande número de procedimentos invasivos, onde as taxas de infecções hospitalares variam de 5 a 30%.[1]

Nesse cenário, os antimicrobianos estão entre os medicamentos mais prescritos nas UTIs, nas quais o uso desses medicamentos é aproximadamente 10 vezes maior do que em outras enfermarias.[1-3] Mesmo assim, observa-se que entre 30 a 60% das prescrições de antimicrobianos realizadas nessas unidades são desnecessárias ou inadequadas.[4] O uso excessivo e prolongado de antimicrobianos tem levado ao aumento do número de eventos adversos relacionados aos medicamentos, aumento dos custos com saúde e, principalmente, exercendo pressão seletiva, contribuindo para a resistência microbiana, ameaçando sua eficácia terapêutica.[1,4-8]

O monitoramento do uso de antimicrobianos em hospitais tem se tornado um instrumento de grande interesse e particular atenção nos últimos anos.[5] Nas UTIs, esse monitoramento tem uma necessidade ainda maior, devido ao quadro clínico do paciente, com maiores taxas de infecções, principalmente nosocomiais, altas taxas de resistência e mortalidade.[4] Assim, a vigilância da prescrição de antimicrobianos é um primeiro e essencial passo para identificar o potencial uso excessivo ou indevido, que poderia ser alvo de intervenções para administração de antimicrobianos.[3]

A Gestão de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde e Gestão Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde por meio da "Diretriz Nacional para o Desenvolvimento de um Programa de Gestão do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde" propôs como processo medidas para a avaliação do uso de antimicrobianos os indicadores *Days of Therapy* (DOT) e *Length of Therapy* (LOT).[9] Essa diretriz descreve o DOT como o número de dias que um paciente recebe um agente antimicrobiano, independentemente da dose. Já o LOT é o número de dias que o paciente recebe antimicrobianos, independentemente da quantidade de medicamentos. A relação DOT / LOT revela a combinação de terapia antimicrobiana ou monoterapia, quando a relação for igual a um identifica-se monoterapia, quando maior que um, identifica-se que foi utilizada uma combinação terapêutica.

Não há como comprovar que iniciativas de uso racional de antimicrobianos são realizadas sem a análise dos dados, com esses indicadores ajudam a compreender, quantificar e mapear como os antimicrobianos são utilizados nas unidades hospitalares. Ainda, nas UTIs, a utilização dos indicadores DOT e LOT é mais relevante quando comparada à *Defined Daily Dose* (DDD), a métrica mais utilizada, pois evita problemas relacionados à modificação da dosagem.[4] Após levantamento bibliográfico, realizado pelos autores, nas bases de dados PUBMED, LILACS e SCIELO, observou-se uma escassez de estudos envolvendo o uso das métricas DOT e LOT na avaliação do uso de antimicrobianos no Brasil. Diante do exposto, este estudo teve como objetivo avaliar o impacto de intervenções realizadas por infectologistas, nas prescrições médicas com antimicrobianos, por meio dos indicadores DOT e LOT, em duas unidades de terapia intensiva, em um hospital terciário do Nordeste do Brasil.

MÉTODOS

Design e configuração

Trata-se de um estudo observacional, analítico e prospectivo realizado em duas unidades de terapia intensiva adulto (UTI 1 = cirúrgica e UTI 2 = clínica), com 27 leitos cada. O período do estudo foi dividido em pré-intervenção (janeiro a junho de 2019) e pós-intervenção (julho a dezembro de 2019). A fase de intervenção ocorreu na primeira semana de julho, quando os infectologistas das unidades tiveram a iniciativa de auditar as prescrições médicas que envolviam a terapia antimicrobiana.

Critérios de inclusão e exclusão

Foi incluída a população de pacientes internados nas unidades (incluindo aqueles que não receberam antimicrobianos), entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2019, com análise de antimicrobianos administrados por via intravenosa ou oral.

Os critérios de exclusão envolveram pacientes com internação inferior a 24 horas e administração de antimicrobianos por via intramuscular, tópica, oftálmica, inalatória, antiviral e antirretroviral.

Fonte de dados

A revisão das prescrições e a extração dos dados foram realizadas utilizando um banco de dados eletrônico criado especialmente para este fim. Os dados referentes ao uso de antimicrobianos foram obtidos nas prescrições individuais dos pacientes e nas fichas de solicitação de antimicrobianos, de responsabilidade da farmácia hospitalar.

Outros dados foram extraídos dos prontuários de busca ativa sob vigilância de infecções hospitalares do Núcleo de Epidemiologia, Segurança do Paciente e Infecção Hospitalar.

Medidas de resultado

Os desfechos primários foram representados pela porcentagem de pacientes em uso de antimicrobianos e tipo de antimicrobiano prescrito, por classe e agente, vias de administração e indicações diagnósticas. Os desfechos secundários incluíram análises dos períodos pré e pós-intervenção no uso de antimicrobianos, expressos como DOT e LOT por 1000 pacientes-dia; a incidência de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (Meticilina R), *Enterococos* resistentes à vancomicina (Vancomicina R*), Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos (P. Carbapenem R), *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos (A. Carbapenem R), *Enterobacterias* resistente a carbapenêmicos (E. Carbapenem R); o tempo médio de permanência nas unidades e a mortalidade geral.

A entrada e o armazenamento dos dados foram realizados no Microsoft Excel 2019 (*Microsoft Corporation, Redmond*, WA, EUA), transferidos para análise estatística por meio do software Stata versão 15.1 (*StataCorp, College Station*, Texas, EUA).

Análise estatística

As variáveis foram expressas em porcentagem, média ± desvio padrão (DP) ou mediana com intervalo interquartil (IQR: percentil 25-75). A normalidade da distribuição dos dados foi verificada e comparada usando o teste t de *Student* ou *Wilcoxon*, conforme apropriado. O nível de significância estatística foi estabelecido em 0,05.

Aprovação ética e consentimento para participar

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, com CAAE: 15583219.4.0000.5546, sob o parecer nº 3.518.197 e do Centro Institucional de Ensino e Pesquisa. A dispensa de consentimento informado foi obtida devido à natureza não intervencionista deste estudo e ao anonimato completo dos dados dos pacientes.

RESULTADOS

No período do estudo, foram acompanhados 981 pacientes, 510 na UTI 1 e 471 na UTI 2, representados por 19.550 pacientes-dia, com mediana de idade de 54 anos (IQR: 37-67) e 51 anos (IQR: 33-65), respectivamente. No geral, no período pré e pós-intervenção, 91,4% e 90,0%, respectivamente, dos pacientes receberam pelo menos um agente antimicrobiano. Pequenas reduções, mas não estatisticamente significativas, foram observadas tanto individualmente na UTI quanto na UTIs combinadas após a intervenção. A administração intravenosa esteve presente em 97,9% das prescrições pré-intervenção e 97,5% pós-intervenção, com redução, embora não significativa, nas UTIs combinadas, vinculada à redução dessa via nas prescrições da UTI 1 (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição do uso de antimicrobianos, por unidade, 2019.

VARIÁVEIS (%)	UNIDADES								
	GLOBAL			UTI 1			UTI 2		
	PRÉ	PÓS	P	PRÉ	PÓS	P	PRÉ	PÓS	P
Uso de antimicrobianos	91,4	90,0	δ0,308	91,5	89,8	δ0,297	91,4	90,3	δ0,569
Via endovenosa	97,9	97,5	δ0,695	98,7	97,5	δ0,099	97,1	97,5	δ0,646
Prescrições									
Carbapenêmicos IV	26,0	24,9	δ0,245	25,7	23,4	δ0,098	26,2	26,5	δ0,605
Glicopeptídeos IV	21,0	18,6	δ0,056	21,2	19,0	δ0,163	20,8	18,3	δ0,192
Aminoglicosídeos IV	8,7	7,4	δ0,157	8,1	7,8	δ0,628	9,2	6,9	δ0,130
Cefalosporinas de 3º geração IV	7,0	8,3	δ0,187	7,1	7,1	δ0,836	6,9	9,8	δ0,177
Cefepime IV	6,5	7,0	δ0,415	8,2	9,2	δ0,299	4,9	4,4	δ0,771
Polimixina B IV	7,3	6,0	δ0,275	6,2	5,6	δ0,596	8,3	6,5	δ0,261
Antifúngicos IV/VO	6,0	5,3	δ0,252	6,3	5,4	δ0,611	5,7	5,3	δ0,637
Clindamicina IV/VO	4,1	4,9	δ0,560	3,7	4,4	δ0,606	4,5	5,4	δ0,601
Metronidazol IV/VO	3,4	4,4	δ0,497	2,8	4,5	δ0,214	4,0	4,3	δ0,819
Penicilinas [1] IV/VO	2,2	4,5	δ0,016	2,3	4,4	δ0,080	2,2	4,5	δ0,041*
Cefalosporinas de 1º geração IV/VO	3,6	3,1	δ0,464	4,7	4,2	δ0,495	2,4	1,8	δ0,251
Fluoroquinolonas IV/VO	1,9	1,7	δ0,617	1,9	1,2	δ0,400	1,9	2,2	δ0,786
Cotrimoxazol IV/VO	1,3	1,4	δ0,803	1,2	1,5	δ0,385	1,4	1,3	δ0,820
Tigeciclina	0,2	1,8	φ0,058	0	1,4	φ0,043*	0,3	2,2	φ0,075
Azitromicina IV/VO	0,9	0,8	δ0,633	0,6	1,1	δ0,029*	1,2	0,5	φ0,279

*Legenda: UTI 1 = cirúrgica; UTI 2 = clínica. δ teste t de Student, φ Wilcoxon, * valor de p < 0,05.*

As classes antimicrobianas mais frequentemente prescritas, nas UTIs combinadas, foram relacionadas aos carbapenêmicos (PRÉ = 26,0% vs PÓS = 24,9%; p = 0,245) seguidos dos glicopeptídeos (PRÉ = 21,0% vs PÓS = 18,6%; p = 0,056). Não houve diferença estatisticamente significativa para nenhuma das classes prescritas entre os períodos pré e pós-intervenção. Na análise individual de cada UTI, após as intervenções, houve aumentos significativos na UTI 1, referentes ao número de prescrições de tigeciclina (PRÉ = 0% vs PÓS = 1,4%; p = 0,043) e azitromicina (PRÉ = 0,6% vs PÓS = 1,1%; p = 0,029). Em contrapartida, na UTI 2, observou-se notável aumento da prescrição de penicilina (PRÉ = 2,2% vs PÓS = 4,5%; p = 0,041) (Tabela 1).

Em relação à duração da terapia, embora sua redução não tenha sido significativa nas unidades isoladas, no global, esse dado foi significativo (PRÉ = 727 LOT / 1000pd vs PÓS = 680 LOT / 1000pd; p = 0,028). Cada paciente recebeu em média 1,8 ± 0,2 antimicrobianos durante sua permanência nas unidades, com uma redução significativa nas UTIs combinadas (PRÉ = 1,9 DOT / LOT vs PÓS = 1,7 DOT / LOT; p = 0,046) associada a uma redução na UTI 2 (PRÉ = 1,9 DOT / LOT vs PÓS = 1,7 DOT / LOT; p = 0,007) (Tabela 2).

Tabela 2. Taxas de uso de antimicrobianos, por unidade, 2019.

VARIÁVEIS (%)	UNIDADES								
	GLOBAL			UTI 1			UTI 2		
	PRÉ	PÓS	P	PRÉ	PÓS	P	PRÉ	PÓS	P
LOT/1000pd	727	680	ᵠ0,028*	726	684	ᵟ0,104	728	677	ᵟ0,220
Razão DOT/LOT	1.9	1.7	ᵠ0,046*	1.8	1.8	ᵟ0,235	1.9	1.7	ᵟ0,007*
DOT/1000pd									
Carbapenêmicos IV	412	376	ᵟ0,117	408	392	ᵠ0,753	416	361	ᵟ0,014*
Glicopeptídeos IV	284	234	ᵟ0,014*	280	251	ᵟ0,320	289	216	ᵟ0,011*
Aminoglicosídeos IV	124	103	ᵟ0,111	124	109	ᵟ0,226	124	97	ᵠ0,249
Polimixina B IV	121	88	ᵟ0,029*	100	85	ᵟ0,169	141	92	ᵟ0,032*
Antifúngicos IV/VO	74	67	ᵟ0,516	76	72	ᵟ0,831	72	63	ᵟ0,541
Cefalosporinas de 3º geração IV	59	73	ᵟ0,226	54	62	ᵟ0,531	65	83	ᵟ0,364
Cefepime IV	67	61	ᵟ0,647	83	84	ᵟ0,932	51	37	ᵟ0,409
Clindamicina IV/VO	39	42	ᵟ0,843	31	36	ᵟ0,590	48	47	ᵟ0,960
Penicilinas [1] IV/VO	25	45	ᵟ0,009*	25	39	ᵟ0,008*	26	51	ᵟ0,041*
Metronidazol IV/VO	39	31	ᵟ0,315	28	27	ᵟ0,895	49	35	ᵟ0,407
Cotrimoxazol IV/VO	20	18	ᵟ0,823	11	19	ᵟ0,384	29	18	ᵠ0,917
Cefalosporinas de 1º geração IV/VO	19	15	ᵟ0,409	27	22	ᵟ0,645	12	8	ᵟ0,262
Fluoroquinolonas IV/PO	18	17	ᵠ0,917	19	8	ᵠ0,400	16	26	ᵠ0,917
Tigeciclina	3	27	ᵠ0,046*	0	23	ᵠ0,043*	5	30	ᵠ0,075
Azitromicina IV/PO	8	6	ᵟ0,325	5	10	ᵟ0,347	11	3	ᵠ0,223

*Legenda: UTI 1 = cirúrgica; UTI 2 = clínica. ᵟ teste t de Student, ᵠ Wilcoxon, * valor de p < 0,05.*

Nas UTIs combinadas, as maiores taxas em relação ao tempo de uso de antimicrobianos foram observadas para os carbapenêmicos, seguidos pelos glicopeptídeos, com reduções significativas no tempo de exposição dos glicopeptídeos (PRÉ = 284 DOT / 1000pd vs PÓS = 234 DOT / 1000pd; p = 0,014) e polimixina B (PRÉ = 121 DOT / 1000pd vs PÓS = 88 DOT / 1000pd; p = 0,029), porém aumentos significativos foram observados para as penicilinas (PRÉ = 25 DOT / 1000pd vs PÓS = 45 DOT / 1000pd; p = 0,009), e tigeciclina (PRÉ = 3 DOT / 1000pd vs PÓS = 27 DOT / 1000pd; p = 0,046). Na análise individual das unidades, a UTI 1 apresentou aumento significativo no tempo de uso das penicilinas (PRÉ = 25 DOT / 1000pd vs PÓS = 39 DOT / 1000pd; p = 0,008), e tigeciclina (PRÉ = 0 DOT / 1000pd vs PÓS = 23 DOT / 1000pd; p = 0,043). Na UTI 2, houve menor tempo de uso dos carbapenêmicos (PRÉ = 416 DOT / 1000pd vs PÓS = 361 DOT / 1000pd; p = 0,014), dos glicopeptídeos (PRÉ = 289 DOT / 1000pd vs PÓS = 216 DOT / 1000pd; p = 0,043) e polimixina B (PRÉ = 141 DOT / 1000pd vs PÓS = 92 DOT / 1000pd; p = 0,032) com aumento da exposição a penicilinas (PRÉ = 26 DOT / 1000pd vs PÓS = 51 DOT / 1000pd; p = 0,043) (Tabela 2).

As indicações diagnósticas para o uso de antimicrobianos, em cada unidade refletida nas UTIs combinadas, foram predominantemente relacionadas a infecções respi-

Tabela 3. Indicações diagnósticas, por unidade, 2019.

INDICAÇÕES DIAGNÓSTICAS (%)	UNIDADES								
	GLOBAL			UTI 1			UTI 2		
	PRÉ	PÓS	P	PRÉ	PÓS	P	PRÉ	PÓS	P
Infecção respiratória	37,4	32,8	ᵟ0,140	37,0	29,7	ᵟ0,103	37,7	36,4	ᵟ0,744
Choque séptico	14,4	14,6	ᵟ0,814	17,0	13,6	ᵟ0,431	12,2	15,7	ᵟ0,494
Sepse de foco pulmonar	7,2	8,8	ᵟ0,501	8,3	11,6	ᵟ0,328	6,2	5,5	ᵟ0,754
IPCS-CVC com cultura (+)	5,3	9,5	ᵟ0,185	4,1	8,5	ᵠ0,345	6,3	10,6	ᵟ0,326
Infecção urinária	6,2	8,3	ᵟ0,312	3,3	8,9	ᵟ0,055	8,7	7,5	ᵟ0,748
Sepse clínica	6,0	7,8	ᵟ0,410	5,9	7,3	ᵟ0,581	6,2	8,4	ᵟ0,436
Profilaxia cirúrgica	6,9	5,7	ᵟ0,147	8,6	7,3	ᵟ0,226	5,4	3,7	ᵟ0,320
Infecção do sítio cirúrgico	3,8	2,5	ᵟ0,154	3,1	3,4	ᵟ0,874	4,3	1,4	ᵟ0,032*
Sepse de foco abdominal	2,6	2,7	ᵟ0,959	1,4	3,4	ᵠ0,345	3,7	1,9	ᵠ0,463
Infecção de pele e partes moles	2,9	2,3	ᵟ0,438	3,0	2,0	ᵟ0,554	2,8	2,6	ᵟ0,880
Sepse de foco urinário	2,3	2,1	ᵟ0,838	1,2	2,0	ᵟ0,215	3,3	2,3	ᵟ0,476
Sepse de pele e partes moles	2,0	1,1	ᵟ0,109	4,1	0,8	ᵠ0,080	0,2	1,4	ᵠ0,465
Infecção do SNC	1,8	0,5	ᵠ0,249	2,4	0,9	ᵠ0,225	1,3	0	ᵠ0,109
Infecção abdominal	0,6	1,4	ᵟ0,245	0,3	0.5	ᵠ0,317	0,9	2,5	ᵟ0,228

*Legenda: UTI 1 = cirúrgica; UTI 2 = clínica. ᵟ teste t de Student, ᵠ Wilcoxon, * valor de p < 0,05. IPCS-CVC com cultura (+) = Infecção primária da corrente sanguínea associada ao cateter venoso central com cultura positiva. Infecção do SNC = Infecção do sistema nervoso central.*

ratórias e choque séptico. A única diferença observada após a intervenção foi a redução nas indicações de infecção de sítio cirúrgico na UTI 2 (PRÉ = 4,3% vs PÓS = 1,4%; p = 0,032) (Tabela 3).

Em relação aos desfechos clínicos, nas UTIs combinadas, foram observadas reduções na incidência de resistência à meticilina R, vancomicina R, A. Carbapenem R e E. Carbapenem R, embora não significativas. Não houve diferença significativa no tempo de permanência e na taxa de mortalidade geral dos pacientes (p> 0,005) (Tabela 4).

Tabela 4. Desfechos clínicos, por unidade, 2019.

DESFECHOS CLÍNICOS	UNIDADES								
	GLOBAL			UTI 1			UTI 2		
	PRÉ	PÓS	P	PRÉ	PÓS	P	PRÉ	PÓS	P
Resistência (%)									
Meticilina R	66,2	51,8	δ0,433	50,0	50,0	φ1,000	54,2	33,1	δ0,406
Vancomicina R	40,0	12,5	φ0,273	16,7	16,7	φ1,000	30,6	11,1	φ0,285
P. Carbapenem R	48,9	57,5	δ0,655	54,2	54,9	δ0,970	43,1	56,7	δ0,645
A. Carbapenem R	92,7	92,5	φ1,000	83,3	96,3	φ1,000	94,3	85,0	φ0,285
E. Carbapenem R	40,5	29,4	δ0,386	46,7	9,0	φ0,045*	27,8	41,6	δ0,466
Tempo de permanência	14	14	φ1,000	14	14	δ0,576	14	14	δ0,646
Mortalidade geral (%)	24,4	25,6	δ0,551	25,4	23,6	δ0,444	23,0	27,8	δ0,162

*Legenda: UTI 1 = cirúrgica; UTI 2 = clínica. δ teste t de Student, φ Wilcoxon, * valor de p < 0,05. Meticilina R - Staphylococcus aureus resistente à meticilina. Vancomicina R - Enterococos resistentes à vancomicina. P. Carbapenem R - Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenêmicos. A. Carbapenem R - Acinetobacter baumannii resistente a carbapenêmicos. E. Carbapenem R - Enterobacterias resistente a carbapenêmicos.*

DISCUSSÃO

Os dados expostos neste estudo demonstram que, nas UTIs combinadas, no período pré-intervenção, 91,4% dos pacientes receberam pelo menos um antimicrobiano e, embora não seja significativa, houve ligeira redução no período pós-intervenção para 90,0%. De Bus L et al.,[3] ao realizarem um estudo por quatro anos em uma UTI do Hospital Universitário de Ghent, observaram que 84% dos pacientes, com internação >48h, foram expostos a pelo menos uma classe de antibióticos. Álvarez-Lerma F et al.,[10] ao avaliar esses dados em uma UTI de um hospital geral de Barcelona, relata que no ano anterior à intervenção 77,8% dos pacientes receberam um ou mais antimicrobianos, e no ano seguinte, após a intervenção, houve uma redução para 71,4%. Em um Hospital Universitário de Londres, Candeloro CL et al.,[1] ao longo de um período de estudo de 30 dias, constatou que 73% dos pacientes, com internação >24h, foram expostos a algum antimicrobiano. Em contraste, percentuais mais baixos foram relatados em UTIs de hospitais nos Estados Unidos e na Europa que tinham 57% dos pacientes em uso de antimicrobianos.[4]

Um dos principais fatores que levam ao uso extensivo de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva está associado à gravidade dos pacientes, condição que, na maioria das vezes, requer o início precoce dos antibióticos, devido à maior probabilidade de contrair infecções, representando cerca de 20% do total de infecções hospitalares. Esses pacientes infectados têm um risco ainda maior de mortalidade.[2,4,5] As diferenças percentuais encontradas na literatura podem estar relacionadas ao tipo de atendimento realizado nas unidades de terapia intensiva de cada hospital. No presente estudo, o alto percentual de uso de antimicrobianos retrata a internação predominante de pacientes de alta complexidade e politraumatizados.

A via parenteral foi, em geral, a principal escolha para a administração de antimicrobianos, corroborando com os dados encontrados na literatura.[1,6] Candeloro CL et al.,[1] relata que entre 90% das prescrições direcionadas para a via parenteral, apenas 5,8% foram transferidas para a via enteral. Após a intervenção, foram observadas reduções na indicação dessas vias, embora não significativas, nas UTIs combinadas vinculadas às reduções na UTI 1. A predileção pela via parenteral pode estar relacionada, entre outros, ao necessário imediatismo dos resultados além disso, as opções para a via oral são limitadas. A mudança de parenteral para enteral em UTIs é um assunto muito controverso. A mudança de rota pode trazer alguns resultados importantes, como alta precoce, menor risco de bacteremia, menor utilização de acesso venoso e incidência de tromboflebite e menor custo de tratamento.[11]

As classes de antimicrobianos mais prescritas e com maior tempo de exposição foram relacionadas aos carbapenêmicos, seguidos dos glicopeptídeos, refletindo as principais indicações diagnósticas observadas neste estudo, que se referem às infecções respiratórias e choque séptico. Além dos antimicrobianos descritos, estudos ainda mostram valores expressivos de prescrições de cefalosporinas em unidades de terapia intensiva.[1-3,6,7,11] Esses achados corroboram com diversos estudos que apontam as infecções respiratórias, seguidas das urinárias, o que justifica a ênfase nas cefalosporinas, como os principais preditores do uso de antimicrobianos em UTIs.[2-4,11]

Os dados revelam que a terapia antimicrobiana mais recorrente envolve agentes de amplo espectro e que muitas vezes é realizada empiricamente, durante a incerteza do diagnóstico, nem sempre representando a terapia adequada.[2,4] Por isso, é importante o envio de culturas antes de iniciar os antimicrobianos, permitindo verificar a resposta ao tratamento com mais rapidez. A terapia empírica deve ser guiada por antibiogramas precisos e recentes, além de ter abordagens padronizadas que considerem o padrão de suscetibilidade das bactérias comumente isoladas nas unidades.[4]

A duração média da terapia antimicrobiana foi de 703 LOT / 1000pd, com redução significativa nas UTIs combinadas. No Brasil, Marcelino FAB,[2] encontrou uma taxa ligeiramente acima do achado (mediana = 844 LOT / 1000pd). Essas altas taxas refletem a complexidade das infecções adquiridas por pacientes em unidades de terapia intensiva. Além disso, a faixa etária da população observada, neste estudo, requer um tempo maior de recuperação, possibilitando a aquisição de infecções secundárias. Cada paciente recebeu em média 1,8 ± 0,2 antimicrobiano durante a permanência nas unidades, indicando que a combinação de terapia antimicrobiana é comum em UTIs hospitalares. Houve redução significativa desse dado quando observada nas UTIs combinadas, atrelada à redução do número de antimicrobianos prescritos na UTI2.

Nas UTIs combinadas, foram observados aumentos

significativos no tempo de exposição à penicilina e tigeciclina, com reduções marcantes no tempo de uso de glicopeptídeos e polimixina B. Ao comparar os períodos pré e pós-intervenção, individualmente nas unidades, foi constataram que, na UTI 1, houve aumento significativo do tempo de exposição às penicilinas e tigeciclina. Já na UTI 2, foi encontrado notável aumento do tempo de exposição à penicilina, com redução do tempo de uso de carbapenêmicos, glicopeptídeos e polimixina B. Os resultados deste estudo são consistentes com os achados de Hwang H,[8] ao avaliar o impacto de intervenções lideradas por especialistas em doenças infecciosas no uso de antibióticos em um grande hospital coreano.

O uso de antimicrobianos contra microrganismos multirresistentes foi significativamente afetado pela intervenção dos infectologistas. A vancomicina continua a ser usada como tratamento de primeira linha para infecções graves causadas por estafilococos multirresistentes. No entanto, uma redução na suscetibilidade do staphylococcus aureus multirresistente à meticilina, bem como de enterococos resistentes à vancomicina, foi relatada recentemente em muitos países. Por outro lado, a tigeciclina fornece um tratamento alternativo para infecções por esses e outros isolados de microrganismos de resistência a múltiplas drogas.[12,13] Ao aumentar o uso de penicilina, representada principalmente por piperacilina-tazobactam, trata-se de uma estratégia eficaz como alternativa ao uso de carbapenêmicos no tratamento de infecções de gravidade baixa a moderada, oriundas de fontes urinárias ou biliares, causadas por Enterobacteriaceae produtoras de beta-lactamase de espectro estendido.[14]

A mediana do tempo de internação, geral, nas unidades, foi de 14 dias. A literatura descreve, para unidades de terapia intensiva, uma permanência variando de 6 a 18 dias.[2,7,10,11] Essas variações observadas podem ser explicadas pelas características dos pacientes atendidos em cada instituição. Embora a intervenção no presente estudo tenha diminuído ligeiramente o uso de antimicrobianos, não houve mudanças no tempo de internação e sobrevida dos pacientes.

Os pontos fortes deste estudo incluem: o desenho prospectivo com comparação antes e depois das intervenções realizadas por uma equipe de infectologistas na racionalização do uso de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva, a investigação direta das prescrições possibilitando uma maior precisão da análise quanto à uso de antimicrobianos e utilização dos indicadores DOT e LOT de acordo com as novas recomendações para monitoramento do uso de antimicrobianos. No entanto, algumas limitações foram observadas: Primeiro, o estudo foi realizado em um único centro. Em segundo lugar, as comorbidades não foram avaliadas. Terceiro, a adequação das prescrições não foi abordada.

Em geral, a intervenção de especialistas em doenças infecciosas sobre o uso de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva teve impacto limitado nos resultados avaliados. Isso pode ser devido ao curto período analisado. Embora a diferença no percentual de pacientes em uso de antimicrobianos, após a intervenção, não tenha sido significativa, foi observada uma pequena queda nos dados, interferindo significativamente no tempo de exposição a determinados agentes de amplo espectro, o que pode ter influenciado, embora não seja significativo, na queda na incidência de resistência microbiana a alguns antibióticos. Portanto, é importante monitorar o impacto dessas mudanças no longo prazo, traçando uma avaliação mais precisa da eficácia de uma intervenção, com a implementação de feedback ativo.

O hospital não possui um programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos, nem estrutura básica ou recursos adequados para o seu desenvolvimento, mas essas iniciativas, embora imaturas, podem interferir gradativamente de forma significativa no cuidado dos pacientes.

AGRADECIMENTOS

A todos os membros do Núcleo de Epidemiologia, Segurança do Paciente e Infecção Hospitalar do hospital em estudo.

REFERÊNCIAS

1. *Candeloro CL, Kelly LM, Bohdanowicz E, et al. Antimicrobial use in a critical care unit: A prospective observational study. Int J Pharm Pract. 2012; 20 (3): 164-71. doi: 10.1111/j.2042-7174.2011.00176.x*
2. *Marcelino FAB. Uso de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva pediátrica e adulta de um hospital público terciário [dissertação]. Aracaju (SE): Universidade Federal de Sergipe, 2013..*
3. *De Bus L, Gadeyne B, Steen J, et al. A complete and multifaceted overview of antibiotic use and infection diagnosis in the intensive care unit: results from a prospective four-year registration. Crit Care. 2018; 22 (1): 241. doi: 10.1186/s13054-018-2178-7*
4. *Nathwani D, editor. Antimicrobial stewardship: from principles to practice. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. http://www.bsac.org.uk/antimicrobialstewardshipebook/BSAC-AntimicrobialStewardship--FromPrinciplestoPractice-eBook.pdf. Published 2018.*
5. *Feitosa TS, Assis RAS, Coêlho ML. Utility of indicators for the monitoring of restricted use antimicrobial consumption in a unit of intensive therapy. JCS HU-UFPI. 2018; 1 (2): 42-50. doi: 10.26694/2595-0290.20181242-506963*
6. *Balkhy HH, El-Saed A, El-Metwally A, et al. Antimicrobial consumption in five adult intensive care units: a 33-month surveillance study. Antimicrob Resist Infect Control. 2018; 7: 156. doi: 10.1186/s13756-018-0451-9*
7. *Rupali P, Palanikumar P, Shanthamurthy D, et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention in india: evaluation of post-prescription review and feedback as a method of promoting optimal antimicrobial use in the intensive care units of a tertiary-care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2019; 40 (5): 512-519. doi: 10.1017/ice.2019.29*
8. *Hwang H, Kim B. Impact of an infectious diseases specialist-led antimicrobial stewardship programmes on antibiotic use and antimicrobial resistance in a large Korean hospital. Scientific Reports. 2018; 8: 14757. doi:1 0.1038/s41598-018-33201-8*
9. *Public Health Ontario. Ontario. Antimicrobial Stewardship Programs. Metrics Examples. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario. https://www.publichealthontario.ca/en/eRepository/ASP_Metrics_Examples.pdf. Published 2017.*
10. *Álvarez-Lerma F, Grau S, Echeverría-Esnal D, et al. A before-and-after study of the effectiveness of an antimicrobial stewardship program in critical care. Antimicrob Agents and Chemother. 2018; 62 (4): e01825-17. doi: 10.1128/AAC.01825-17*
11. *Gasparetto J, Tuon FF, Oliveira DS, et al. Intravenous--to-oral antibiotic switch therapy: A cross-sectional study in critical care units. BMC Infect Dis. 2019; 19: 650. doi: 10.1186/s12879-019-4280-0*
12. *Kresken M, Körber-Irrgang B, Petrik C, Seifert H, Rodloff*

A, Becker K. Temporal trends of the in vitro activity of tigecycline and comparator antibiotics against clinical aerobic bacterial isolates collected in Germany, 2006-2014: results of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). GMS Infect Dis. 2016; 4: Doc07. doi: 10.3205/id000025

13. *Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, et al. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2020; 9 (1): 56. doi: 10.1186/s13756-020-00714-9*
14. *Karaiskos I, Giamarellou H. Carbapenem-Sparing Strategies for ESBL Producers: When and How. Antibiotics (Basel). 2020; 9 (2): 61. doi: 10.3390/antibiotics9020061*