



V SIMPÓSIO ESTADUAL DE INFECÇÃO HOSPITALAR

ESTRATÉGIAS PARA IMPLANTAÇÃO DE AÇÕES DE PREVENÇÃO E CONTROLE
DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS À ASSISTÊNCIA A SAÚDE COM
IMPACTO EM MORBI-MORTALIDADE E CUSTOS: CONTROLE DE
MICROORGANISMOS MULTI-RESISTENTES E INFECÇÃO EM UTI



ESTRATÉGIAS GERAIS

Uso racional de antimicrobianos

Dra Luci Corrêa

Objetivos

Programa de Racionalização do Uso de Antimicrobianos em Hospitais

- **Primário**

 - **Otimização dos efeitos terapêuticos**

 - **clínicos**, minimizando as conseqüências indesejáveis do uso de ATM, tais como a toxicidade, a seleção de microrganismos patogênicos (como o *Clostridium difficile*) e o **desenvolvimento de resistência**

- **Secundário**

 - Redução de custos, sem prejudicar a qualidade do cuidado

Objetivos

Programa de Racionalização do Uso de Antimicrobianos em Hospitais

- **Primário**

- Otimização dos efeitos terapêuticos**

- clínicos**, minimizando as conseqüências indesejáveis do uso de ATB, como a toxicidade, a seleção de microrganismos patogênicos (colônias resistentes) e o desenvolvimento de infecções por BMR

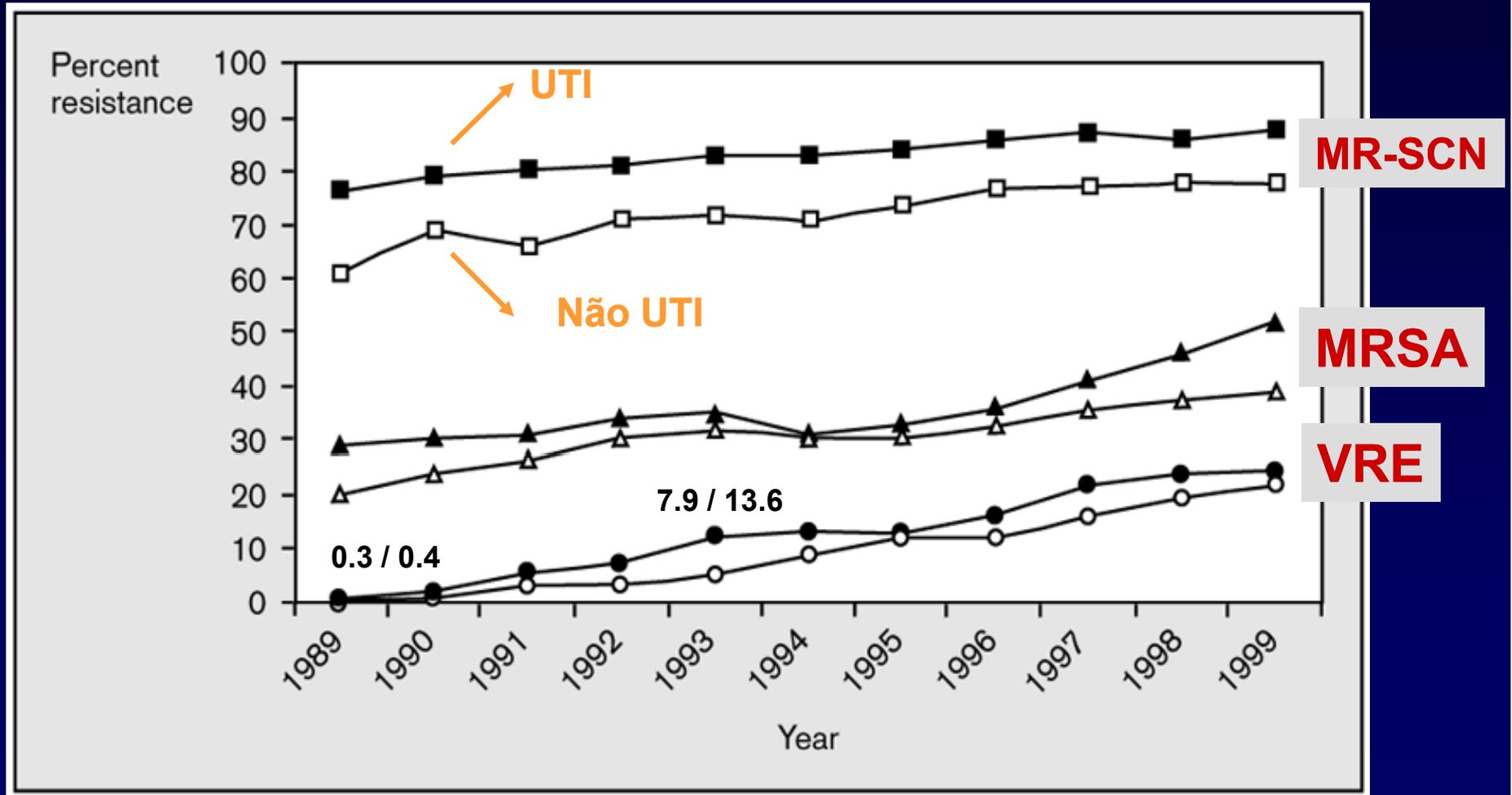
Impacto na morbi-mortalidade relacionada às infecções por BMR

- **Secundário**

- Redução de custos, sem prejudicar a qualidade do cuidado

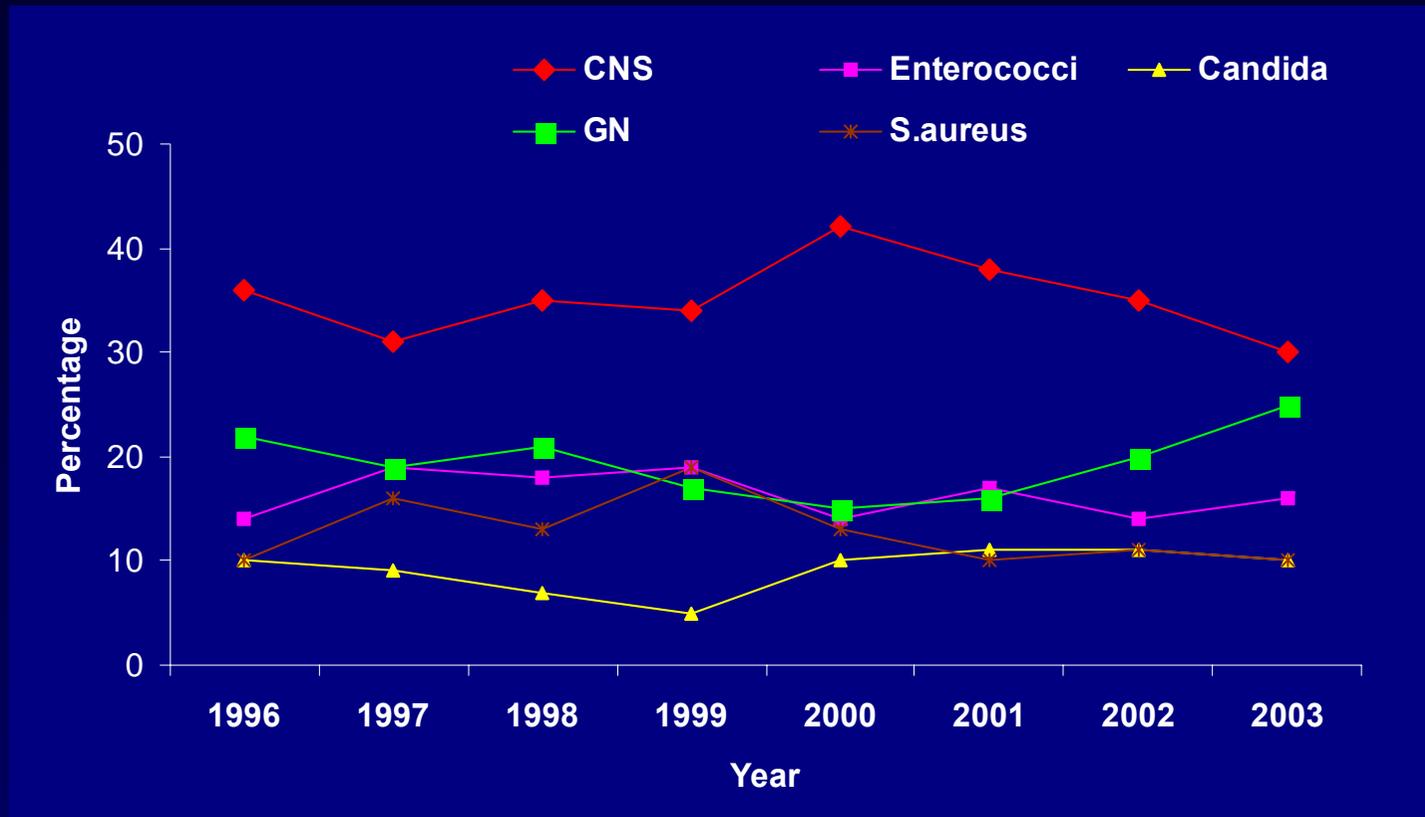
Entendendo cenário atual da resistência microbiana...

Proporção de bactérias Gram positivas resistentes associadas a IJs nos Estados Unidos



Harbarth S. Curr Opin Infect Dis 2001;14:437-42

Re-emergência das bactérias Gram negativas?



Trends in the etiology of primary healthcare-associated BSI in adult inpatients
University of Pennsylvania –1996-2003

4349 isolados (2.87 isolados/1000 pacientes-dia)

De 1999 a 2003, as ICS primárias por Gram-negativos ↑15.9% para 24.1% ($p < 0.001$)
4 microrganismos foram responsáveis por 71.5% de todos os G-: *Klebsiella* (24.3%),
E.coli (19.0%), *Pseudomonas* (14.8%), *Enterobacter* (13.4%)

Resistência antimicrobiana entre bacilos Gram negativos agentes de IH em UTIs nos EU entre 1993 e 2004

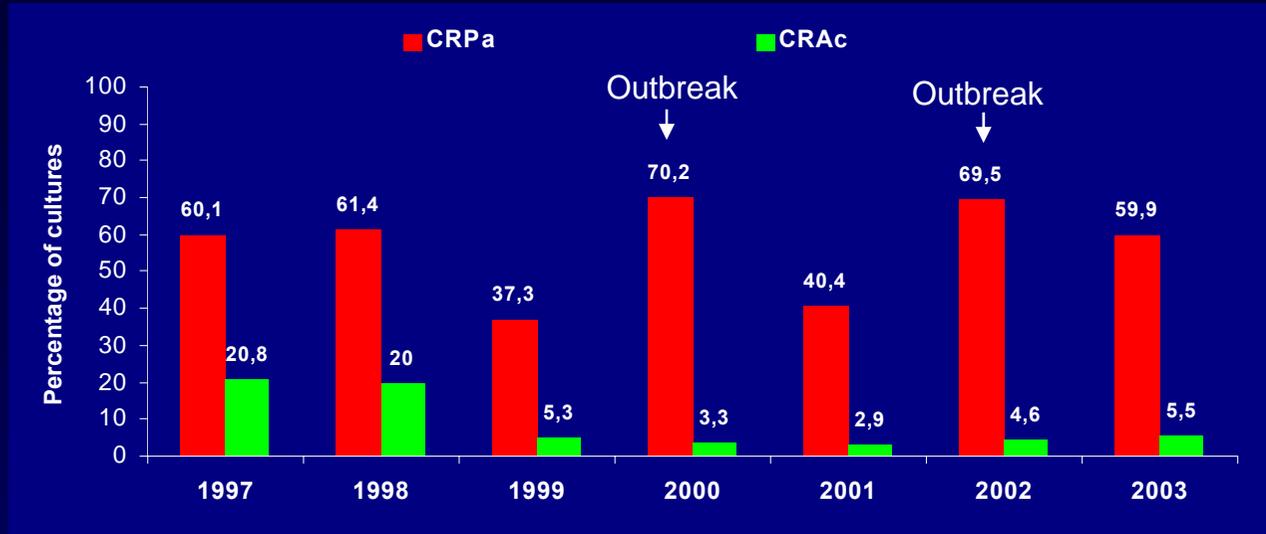
Microrganismo	1993		2004	
	Nº de amostras MR*/Total de amostras	% de amostras MR	Nº de amostras MR/Total de amostras	% de amostras MR
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13/769	1.7	93/1004	9.3 ↑5x
<i>Escherichia coli</i>	0/724	0	16/808	2.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26/513	5.1	84/633	13.3
<i>Enterobacter cloacae</i>	13/397	3.3	24/406	5.9
<i>Acinetobacter</i> spp	19/285	6.7	101/338	29.9 ↑4x
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6/213	2.8	0/154	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1/174	0.6	1/142	0.7
<i>Citrobacter freundii</i>	5/95	5.3	7/63	11.1

* Resistência a uma ou mais cefalosporinas de 3ª geração, um aminoglicosídeo e ciprofloxacina

Lockhart. J Clin Microbiol 2007;45(10):3352-9

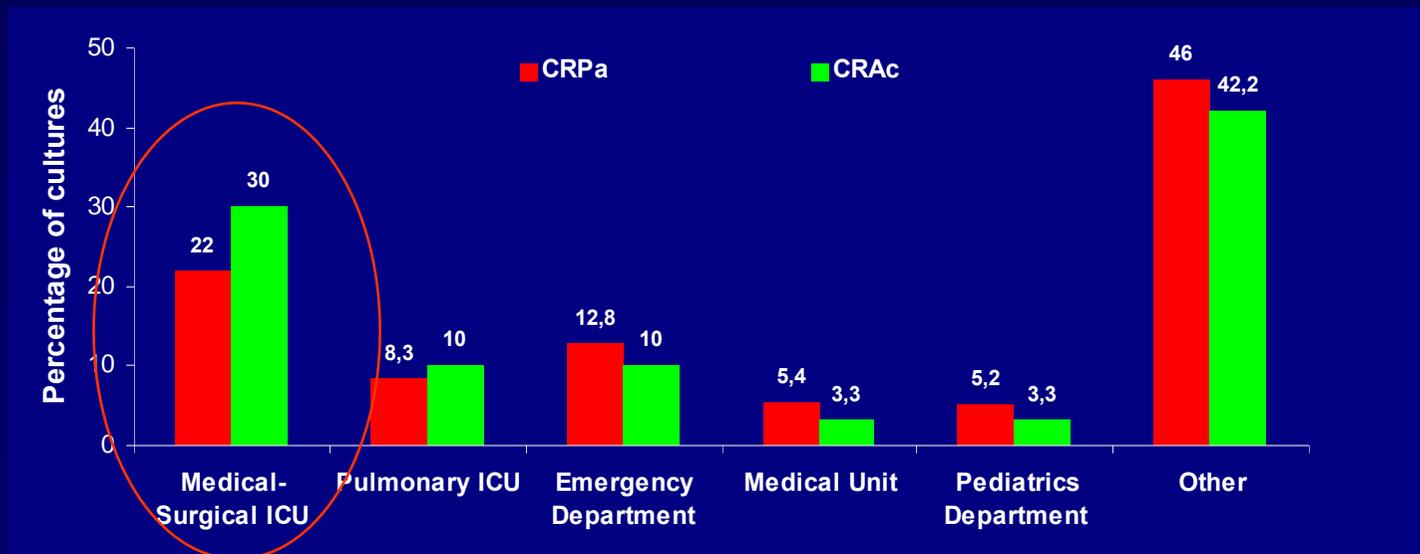
Resistência entre Gram negativos no Brasil

Pseudomonas aeruginosa (CRPa) e *Acinetobacter* sp (CRAc)
resistentes a carbapenems



7705 amostras isoladas de
4333 pacientes de 1997 a
2003 → 59.6%
P.aeruginosa e 40.4%
Acinetobacter sp

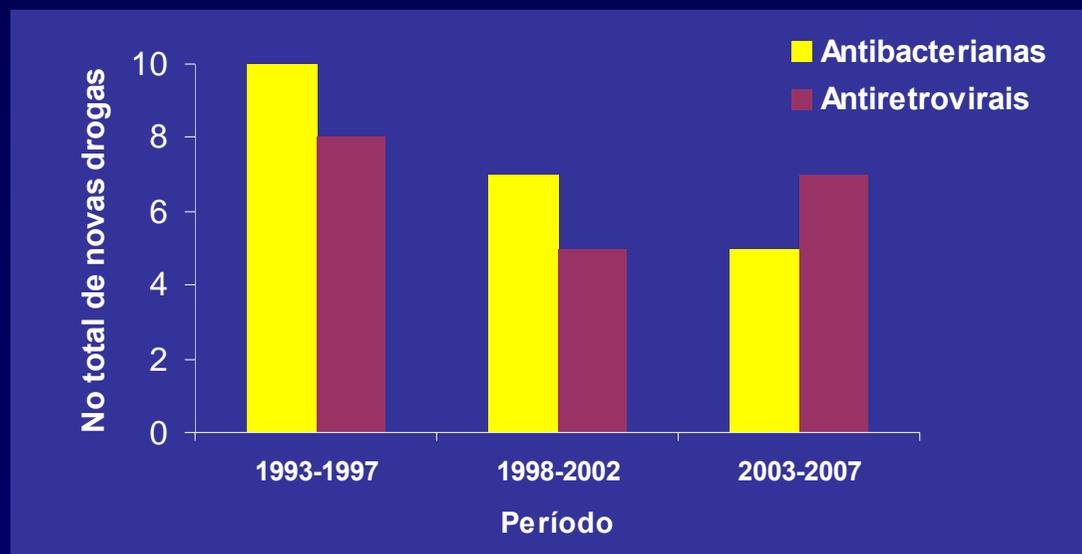
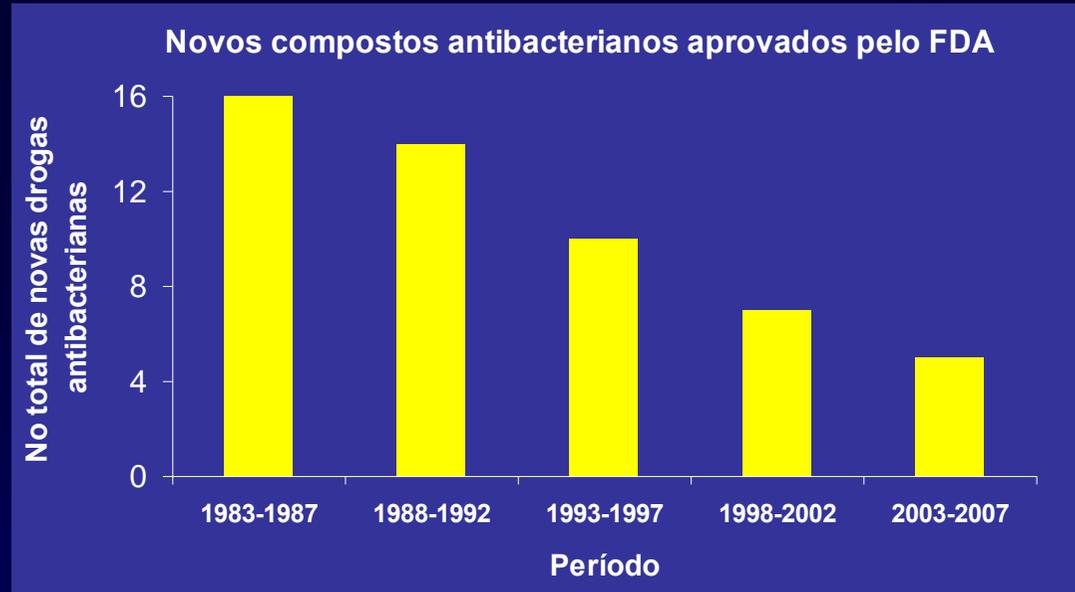
Incidência média anual
CRPa 56.9% e CRAc 8.9%



O que há de novo depois da da penicilina?



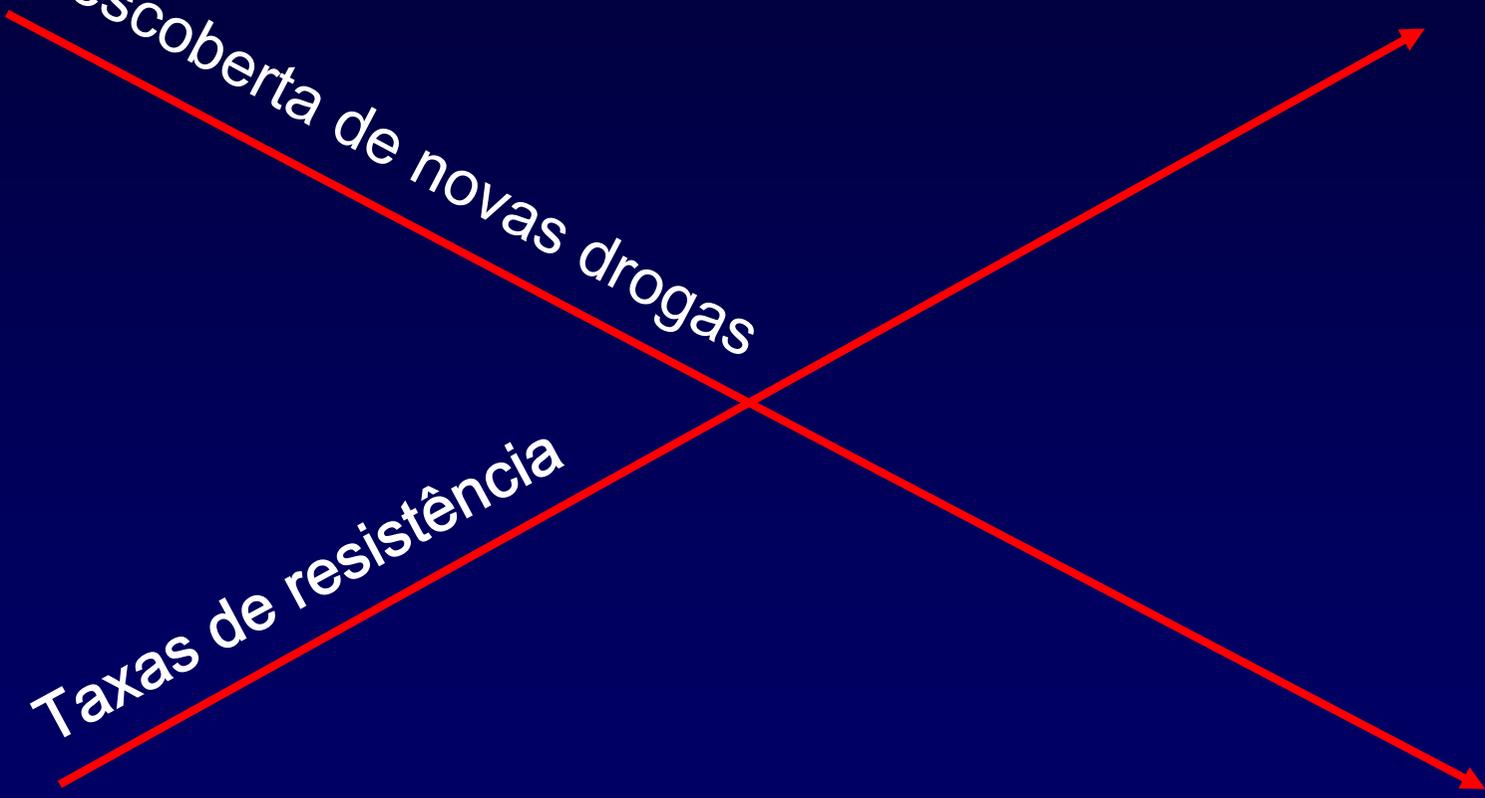
Novos antibióticos aprovados nos Estados Unidos



Spellberg. Clin Infect Dis 2008;46:155-64
Spellberg. Clin Infect Dis 2004;38(9):1279

O nosso problema atual é ...

Descoberta de novas drogas



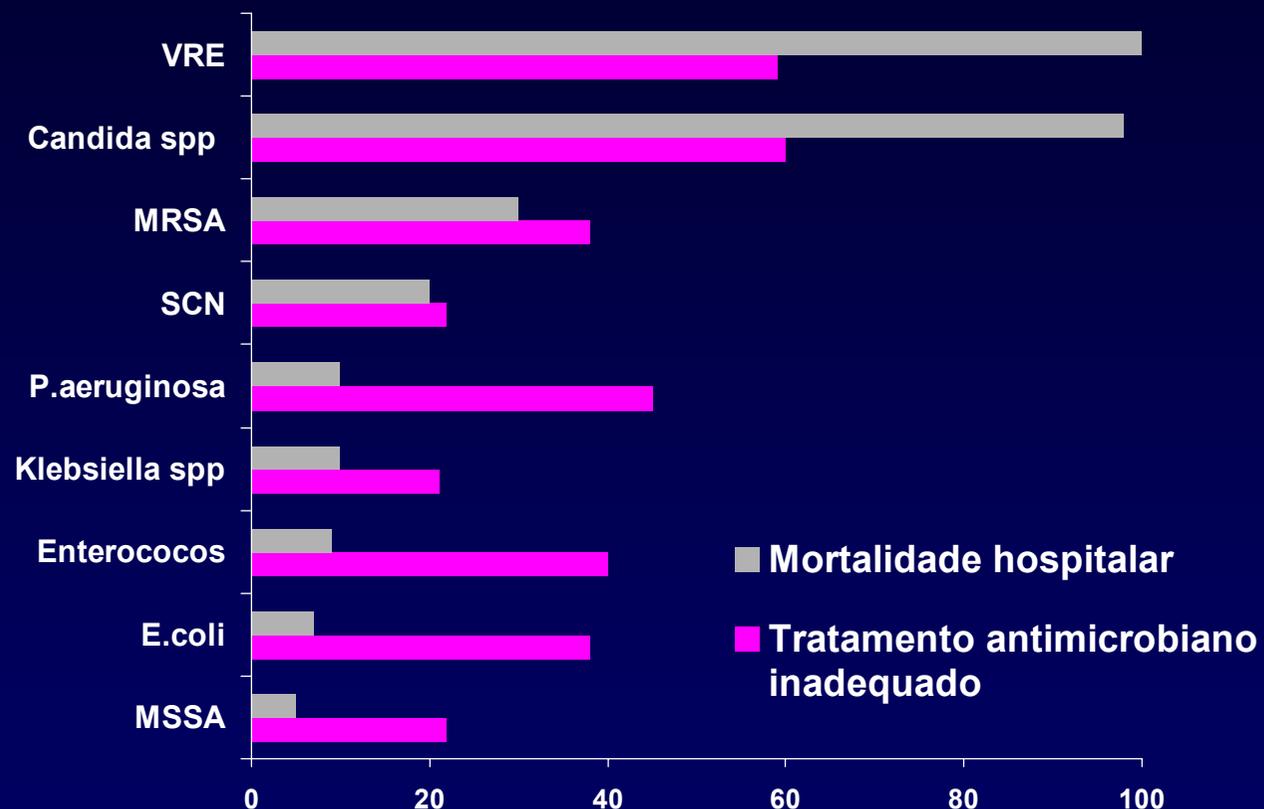
Taxas de resistência

Impacto clínico da resistência microbiana

- Estudos com BMR (especialmente VRE, Enterobactérias produtoras de ESBL) mostram pior evolução nos pacientes infectados com bactérias resistentes
- Associação com aumento da morbidade, mortalidade e custos

Uma das possíveis explicações...

Retardo na terapia adequada



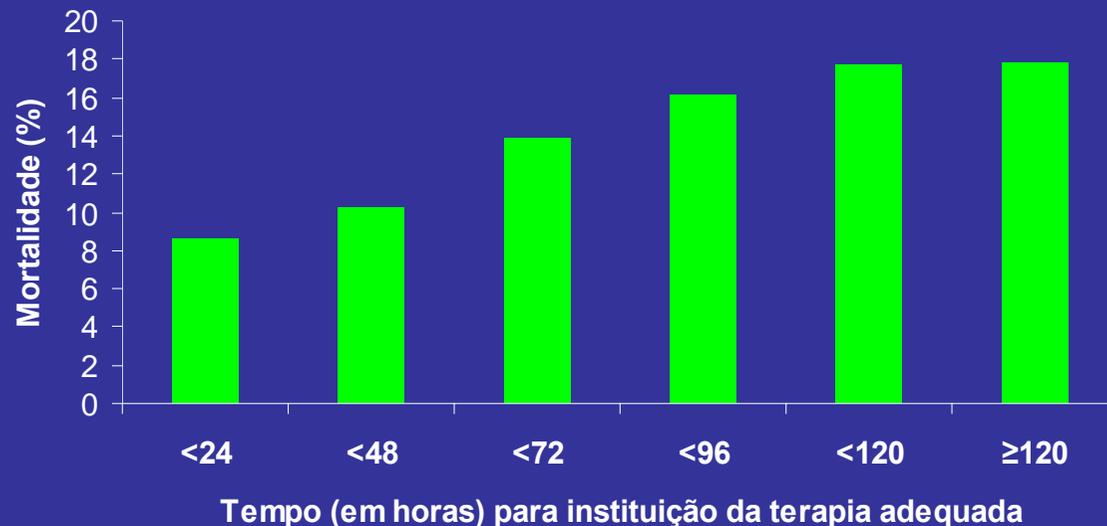
Impacto da terapia antimicrobiana na evolução de pac. com ICS na UTI

Mortalidade > entre os pac. com atb. inadequada (61.9% vs. 28.4%; RR 2.18; IC 1.77 – 2.69; $p < 0.001$)

Análise multivariada – ATB inadequado foi o principal fator de risco para óbito

Mortalidade e terapia antimicrobiana em infecções por enterobactérias produtoras de ESBL

Taxa de mortalidade e instituição da terapia adequada (tendência $p < 0.001$)

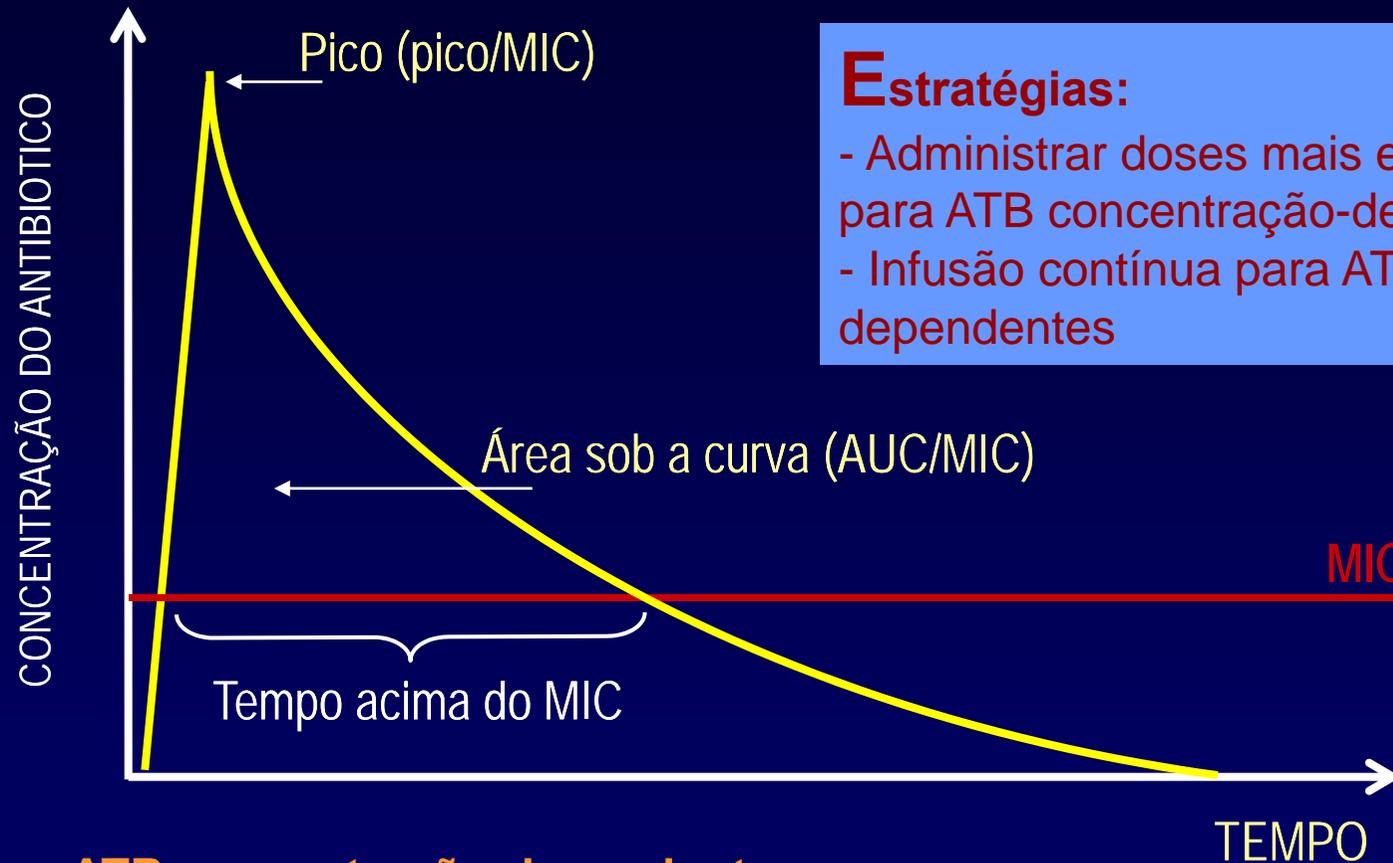


Estratégia

Há evidências na literatura demonstrando que a intervenção do infectologista e de grupos multidisciplinares promove melhora nestes resultados

- Estudo de coorte retrospectivo
- Infecções por *E.coli* e *Klebsiella* ESBL
- 187 pacs → 60% terapia inadequada → mortalidade 21.4% (vs 10.7% - ATB adequado)

Controlando a emergência da resistência: otimizando a potência dos antimicrobianos



Estratégias:

- Administrar doses mais elevadas para ATB concentração-dependentes
- Infusão contínua para ATB tempo-dependentes

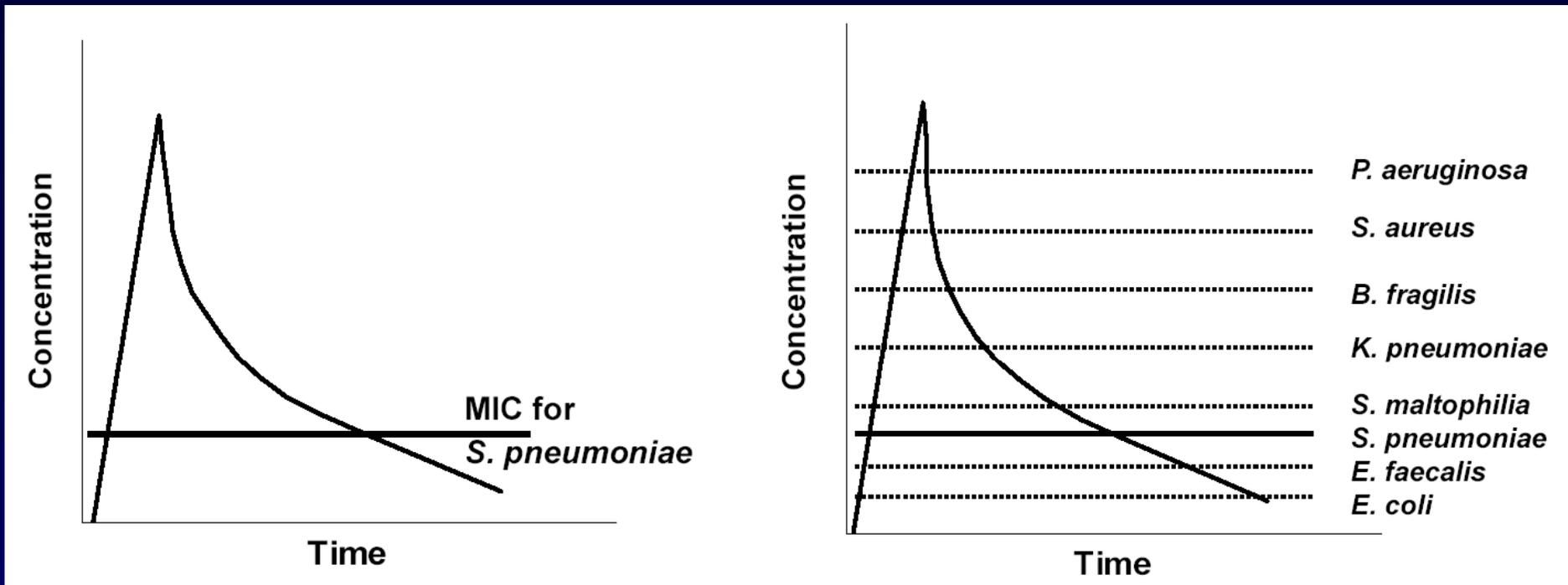
ATB concentração-dependentes

aminoglicosídeos, fluorquinolonas, metronidazol

ATB tempo-dependentes (ou concentração-independentes)

vancomicina, beta-lactâmicos, eritromicina

Os princípios da PK/PD e a prevenção da resistência



A otimização da dose pode ser adequada para um microrganismo, mas não para outros

Portanto, esta é uma área que necessita ser mais estudada

Objetivos

Programa de Racionalização do Uso de Antimicrobianos em Hospitais

- **Primário**

Otimização dos efeitos terapêuticos clínicos, minimizando as conseqüências indesejáveis do uso de ATM, tais como a toxicidade, a seleção de microrganismos patogênicos (como o *Clostridium difficile*) e o **desenvolvimento de resistência**

- **Secundário**

Redução de custos, sem prejudicar a qualidade do cuidado

Uso de antimicrobianos e resistência bacteriana

- Há considerável evidência sugerindo que o uso de antimicrobianos é uma das maiores causas da resistência bacteriana



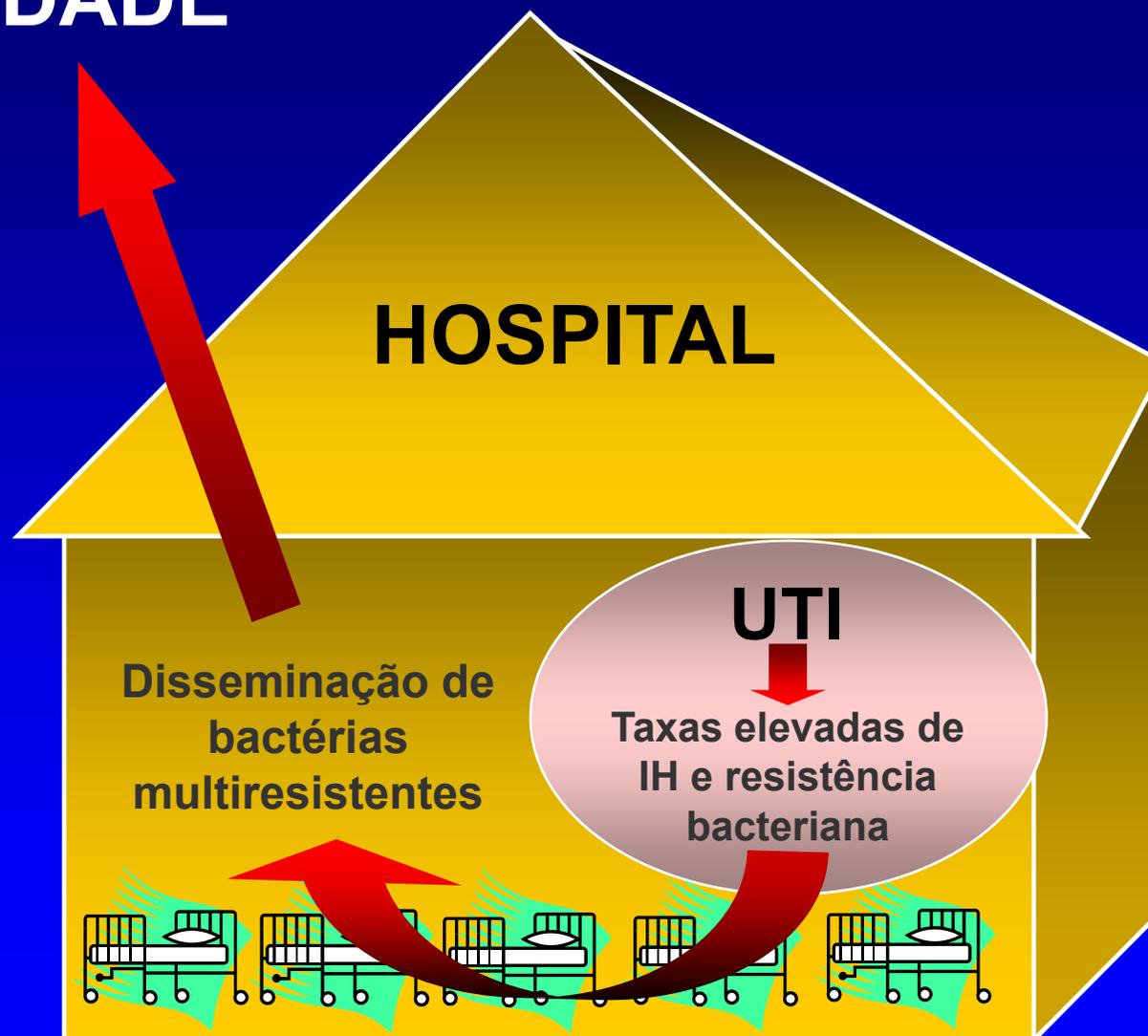
Evidências da associação entre o uso de antimicrobianos e resistência (1)

- ✓ Curso paralelo entre mudanças no uso de antimicrobianos e a prevalência de resistência
- ✓ Resistência antimicrobiana é maior no ambiente hospitalar que na comunidade
- ✓ Durante epidemias de infecções hospitalares, observa-se que pacientes com cepas mais resistentes mais freqüentemente receberam previamente antibióticos

Evidências da associação entre o uso de antimicrobianos e resistência (2)

- ✓ Áreas dentro do hospital com maiores taxas de resistência também apresentam maior consumo de antimicrobianos
- ✓ Quanto maior a duração da exposição ao uso de antimicrobianos maior o risco de colonização com microrganismos resistentes

COMUNIDADE



Archibald. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care units. Clin Infect Dis 1997;24(2):211-5

Distribuição das taxas médias de resistência antimicrobiana (%), jan 1998 a jun 2002

Microrganismo	UTI	Outras unidades
MRSA	51.3	41.4
SCN-MR	75.7	64.0
Enterococos resistente a vancomicina	12.8	12.0
<i>P.aeruginosa</i> resistente a ciprofloxacina	36.3	27.0
<i>P.aeruginosa</i> resistente a levofloxacina	37.8	28.9
<i>P.aeruginosa</i> resistente a imipenem	19.6	12.7
<i>P.aeruginosa</i> resistente a ceftazidima	13.9	8.3
<i>P.aeruginosa</i> resistente a piperacilina	17.5	11.5
<i>Enterobacter</i> spp resistente a cefalosp. 3 ^a ger.	26.3	19.8
<i>Enterobacter</i> spp resistente a carbapenem	0.8	1.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a cefalosp. 3 ^a ger.	6.1	5.7
<i>E.coli</i> resistente a cefalosp. 3 ^a ger.	1.2	1.1
<i>E.coli</i> resistente a quinolona	5.8	5.3
Pneumococo resistente a penicilina	20.6	19.2
Pneumococo resistente a cefotaxima/ceftriaxona	8.2	8.1

Fatores de risco para aquisição de infecções por bactérias multiresistentes

- Idade
- Duração da hospitalização
- Internação na UTI
- Insuf. renal
- Imunossupressão
- Neutropenia
- Neoplasia hematológica
- Tx de órgãos sólidos
- TMO
- SIDA
- Cirurgia prévia
- **Uso de antimicrobianos (geral)**
 - Número/duração
- **Uso de antimicrobianos (específicos)**
 - **A maioria está implicada**
- Diarreia / *C.difficile*
- Cateter venoso central
- Sonda vesical
- Colonização prévia
- **Exposição a reservatórios de BMR**
 - **Paciente infectado/colonizado**
 - **Ambiente inanimado**
 - **PS**

Fatores modificáveis

Recomendações

- A equipe responsável deve contar com a presença do **infectologista e do farmacêutico clínico com treinamento em infectologia (A-II) e estes devem ser compensados pelo tempo dispensado nesta atividade (A-III)**. A inclusão de um microbiologista clínico, um especialista em informática, um profissional do controle de infecção e um epidemiologista hospitalar pode otimizar o programa (A-III). O uso de antimicrobianos é considerado uma função médica, desta forma o programa de racionalização do uso destas drogas é geralmente dirigido por um infectologista ou co-administrado por um infectologista e um farmacêutico clínico com treinamento em infectologia (A-III).

Estratégias

Duas estratégias centrais

- Auditoria prospectiva com intervenção e feedback (A-I)
- Restrição do formulário terapêutico e necessidade de pré-autorização para utilização de antimicrobianos específicos (A-I)

Cada instituição, de acordo com as suas características, disponibilidade de pessoal e tamanho, poderá optar por uma destas estratégias, associada ou não a uma ou mais estratégias suplementares

Estratégias

Suplementares

- Educação
- Guias terapêuticos
- Rotação de antimicrobianos
- Ficha de solicitação de antimicrobianos
- Terapia antimicrobiana combinada
- Descalonamento da terapia antimicrobiana
- Otimização da dose e duração
- Conversão da terapia parenteral para oral
- Vigilância informatizada e sistemas de suporte decisional

Sobre o programa de uso racional de antimicrobianos em hospitais

Benefícios

- Promoção da qualidade na assistência
- Promove a adequação da terapia antimicrobiana
- Promove a educação dos prescritores
- Reduz custos
- Possivelmente reduz mortalidade
- Reduz resistência

Barreiras

- A equipe, especialmente o infectologista, não é compensada por este trabalho
- Pode ser oneroso
- Restrição da autonomia do médico
- Falta de treinamento da equipe (especialmente farmacêuticos)
- Falta de suporte administrativo, laboratório

O impacto do uso racional de antimicrobianos no ambiente hospitalar é o mesmo para os diferentes microrganismos resistentes?

O sucesso da promoção do uso racional de antimicrobianos é microrganismo-específico?

Uso de antimicrobianos parecem ter um papel...

- **Preponderante** na seleção de enterobactérias que expressam ESBL
- **Intermediário** no VRE
- **Mínimo** na seleção e transmissão de MRSA

Uso racional de antimicrobianos e controle do VRE

- Redução no uso de ATM tem pouco impacto na incidência de colonização ou infecção por VRE
- Intervenções focadas na prevenção da transmissão tem maior impacto

Bonten. Arch Intern Med 1998;158:1127-32

Quale. Clin Infect Dis 1996;23:1020-1025

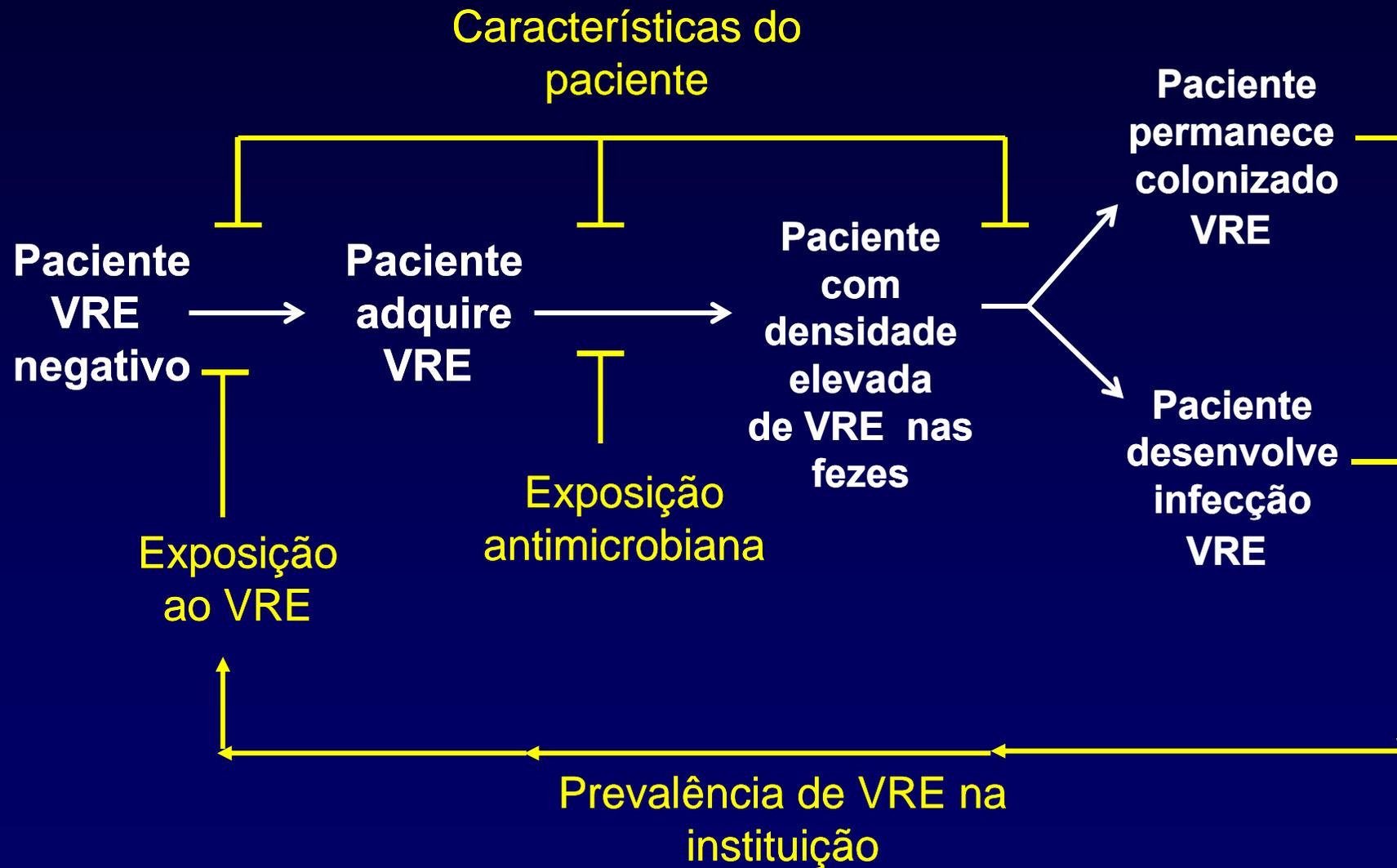
Goetz. Am J Infect Control 1998;26:558-62

Fridkin. Clin Infect Dis 1999;29:245-52

Lautenbach. Clin Infect Dis 2003;36:440-6

Muto CA. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:362-86

Modelo de progressão do VRE no ambiente hospitalar



Staphylococcus aureus metilicilino resistente (MRSA)

- Uso prévio de ATM como fator de risco para colonização e infecção → pouco esclarecido
Uso de fluorquinolona como fator de risco?
- Poucos estudos demonstram relação direta entre:
↓ do uso de ATM e ↓ da prevalência de MRSA

Dziekan. J Hosp Infect 2000;46:263-70

Graffunder. J Antimicrob Chemother 2002;49:999-1005

Weber. Emerg Infect Dis 2003;9:1415-22

Ernst. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:634-7

Muto CA. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:362-86

Impacto favorável de um programa multidisciplinar conduzido durante 7 anos

- Objetivo: avaliar o impacto deste programa no consumo de ATM e na incidência de IHS por *Clostridium difficile* e microrganismos resistentes
- Local: hospital de ensino, de médio porte em Boston
- Desenho do estudo: estudo prospectivo com a comparação pré e pós-intervenção
- Métodos:
 - solicitação de ATM (cefalosporinas de 3ª geração, aztreonam, FQ parenteral e imipenem)
 - Avaliação em 4 a 8 horas
 - Farmacêutico em tempo integral e um médico (2h por dia)
 - “ automatic 7-day stop order”
 - Consumo em DDD/1000 pacientes-dia
 - Vigilância das IHS por *C.difficile*, *Enterobacteriaceae* resistentes a ceftazidima, MRSA e VRE

Impacto favorável de um programa multidisciplinar conduzido durante 7 anos

Resultados

Redução nas infecções por *C.difficile*

Período pré 2.2 casos/1000 pac.dia

Período pós 1.4 casos/1000 pac.dia ($p < 0.002$)

Redução nas infecções por *Enterobacteriaceae* resistentes

Período pré 5 casos/1000 pac.dia

Período pós 2 casos/1000 pac.dia ($p < 0.02$)

Sem impacto significativo sobre VRE e MRSA

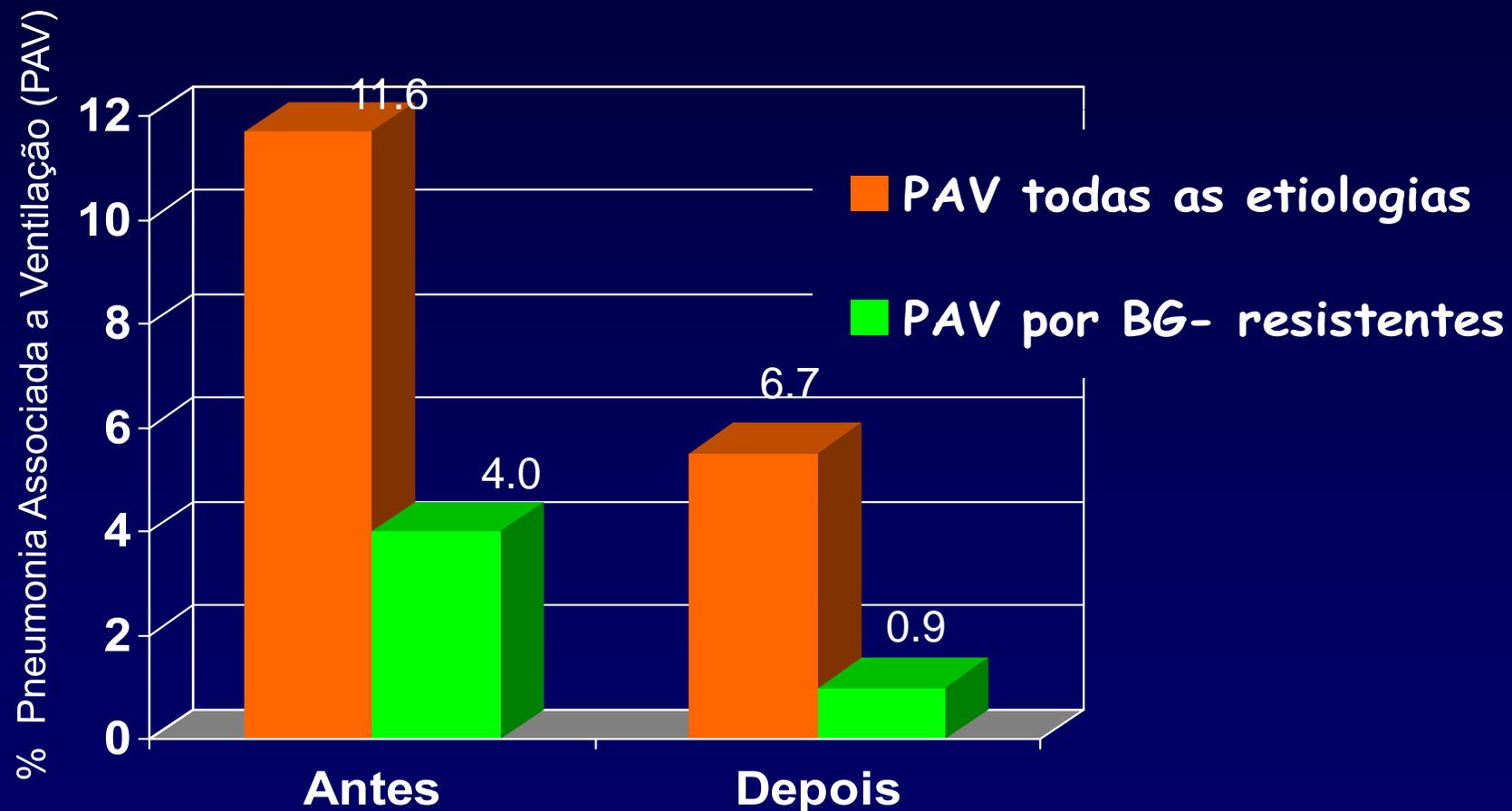
Impacto de um programa multidisciplinar na França

- Hospital de ensino de 600 leitos
- Treinamento médico + controle do uso de ATM por meio de solicitação
- 1997 a 2000:
 - prevalência de MRSA e *P.aeruginosa* resistente a ceftazidima permaneceu estável
 - Redução de enterobactérias produtoras de ESBL

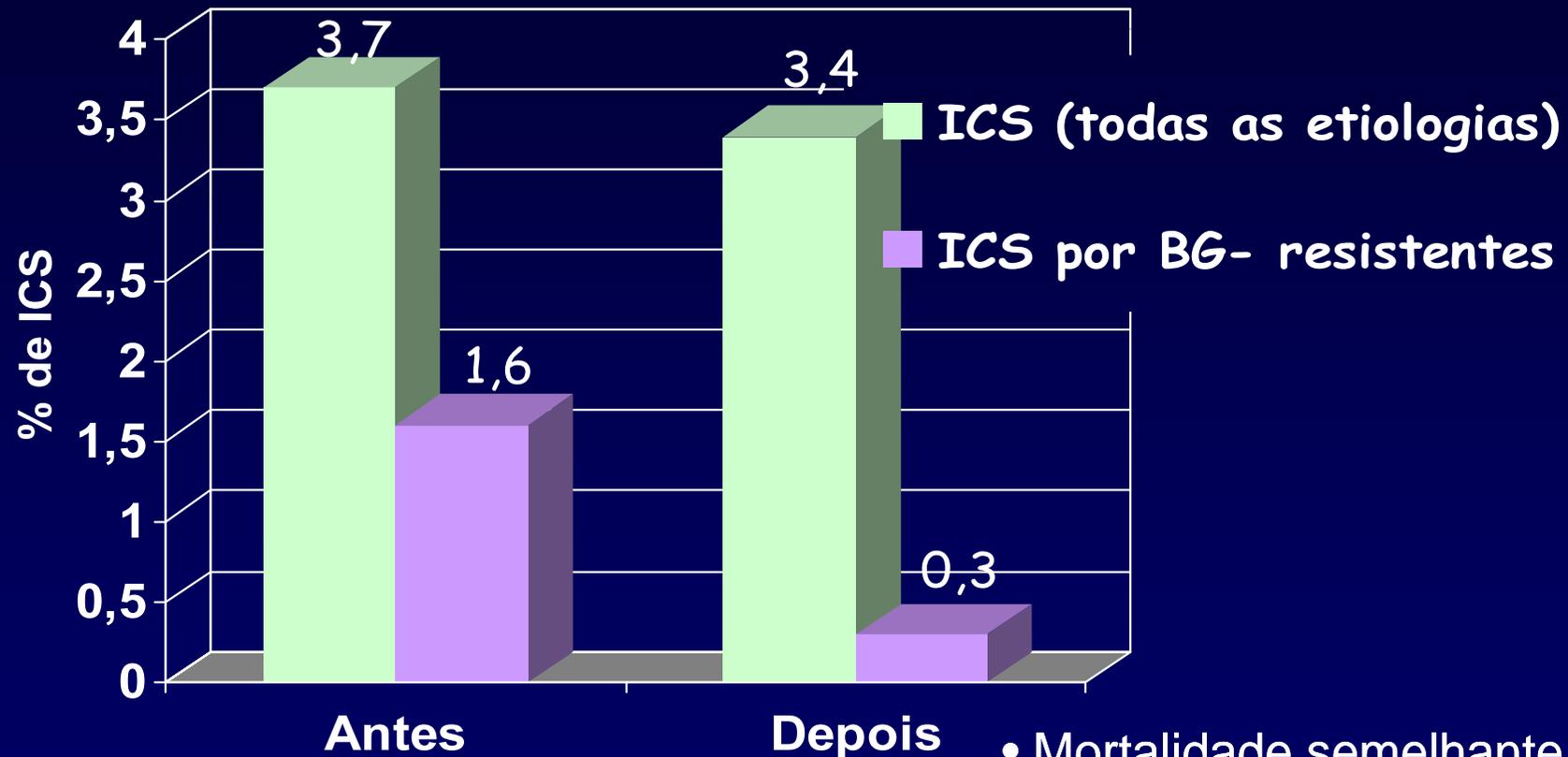
Impacto da rotação de ATB sobre a PAVM

Tratamento empírico na suspeita de infecção por BG-
antes: ceftazidima, 6m (baseline)
depois: ciprofloxacina, 6m

680 pacientes incluídos
antes: 353
depois: 327



Impacto da rotação de ATB sobre as Infecções da Corrente Sangüínea (ICS)



- Mortalidade semelhante nos dois períodos
- Rotação não surgiu na RLM

O sucesso da promoção do uso racional de antimicrobianos é também hospital-específico?

- Por que algumas estratégias tem maior sucesso em um hospital e isto não se repete em outro?



A taxa de resistência depende de ...

- Uso de antimicrobianos na instituição
- A taxa de transmissão cruzada de microrganismos resistentes
- Entrada de microrganismos resistentes provenientes da comunidade

A importância de cada uma destas variáveis é desconhecida e provavelmente varia entre os diferentes patógenos e entre hospitais

Para refletir sobre a racionalização do uso de ATM ...

- Há evidências suficientes para implementá-lo.
- Mas qual é a estratégia mais efetiva?
 - Pacote de medidas (*bundles*)?
- Qual é o melhor evidência/ mensuração dos resultados?

Obrigada!

lucicorrea@hotmail.com

lucicorrea@einstein.br