

Antibióterapia - uma análise retrospectiva de 3 anos

Antibiotherapy - a retrospective analysis of 3 years

André Real, Inês Coelho, Nuno Lopes, Ana Araújo, Tiago Pereira, Lucilia Pessoa, Nuno Catorze

Centro Hospitalar Médio Tejo

Resumen

O ressurgimento de microorganismos multirresistentes resultantes do desadequado uso de antibióticos obrigam a um maior exercício na aplicabilidade de antibióticos face aos múltiplos padrões de resistências.

O objetivo do trabalho foi analisar o consumo de antibióticos num hospital distrital, ao longo de 3 anos, e relacioná-lo com a microbiologia local e respectiva variabilidade durante os 3 anos.

No período analisado, no Centro Hospitalar Médio Tejo (CHMT), assistiu-se a uma diminuição da utilização da Amoxicilina / Clavulanto contrapondo com o aumento da Piperacilina / Tazobactam, em sentido oposto à utilização de antibióticos na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI). Contudo, tanto na UCI como no CHMT, observou-se um aumento dos microorganismos epidemiologicamente importantes face à evidente mudança de hábitos prescritivos.

PALABRAS CLAVE: Antibióticos. Microbiología. Microorganismos multirresistentes

KEYWORDS: Antibiotics. Microbiology. Multidrug-resistant microorganisms

Introdução

Antibiótico, do grego - anti e biotikos, significa “contra um ser vivo”, é qualquer substância capaz de combater uma infecção causada por microorganismos. O primeiro antibiótico descoberto pelo homem foi a penicilina, por Alexander Fleming, em 1928, contudo, a maioria dos agentes de largo espectro apenas ficou disponível entre os anos 70 e 90, sendo que nas últimas 3 décadas o aparecimento de novos antibióticos no mercado tem sido diminuta.

A era antibiótica, que se iniciou no século XX, permitiu diminuir a morbidade e mortalidade de doentes infectados tendo para isso contribuído o aparecimento e desenvolvimento de protocolos terapêuticos e profiláticos com o fim de maior homogeneidade e racionalidade no seu uso.

A utilização menos adequada dos antibióticos tem-se associado ao incremento de custos, secundários ao aparecimento de resistências individuais, intra-unidades, intra-hospitalares e na comunidade e ao ressurgimento de bactérias resistentes aos antibióticos em uso. O tratamento de colonizações, a terapêutica empírica sub-ótima, associações e a duração da sua administração levam, em muitos casos, à falência do tratamento, com consequências no prognóstico do doente, aliado ao aumento do custo do internamento e tratamentos subsequentes.

Aliás, o ressurgimento de microorganismos multirresistentes, resultantes do mau uso de antibióticos, obrigam-nos a um maior exercício na aplicabilidade dos mesmos, face aos múltiplos padrões de resistências, conduzindo-nos à necessidade de protocolos terapêuticos institucionais, que tentam incrementar a eficácia do tratamento reduzindo o risco de resistências (atuais e futuras).

A maioria dos doentes admitidos em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) esteve sob pressão antibiótica prévia, o que limita a escolha do tratamento subsequente, nomeadamente

num doente crítico onde impera a necessária racionalização do tratamento, com escolhas limitadas pelas exposições prévias, e que na maioria das vezes se relacionam com hábitos prescritos institucionais e de longa data.

O objetivo deste trabalho é explanar o uso global de antibióticos numa Instituição hospitalar, em particular numa UCI num período retrospectivo de 3 anos, onde se analisam os consumos, relacionando-os com a microbiologia local e a sua respectiva variabilidade no período em questão, comparando a evolução prescritiva da instituição com a da UCI, analisando a alteração da população microbiológica através dos relatórios da Comissão Controlo de Infecção.

Material e métodos

Estudo retrospectivo entre 2012 e 2014, onde foram revisitos todos os processos clínicos dos doentes que tiveram tomas de antibiótico (com objectivo de tratamento), em regime de internamento, no Centro Hospitalar Médio Tejo (C.H.M.T.) nas 3 unidades hospitalares que o constituem (Abrantes, Tomar e Torres Novas), independentemente da causa de internamento e das suas comorbilidades.

Foram excluídos os serviços de Pediatria, Neonatologia e Ginecologia / Obstetrícia.

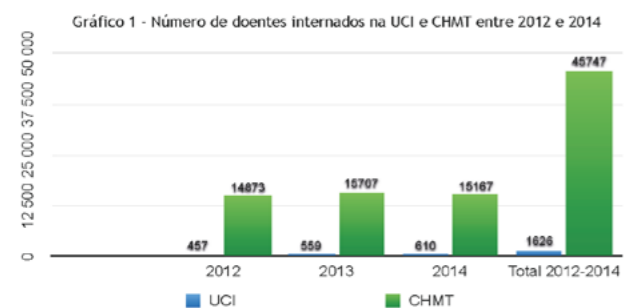
Dada a escassez de utilização foram excluídos os seguintes antibióticos: Benzilpenicilina, Cefradrina, Ceftrizoxima, Cloranfenicol, Eritromicina, Etambutol, Estreptomicina, Isoniazida, Mupirocina, Ofloxacina, Pirazinamida, Rifampicina, Sulfadiazina e Tobramicina.

Caracterização da amostra

O efectivo da amostra foi constituído por 45747 doentes, resultantes de 45747 internamentos entre 2012 e 2014. Do total da amostra, 21156 doentes são do género masculino e 24591 do género feminino. O grupo etário mais prevalente foi o igual ou superior a 75 anos para ambos os sexos.

Tabela 1. Distribuição dos doentes por grupo etário

	2012 n / %	2013 n / %	2014 n / %	Total 2012 - 2014
18 - 24	437 / 0,95%	439 / 0,95%	446 / 0,96%	1322 / 2,88%
25 - 44	2186 / 5,77%	2075 / 4,53%	1987 / 4,34 %	6248 / 13,65%
45 - 64	3082 / 6,73%	3322 / 7,26%	3308 / 7,23%	9712 / 21,22%
65 - 74	2561 / 5,59%	2739 / 5,98%	2358 / 5,51%	7658 / 16,73%
>=75	6607 / 14,44	7132 / 15,59%	7068 / 15,46%	20807 / 45,48%
TOTAL grupos etários	14873 / 32,51%	15707 / 34,33% 1	15167 / 33,16%	45747 / 100,00%



Na UCI registaram-se 457 doentes internados em 2012, 559 em 2013 e 610 em 2014, totalizando 1626 doentes internados nos 3 anos a que o estudo se refere.

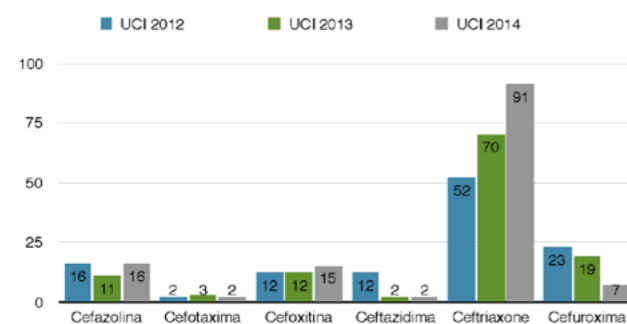
No CHMT o número total de doentes internados foi de 14873 em 2012, 15707 em 2013 e 15167 em 2014. Em relação à demora média do CHMT, esta foi de 7,3 dias em 2012, 6,8 dias em 2013 e 6,6 dias em 2014.

Análise dos resultados

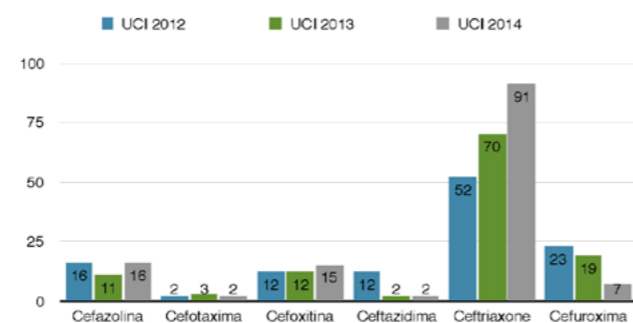
Classes de antibióticos

a) Beta-lactâmicos - Cefalosporinas 1^a, 2^a e 3/4^a gerações

Na UCI, a Cefazolina permaneceu igual entre 2012 e 2014, no entanto, no CHMT assistiu-se a um decréscimo. A utilização da Cefuroxima diminuiu tanto na UCI como no CHMT. Em relação às Cefalosporinas de 3/4^a geração, salienta-se: a Cefotaxima permaneceu igual na UCI e diminuiu no CHMT; a Cefoxitina aumentou tanto na UCI como no CHMT; a Ceftazidima diminuiu na UCI e no CHMT; o Ceftriaxone foi a única



Cefalosporina que aumentou tanto na UCI como no CHMT. Na UCI o antibiótico mais utilizado foi o Ceftriaxone, enquanto que no CHMT foi a Cefuroxima.



b) Beta-lactâmicos - Penicilina e Penicilina anti-pseudomónicas

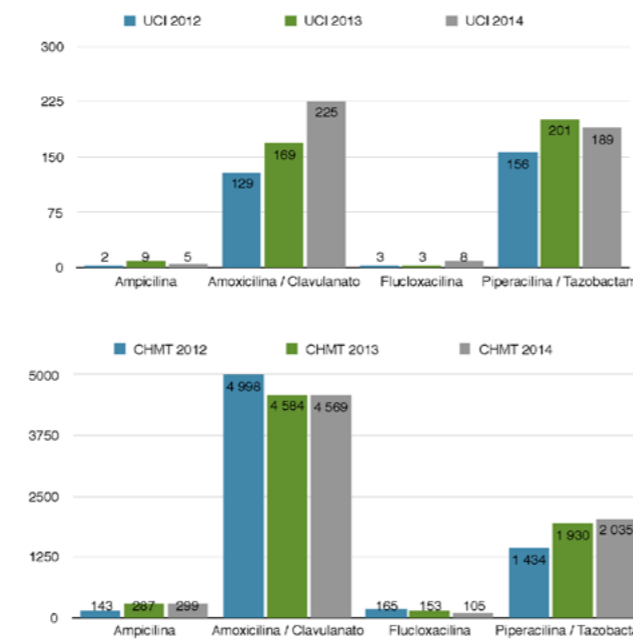
A Ampicilina foi muito pouco utilizada na UCI, no entanto no CHMT verificou-se um aumento da sua utilização.

Apesar de ter aumentado a utilização de Amoxicilina / Clavulanato na UCI, o mesmo não se verificou no CHMT.

Em relação à Penicilina antipseudomónica (Piperacilina / Tazobactam), a sua utilização aumentou na UCI até 2013 e diminuiu em 2014. No CHMT a sua utilização aumentou entre 2012 e 2014.

A Flucloxacilina praticamente não foi utilizada na UCI e, no CHMT diminuiu a sua utilização.

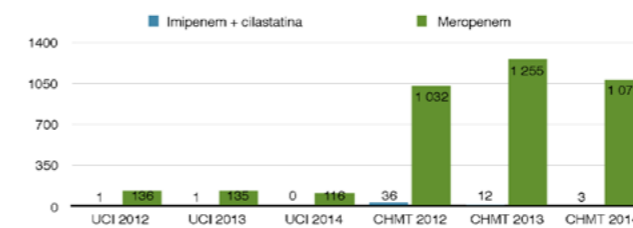
A Amoxicilina / Clavulanato foi o antibiótico mais utilizado no CHMT, no entanto na UCI foi a Piperacilina / Tazobactam até 2013 e em 2014 a Amoxicilina / Clavulanato.



c) Beta-lactâmicos - Carbapenem

O Imipenem + Cilastatina praticamente não foi utilizado na UCI e assistiu-se à diminuição no CHMT. Em relação ao Meropenem a sua utilização diminuiu na UCI mas aumentou no CHMT até 2013 e diminuiu em 2014 (n = 1032, n = 1255, n = 1079, respectivamente).

Tanto na UCI como no CHMT o Meropenem foi o mais utilizado.



d) Aminoglicosídeos

A Amicacina praticamente não foi utilizada na UCI durante os 3 anos a que se refere o trabalho, e assistiu-se a um decréscimo no mesmo período no CHMT. Em relação à Gentamicina também foi pouco utilizada na UCI e diminuiu a sua utilização no CHMT.

Tanto na UCI como no CHMT a Gentamicina foi o fármaco mais utilizado.

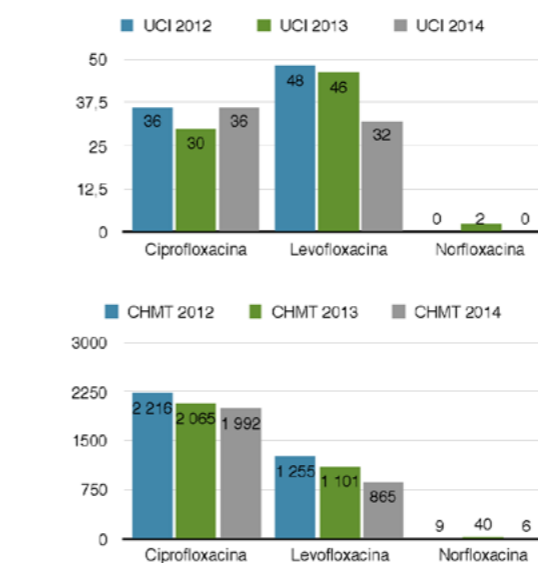
Tabela 2. Distribuição dos Aminoglicosídeos pelo CHMT e UCI entre 2012 e 2014

	2012 n	2013 n	2014 n
Amicacina CHMT	61	47	26
Amicacina UCI	2	5	2
Gentamicina CHMT	638	489	404
Gentamicina UCI	17	11	15

e) Fluoroquinolonas

De uma maneira geral assistiu-se a um decréscimo na utilização das Fluoroquinolonas tanto na UCI como no CHMT.

Na UCI a Levofloxacina e no CHMT a Ciprofloxacina foram os fármacos mais utilizados.



f) Glicopeptídeos

Em relação a este grupo, verifica-se que a Teicoplanina praticamente não foi utilizada no CHMT, na UCI em apenas 1 caso. A Vancomicina regista uma diminuição gradual tanto na UCI como no CHMT.

Tanto na UCI como no CHMT a Vancomicina foi a mais utilizada neste grupo de antibióticos.

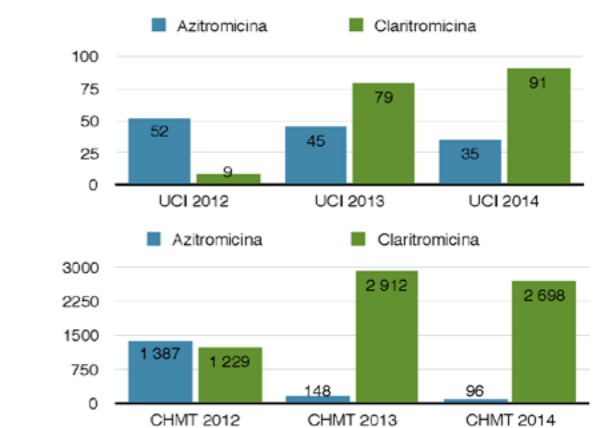
Tabela 3. Distribuição dos Glicopeptídeos pelo CHMT e UCI entre 2012 e 2014

	2012 n	2013 n	2014 n
Doxiciclina CHMT	12	6	6
Doxiciclina UCI	0	1	0
Vancomicina CHMT	718	648	618
Vancomicina UCI	89	77	70

g) Macrólidos

Tanto na UCI como no CHMT o consumo da Azitromicina diminuiu e o de Claritromicina aumentou nos 3 anos.

A Claritromicina foi o antibiótico mais utilizado tanto na UCI como no CHMT.



h) Tetraciclina

Houve um aumento da utilização da Doxiciclina na UCI e CHMT.

Tabela 4. Distribuição das Tetraciclina pelo CHMT e UCI entre 2012 e 2014

	2012 n	2013 n	2014 n
Doxiciclina CHMT	169	125	172
Doxiciclina UCI	5	9	11

i) Miscelânea

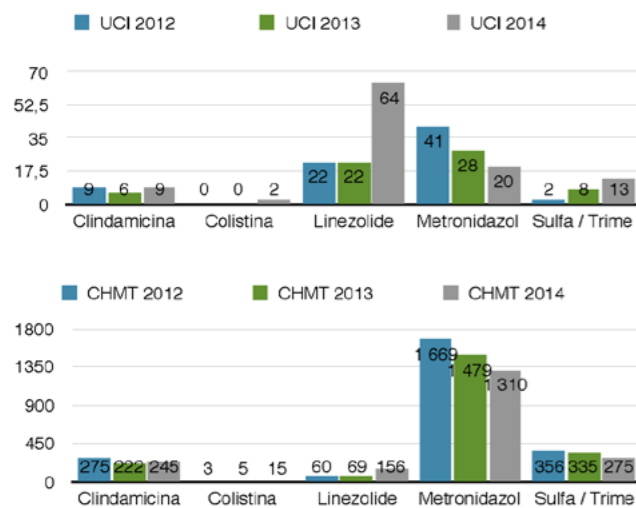
A Clindamicina, ainda que pouco utilizada na UCI manteve-se "estável" ao longo dos 3 anos. No CHMT houve um ligeiro decréscimo na sua utilização.

A Colistina foi apenas utilizada 2 vezes em 2014 na UCI e, no CHMT assistiu-se a um aumento da sua utilização.

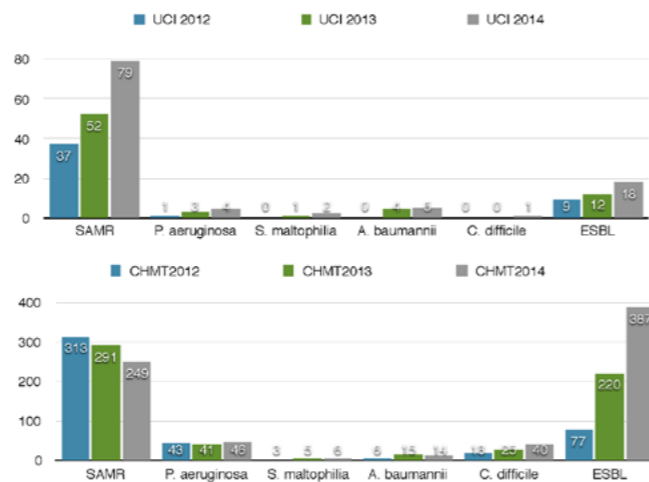
Tanto na UCI como no CHMT o Linezolid é um dos fármacos que maior aumento apresentou em relação à sua utilização nos últimos 3 anos.

O Metronidazol, fármaco muito utilizado tanto na UCI como no CHMT vê a sua utilização reduzir-se em 3 anos.

O Sulfametoxazol / Trimetoprim apresentou um ligeiro aumento na UCI e diminuição no CHMT.



b) Microorganismos epidemiologicamente importantes

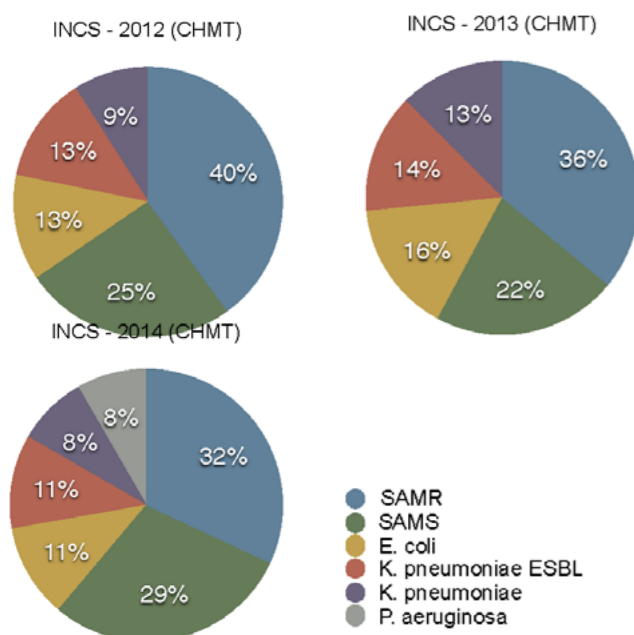
Resumo vigilância epidemiológica^{2,3,4}

a) Infecções nosocomiais da corrente sanguínea (INCS)

Em 2012 foram identificados 69 episódios de INCS no CHMT, dos quais 17 na UCI. O isolamento mais frequente foi o SAMR (n = 22), S. epidermidis (n = 14), E. coli (n = 7), SAMS (n = 7) e P. aeruginosa (n = 5).

Em 2013 identificaram-se 82 casos de INCS, 5 na UCI. O isolamento mais frequente foi o SAMR (n = 23), seguindo-se o SAMS (n = 14), E. coli (n = 10), P. aeruginosa (n = 9), K. pneumoniae (n = 8).

Em 2014 identificaram-se 101 casos de INCS, 8 na UCI. O isolamento mais frequente foi o SAMR (n = 23), seguindo-se o SAMS (n = 21), E. coli (n = 8), K. pneumoniae ESBL (n = 8), K. pneumoniae (n = 6), P. aeruginosa (n = 6).



Discussão

O registo prescrito de antibióticos no período analisado, mostrou que na UCI houve diminuição da prescrição de Piperacilina / Tazobactam contrapondo com o aumento de Amoxicilina / Clavulanato, Ceftriaxone e Macrólidos, mantendo-se os Carbapenem como distribuição equitativa, embora pareça haver uma diminuição da sua prescrição. A Vancomicina manteve o mesmo padrão prescrito temporal.

No período homólogo, no CHMT, há uma diminuição da utilização da Amoxicilina / Clavulanato contrapondo com o aumento da Piperacilina / Tazobactam, em sentido oposto à utilização de antibióticos na UCIP.

Na vigilância epidemiológica, nestes 3 anos, objetiva-se o aumento dos microorganismos epidemiologicamente importantes na UCI, nomeadamente SAMR, microorganismos ESBL positivos, A. baumannii, P. aeruginosa, S. maltophilia e C. difficile, destacando-se o aumento exponencial dos produtores de beta-lactamases (n = 77 em 2012, n = 220 em 2013 e n = 387 em 2014). A única exceção é a diminuição do isolamento de SAMR em todo o hospital com exceção da UCI, fruto da pesquisa deste agente em todas as admissões, podendo tratar-se de uma situação sub-diagnosticada.

Conclusão

A Comissão de Controle de Infecção (CCI) elabora anualmente relatórios de prevalência / incidência dos microorganismos epidemiologicamente importantes, onde é explicado o uso de antibióticos e respectivo perfil microbiológico institucional.

No CHMT a alteração prescritiva no período analisado de 3 anos parece ter sido acompanhada da emergência de microorganismos epidemiologicamente importantes, espelhando-se nos isolamentos microbiológicos dos doentes mais críticos, nomeadamente os internados na UCI, onde se manteve um padrão prescrito mais restrito, em termos temporais.

O uso de antibióticos de forma não protocolada e não racional poderá ser a causa do aumento de microorganismos

epidemiologicamente importantes, secundário ao aumento das resistências microbiológicas, condicionadas pelo seu uso indiscriminado de antibioterapia.

Nesta instituição, no período analisado, verificou-se o aumento do uso de Beta-lactâmicos que associada ao elevado uso de Carbapenemos levou ao aumento de microorganismos ESBL positivos, independentemente das campanhas de prevenção instituídas pela CCI.

Na UCI observou-se o mesmo padrão de resistências presentes na instituição, embora a alteração prescritiva, com diminuição da utilização de Beta-lactâmicos não tenha tido impacto directo nestes isolamentos, visto que é neste serviço que são internados os doentes mais graves, com maiores comorbilidades e, no limite, sujeitos a maior pressão anti-biótica previa.

No período analisado, o paralelismo entre o aumento do uso de certas classes de antibióticos (Beta-lactâmicos e Carbapenemos) e microorganismos multiresistentes parece indiciar uma relação de causalidade, necessitando de outros estudos para analisar e afirmar esta ligação.

Perante os dados apresentados é importante conhecer-se a flora prevalente dentro do próprio hospital, perfil de resistências e, traçar planos conjuntos entre a CCI, microbiologia e todos os profissionais de saúde, desenvolvendo normas internas do uso racional de antibióticos, podendo assim, diminuir a pressão exercida pelos antibióticos sobre os microorganismos da população hospitalar. Segundo a literatura atual, esta situação poderá ser contornada aplicando estratégias com múltiplas intervenções tais como, rotação de antibióticos a cada 6 meses, duração curta do tratamento, estreitamento do espectro e descalção terapêutica baseada nos exames microbiológicos.

A prescrição antibiótica deve ^{5,6,7,8} :
Promover o tratamento inicial adequado para infecções graves
Conhecer os microorganismos predominantes como causa de infecção provável
Conhecer o mapa microbiológico do hospital / local de trabalho (Medicina, UCIP, etc.)
Usar protocolos de antibióticos atualizados e específicos para cada local de trabalho
Controlo de foco de infecção
Conhecer a farmacocinética e farmacodinâmica dos antibióticos
Minimizar as pressões antibióticas
Evitar cursos prolongados de terapêutica antibiótica empírica
Promover a descalção terapêutica
Utilizar antibióticos com o espectro mais estreito possível
Nunca atrasar o início da antibioterapia

Bibliografia

- Pereira AL and Pita JR. Alexander Fleming (1881 - 1955) - da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945). Revista da Faculdade de Letras - História 2005; III (6): 129-151.
- Comissão de controlo de infecção (CCI) do CHMT. Relatório de vigilância epidemiológica 2012. Setembro 2013. <http://www.chmt.min-saude.pt>.
- Comissão de controlo de infecção (CCI) do CHMT. Relatório de vigilância epidemiológica 2013. Novembro 2014. <http://www.chmt.min-saude.pt>.
- Comissão de controlo de infecção (CCI) do CHMT. Relatório de vigilância epidemiológica 2014. Outubro 2015. <http://www.chmt.min-saude.pt>.
- Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, et al. Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals. A challenge to hospital leadership. JAMA 1996 Jan 17; 275(3): 234-40.
- Fran Lowry. Early Antibiotics Reduce Mortality in Septic Patients. Society of Critical Care Medicine (SCCM) 40th Critical Care Congress. Medscape Medical News.
- Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakhri MG, Johnson LB. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of Staphylococcus aureus bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25: 181-5.
- Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gasselin J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. Intensive Care Med. 2003 Jan; 29(1): 49-54.