

# Antibioterapia - 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 objetivo 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.

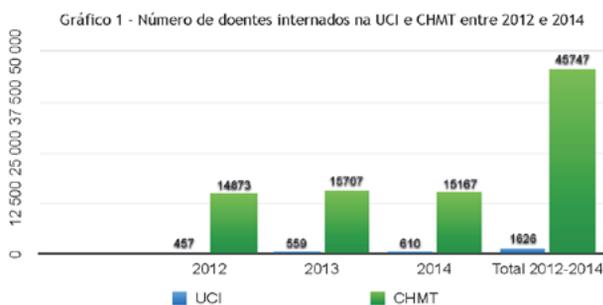
Dada a escassez de utilização foram excluídos os seguintes antibióticos: Benzilpenicilina, Cefradrina, Ceftizoxima, Cloranfenicol, Eritromicina, Etambutol, Estreptomina, Isoniazida, Mupirocina, Ofloxacina, Pirazinamida, Rifampicina, Sulfadiazina e Tobramicina.

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 / 5,515	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.

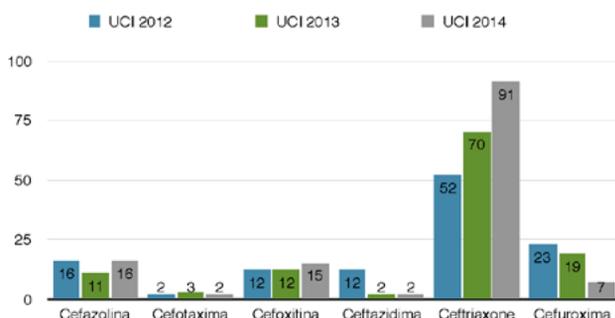
No CHMT o número total de doentes internados foi de 14873 em 2012, 15707 em 2013 e 15167 em 2014. Em relação à demora média do CHMT, esta foi de 7,3 dias em 2012, 6,8 dias em 2013 e 6,6 dias em 2014.

## Análise dos resultados

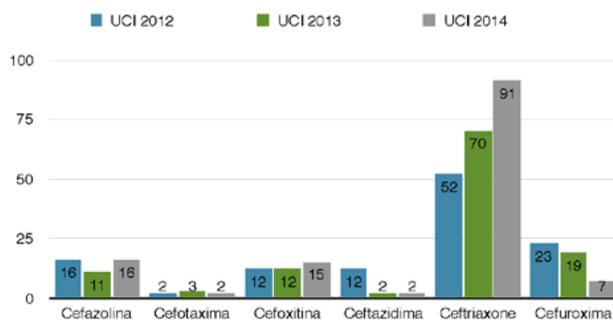
### Classes de antibióticos

#### a) Beta-lactâmicos - Cefalosporinas 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3/4<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> 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

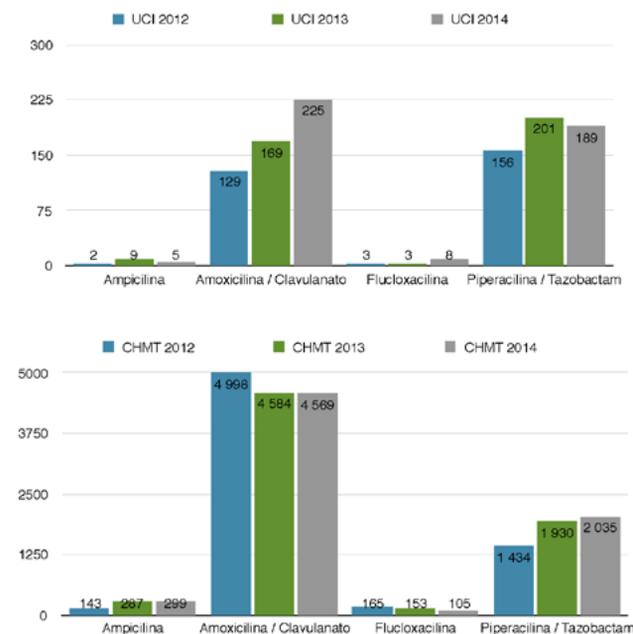
A Ampicilina foi muito pouco utilizada na UCI, no entanto no CHMT verificou-se um aumento da sua utilização.

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.

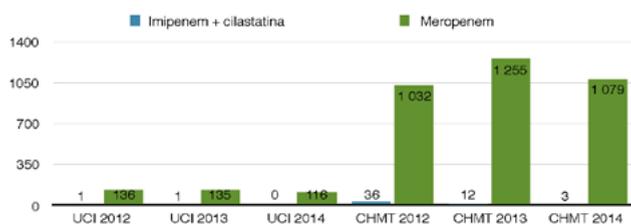
A Amoxicilina / Clavulanato foi o antibiótico mais utilizado no CHMT, no entanto na UCI foi a Piperacilina / Tazobactam até 2013 e em 2014 a Amoxicilina / Clavulanato.



#### 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 á Gentamicina também foi pouco utilizada na UCI e diminuiu a sua utilização no CHMT.

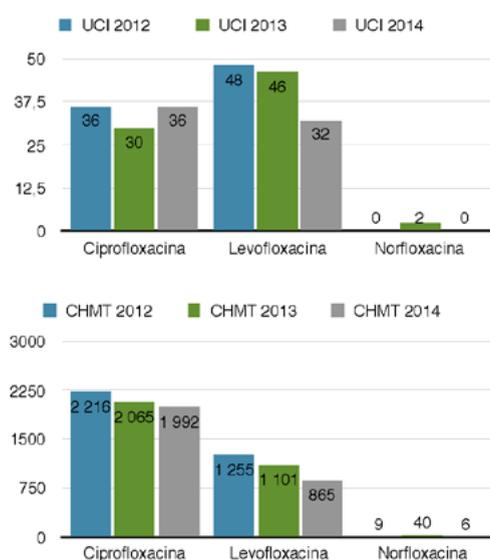
Tanto na UCI como no CHMT a Gentamicina foi o fármaco mais utilizado.

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.

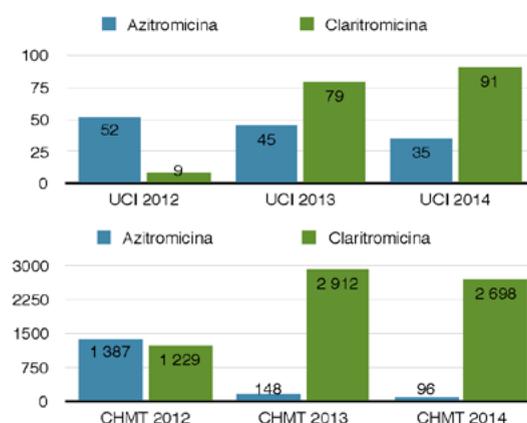
Tabela 3. Distribuição dos Glicopeptídeos pelo CHMT e UCI entre 2012 e 2014

	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

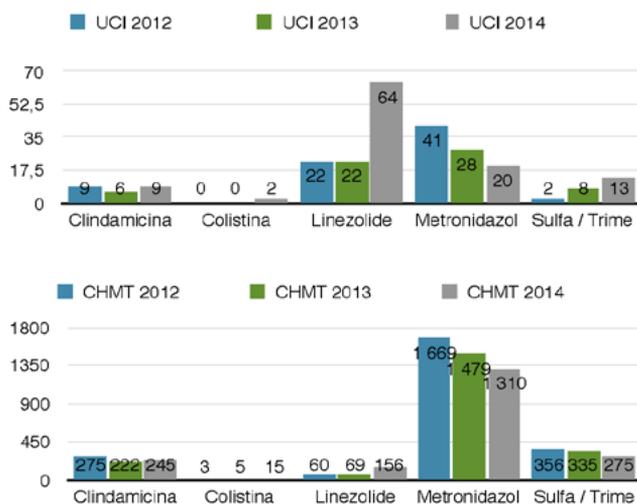
A Clindamicina, ainda que pouco utilizada na UCI manteve-se “estável” ao longo dos 3 anos. No CHMT houve um ligeiro decréscimo na sua utilização.

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

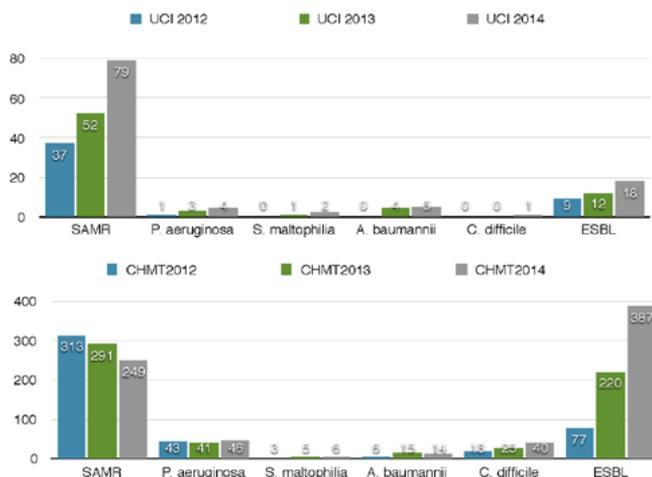
Tanto na UCI como no CHMT o Linezolid é um dos fármacos que maior aumento apresentou em relação á sua utilização nos últimos 3 anos.

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



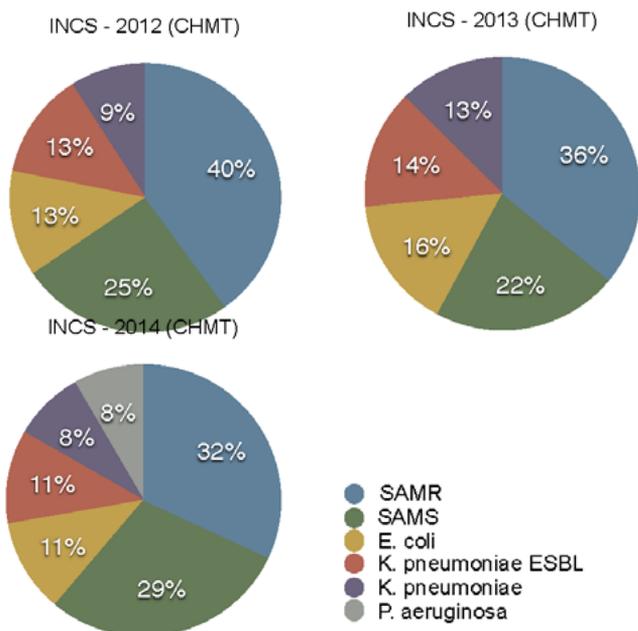
Resumo vigilância epidemiológica<sup>2,3,4</sup>

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 prescricional 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 Controlo 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 antibiótica previa.

No período analisado, o paralelismo entre o aumento do uso de certas classes de antibióticos (Beta-lactâmicos e Carbapenemos) e microorganismos multirresistentes parece indicar 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 descalação terapêutica baseada nos exames microbiológicos.

A prescrição antibiótica deve <sup>5,6,7,8</sup> :
Promover o tratamento inicial adequado para infeções graves
Conhecer os microorganismos predominantes como causa de infeção 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 infeção
Conhecer a farmacocinética e farmacodinâmica dos antibióticos
Minimizar as pressões antibióticas
Evitar cursos prolongados de terapêutica antibiótica empírica
Promover a descalação terapêutica
Utilizar antibióticos com o espectro mais estreito possível
Nunca atrasar o início da antibioterapia

## Bibliografia

1. 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.
2. Comissão de controlo de infeção (CCI) do CHMT. Relatório de vigilância epidemiológica 2012. Setembro 2013. <http://www.chmt.min-saude.pt>.
3. Comissão de controlo de infeção (CCI) do CHMT. Relatório de vigilância epidemiológica 2013. Novembro 2014. <http://www.chmt.min-saude.pt>.
4. Comissão de controlo de infeção (CCI) do CHMT. Relatório de vigilância epidemiológica 2014. Outubro 2015. <http://www.chmt.min-saude.pt>.
5. 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.
6. Fran Lowry. Early Antibiotics Reduce Mortality in Septic Patients. Society of Critical Care Medicine (SCCM) 40th Critical Care Congress. Medscape Medical News.
7. Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakh 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.
8. 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.