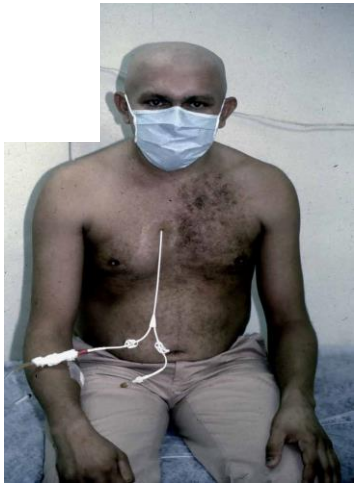
Estratégias para Racionalização de Antimicrobianos na Prática Hospitalar: Parcerias com Intensivistas e Oncologistas



Eduardo Alexandrino Servolo Medeiros
Professor Livre-Docente
Presidente da CCIH – Hospital São Paulo
Disciplina de Infectologia - UNIFESP

Uso Racional de Antimicrobianos

- **Controle da resistência microbiana**
- **Redução de custos**
- **Exigência legal e das entidades de acreditação hospitalar**
- **Promoção da qualidade na assistência**

Evidências da associação entre o uso de antimicrobianos e resistência bacteriana

- ✓ **UTIs 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**

SHEA position paper. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:275
Dellit. Clin Infect Dis 2007;44:162

A prevalência de cepas resistentes depende de ...

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

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

O controle da resistência requer a implementação de dois processos

I. A prática de medidas de controle para limitar a disseminação de microrganismos resistentes

II. Uma política de utilização dos antimicrobianos

SHEA position paper. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:275
Dellit. Clin Infect Dis 2007;44:162

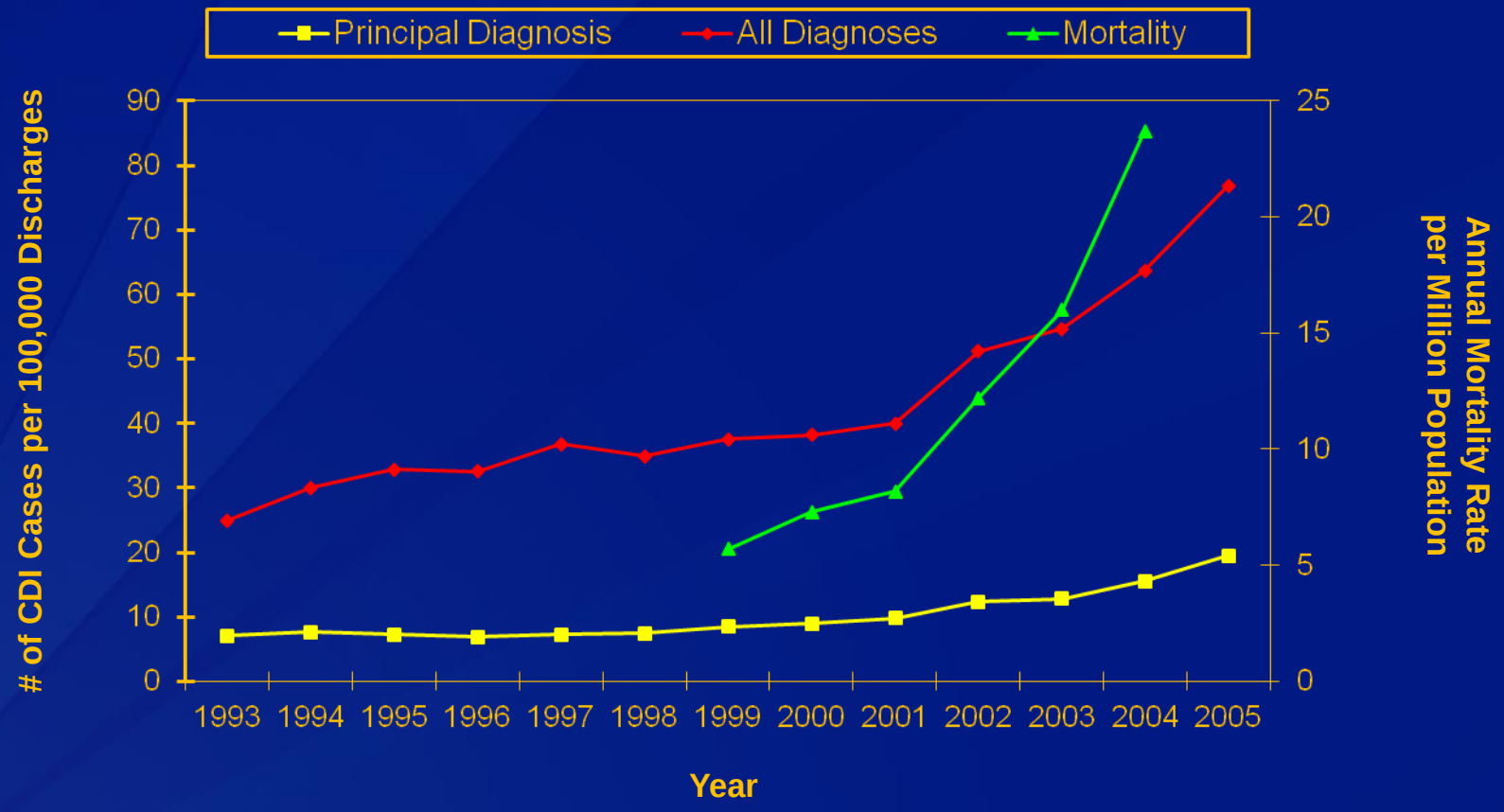
Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship

Objetivo 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

Dellit. Clin Infect Dis 2007;44:159-77

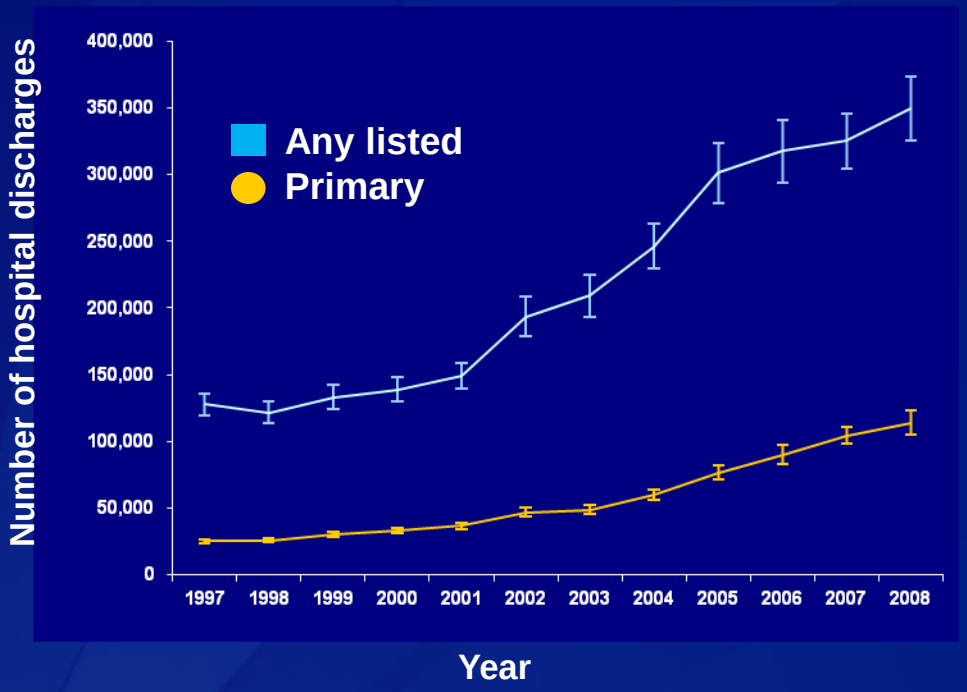
Incidence and mortality are increasing in US



Elixhauser A, et al. Healthcare Cost and Utilization Project: Statistical Brief #50. April 2008. Available at: http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb50.pdf. Accessed March 10, 2010.

Redelings MD, et al. Emerg Infect Dis. 2007;13:1417-1419.

Estimated burden of healthcare-associated CDI



- Hospital-acquired, hospital-onset: 165,000 cases, $1.3 billion in excess costs, and 9,000 deaths annually
- Hospital-acquired, post-discharge (up to 4 weeks): 50,000 cases, $0.3 billion in excess costs, and 3,000 deaths annually
- Nursing home-onset: 263,000 cases, $2.2 billion in excess costs, and 16,500 deaths annually

Elixhauser, A. (AHRQ), and Jhung, MA. (Centers for Disease Control and Prevention). *Clostridium Difficile-Associated Disease in U.S. Hospitals, 1993–2005*. HCUP Statistical Brief #50. April 2008. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. And unpublished data
http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb50.pdf

Campbell et al. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009:30:523-33.
Dubberke et al. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1031-8.
Dubberke et al. *Clin Infect Dis*. 2008;46:497-504.

Estratégias

Duas estratégias centrais

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

Dellit. Clin Infect Dis 2007;44:159-77

Ficha para Solicitação dos Antimicrobianos de Uso Restrito

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - EPM
HOSPITAL SÃO PAULO

SOLICITAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS DE USO RESTRITO

NOME DO PACIENTE: | IDADE:

RH: | ENFERMARIA: | LEITO:

DIAGNÓSTICO(S) DE BASE:

1.

2.

3.

PESO: CREATININA:

INFECÇÃO: ☐ Comunitária ☐ Hospitalar

DIAGNÓSTICO INFECCIOSO PROVÁVEL:

☐ Bacteremia Primária s/ Foco
☐ Inf. Assoc. Cateter
☐ Neutropenia Febril
☐ ITU
☐ Pneumonia
☐ Pele
☐ Inf. Sítio Cirúrgico
☐ Outros:
Foco:

EXAME MICROBIOLÓGICO

DATA	MATERIAL	MICRORGANISMO	SENSIBILIDADE

ANTIMICROBIANO SOLICITADO

ANTIMICROBIANO	DOSE/DIA	INTERVALO	VIA	DIAS

USO EXCLUSIVO DO GRUPO DE RACIONALIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS

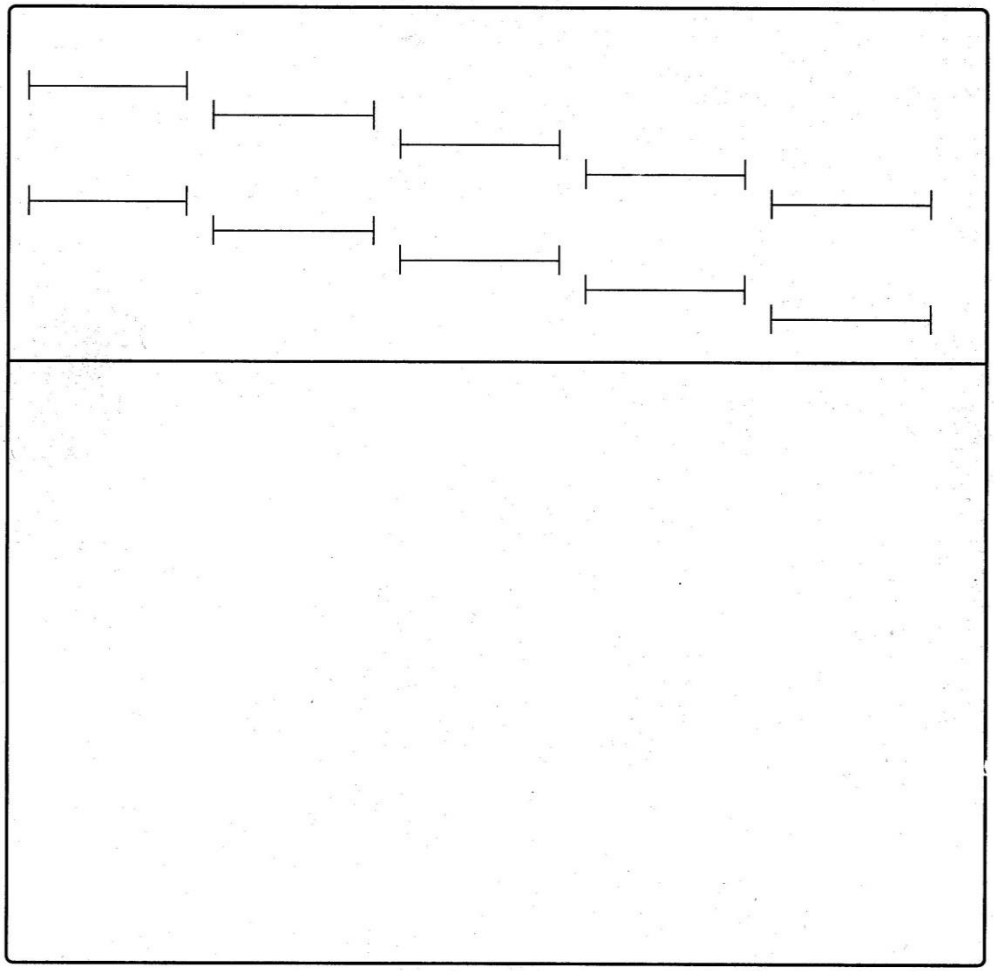
AUTORIZAÇÃO	ALTERAÇÃO	DOSE/DIA	INTERVALO	VIA	DIAS
Sim ☐ Não ☐	Sim ☐ Não ☐				
Sim ☐ Não ☐	Sim ☐ Não ☐				
Sim ☐ Não ☐	Sim ☐ Não ☐				

MÉDICO (ASSINATURA / CARIMBO): | DATA: / /

SOLICITANTE:

SUGESTÃO:

EVOLUÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA



USO EXCLUSIVO DO GRUPO DE RACIONALIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS E FARMÁCIA

PACIENTE:

RH: LEITO:

ENFERMARIA:

MÉDICO DO GRUPO DOS ANTIMICROBIANOS

Assinatura / Carimbo

DATA: / /

ANTIMICROBIANO	DOSE/DIA	INTERVALO	VIA	DURAÇÃO	AUTORIZAÇÃO GRUPO ANTB.
					Sim ☐ Não ☐
					Sim ☐ Não ☐
					Sim ☐ Não ☐

HSP024

USO INTERNO DA FARMÁCIA

ANTIMICROBIANOS	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14

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)
  - Máximo 7 dias de uso
  - Consumo em DDD/1000 pacientes-dia
  - Vigilância das IHs por *C.difficile*, *Enterobacteriaceae* resistentes a ceftazidima, MRSA e VRE

Carling. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:699-706

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

Carling. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:699-706

Estratégias

Suplementares

- Educação
- Guias terapêuticos
- Ficha de solicitação de antimicrobianos
- Terapia antimicrobiana combinada
- Descalonamento da terapia antimicrobiana
- Otimização da dose
- Vigilância informatizada e sistemas de suporte decisão

Dellit. Clin Infect Dis 2007;44:159-77

TRATAR A INFECÇÃO NÃO A COLONIZAÇÃO OU A CONTAMINAÇÃO

A maior causa de uso excessivo de antimicrobianos nas UTIs é no "tratamento" da colonização e da contaminação de culturas.

Get Smart for Healthcare

Get Smart for Healthcare
Overview and Evidence to Support Stewardship
Implementation Resources
Stewardship Program Examples
Get Smart Week
Get Smart for Healthcare Buttons

Get Smart for Healthcare

Recommend Tweet Share

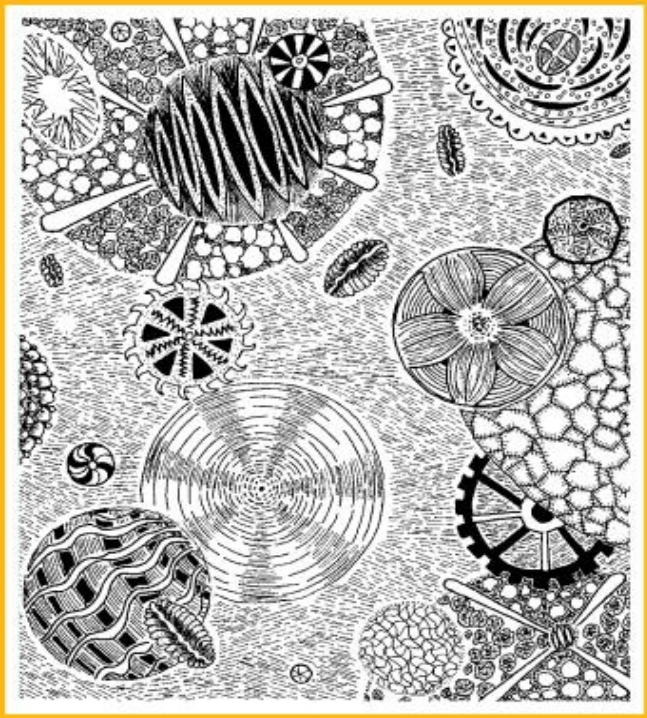
Stewardship Program Examples

Hospital Antibiotic Stewardship Programs

Hospital Antibiotic Stewardship Programs

- Barnes-Jewish Hospital
- The Cleveland Clinic Foundation
- Columbia University Medical Center
- The Johns Hopkins Hospital
- The Nebraska Medical Center
- University of California, San Francisco
- University of Kentucky Hospital
- University of Pennsylvania Health System
- University of Wisconsin Hospital and Clinics Antimicrobial

Antibiotic Guidelines 2014-2015



Treatment Recommendations For Adult Inpatients

Also available online at insidehopkinsmedicine.org/amp

Papel do Infectologista

Byl et al., 1999

Adequação do terapia antimicrobiana em episódios de bacteremia de acordo com o resultado microbiológico e especialidade médica

Resultado	Nº de pacs.	Proporção (% do total) de terapias adequadas		*p*
		Infectologista	Outros especialistas	
Gram	364	249/258 (97)	94/106 (89)	0.008
Antibiograma	352	265/265 (100)	84/87 (97)	0.015

CID 1999;29:60-6

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

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**

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

BACTEREMIA POR *Enterococcus* spp.

Dois estudos tipo caso-controle

Estudo 1: Pacientes com bacteremia por ERV X Pacientes sem bacteremia – pareamento por sexo, unidade de admissão, idade e tempo de admissão.

Estudo 2: Pacientes com bacteremia por ERV X Pacientes com bacteremia por *Enterococcus* sensíveis à vancomicina.

Variáveis Análise Multivariada	Estudo 1 OR (IC=95%)	p	Estudo 2 OR (IC=95%)	p
Uso de Vancomicina	10,19 (3,63-28,57)	<0,001	17,58 (5,24-58,96)	<0,001
Uso de Polimixina	10,88 (0,53-224,6)	0,12		
Uso de Cefalosporinas	5,07 (0,42-61,6)	0,20		
Uso de Carbapenens	1,22 (0,51-2,92)	0,65	1,42 (0,45-4,5)	0,55
Sonda Nasoenteral	2,75 (0,38-19,6)	0,31	6,16 (0,44-86,63)	0,17
Tempo de Admissão	1,70 (0,41-7,11)	0,46	1,15 (0,56-2,36)	0,70
Cateter Venoso Central	1,00 (0,96-1,04)	0,98		
Idade	1,38 (0,45-28,57)	0,57	1,07 (0,65-1,75)	0,80
Ventilação Mecânica	1,10 (0,60-2,01)	0,75	5,21 (0,44-64,72)	0,19

Furtado GH, Pignatari AC, Wey SB, Medeiros EA. Am. J. Infect. Control, 2006.
Financiamento: Projeto Auxílio Pesquisa FAPESP – 2001 – 2004.

Carbapenases ou Metaloenzimas

Pseudomonas aeruginosa resistente a imipenem: Fatores de risco e sensibilidade a antimicrobianos

Variável	OR (95% CI)
Transplante de orgãos	3.9 (1.6 - 9.3)
Exposição a imipenem	**16.9 (6.2 - 45.8)**
Exposição a outros beta-lactâmicos	0.8 (0.4 - 1.5)

Conclusões

- **Tratamento com imipenem, mas não com outro beta-lactâmico, é um importante fator de risco para o aparecimento de *P. aeruginosa* resistente a imipenem**
- **Cepas resistentes a carbapenens podem permanecer sensíveis a outros beta-lactâmicos (somente 15% das amostras eram resistentes a ceftazidima)**

Troillet et al. Clin Inf Dis 1997; 25:1094-8

Staphylococcus aureus

Resistente à Oxacilina (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**

Ernst. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:634-7
Muto CA. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:362-86

Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship

Objetivo secundário:

- Redução de custos, sem prejudicar a qualidade do cuidado

Dellit. Clin Infect Dis 2007;44:159-77

Redução de custos

- “Um programa de racionalização do uso de antimicrobianos pode ser financeiramente viável e melhora a assistência ao paciente”

Dellit. Clin Infect Dis 2007;44:159-77

Baseado na:

- **↓ uso de antimicrobianos: 22 a 36%**
- **Economia de US$ 200000 a 900000 por ano**

Ruttimann. Clin Infect Dis 2004;38:348-56
Lutters. J Am Geriatr Soc 2004;52:112-6
Scheckler. JAMA 1970;213:264-7

QUAL O CUSTO DIRETO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES ?

- UTI Geral do Hospital São Paulo – UNIFESP
- Estudo Caso-controle
- Infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes as cefalosporinas e aos carbapenens
- Custo médio direto:
  - Casos US$ 20,795.16 *vs* Controles US$ 2,774.46
  - Procedimentos diagnósticos/terapêuticos (39,68%)
  - Estadia na UTI (32,09%)
  - Antibióticos (14,55%)

Martins ST, Moreira M, Reis MF, Medeiros EAS. 13th Annual Scientific Meeting the Society for Healthcare Epidemiology of America, 2003, Virginia, EUA.

Linezolid vs Vancomycin*

Analysis of Two Double-Blind Studies of Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia

Richard G. Wunderink, MD, FCCP; Jordi Rello, MD, PhD; Sue K. Cammarata, MD, FCCP; Rodney V. Croos-Dabrera, PhD; and Marin H. Kollef, MD, FCCP

Objective: To assess the effect of baseline variables, including treatment, on outcome in patients with nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).
Design: Retrospective analysis of data from two prospective, randomized, double-blind studies.
Setting: Multinational study with 134 sites.
Patients: A total of 1,019 patients with suspected Gram-positive nosocomial pneumonia, including 339 patients with documented *S aureus* pneumonia (*S aureus* subset) and 160 patients with documented MRSA pneumonia (MRSA subset).
Interventions: Linezolid, 600 mg, or vancomycin, 1 g, q12h for 7 to 21 days, each with aztreonam.
Measurements and results: Outcome was measured by survival and clinical cure rates (assessed 12 to 28 days after the end of therapy). Logistic regression analysis was used to determine the effect of treatment and other baseline variables on outcome. Kaplan-Meier survival rates for linezolid vs vancomycin were 80.0% (60 of 75 patients) vs 63.5% (54 of 85 patients) for the MRSA subset ($p = 0.03$). Logistic regression analysis confirmed that the survival difference favoring linezolid remained significant after adjusting for baseline variables (odds ratio [OR], 2.2; 95% confidence interval [CI], 1.0 to 4.8; $p = 0.05$). Other baseline variables associated with significantly higher survival rates in MRSA pneumonia were serum creatinine levels less than or equal to two times the upper limit of normal and absence of cardiac comorbidities. Clinical cure rates for linezolid vs vancomycin (excluding indeterminate or missing outcomes) were 59.0% (36 of 61 patients) vs 35.5% (22 of 62 patients) for the MRSA subset ($p < 0.01$). Logistic regression analysis confirmed that the difference favoring linezolid remained significant after adjusting for baseline variables (OR, 3.3; 95% CI, 1.3 to 8.3; $p = 0.01$). Other baseline variables associated with significantly higher clinical cure rates in MRSA pneumonia were single-lobe pneumonia, absence of ventilator-associated pneumonia, and absence of oncologic and renal comorbidities.
Conclusions: In this retrospective analysis, initial therapy with linezolid was associated with significantly better survival and clinical cure rates than was vancomycin in patients with nosocomial pneumonia due to MRSA.
(CHEST 2003; 124:1789–1797)

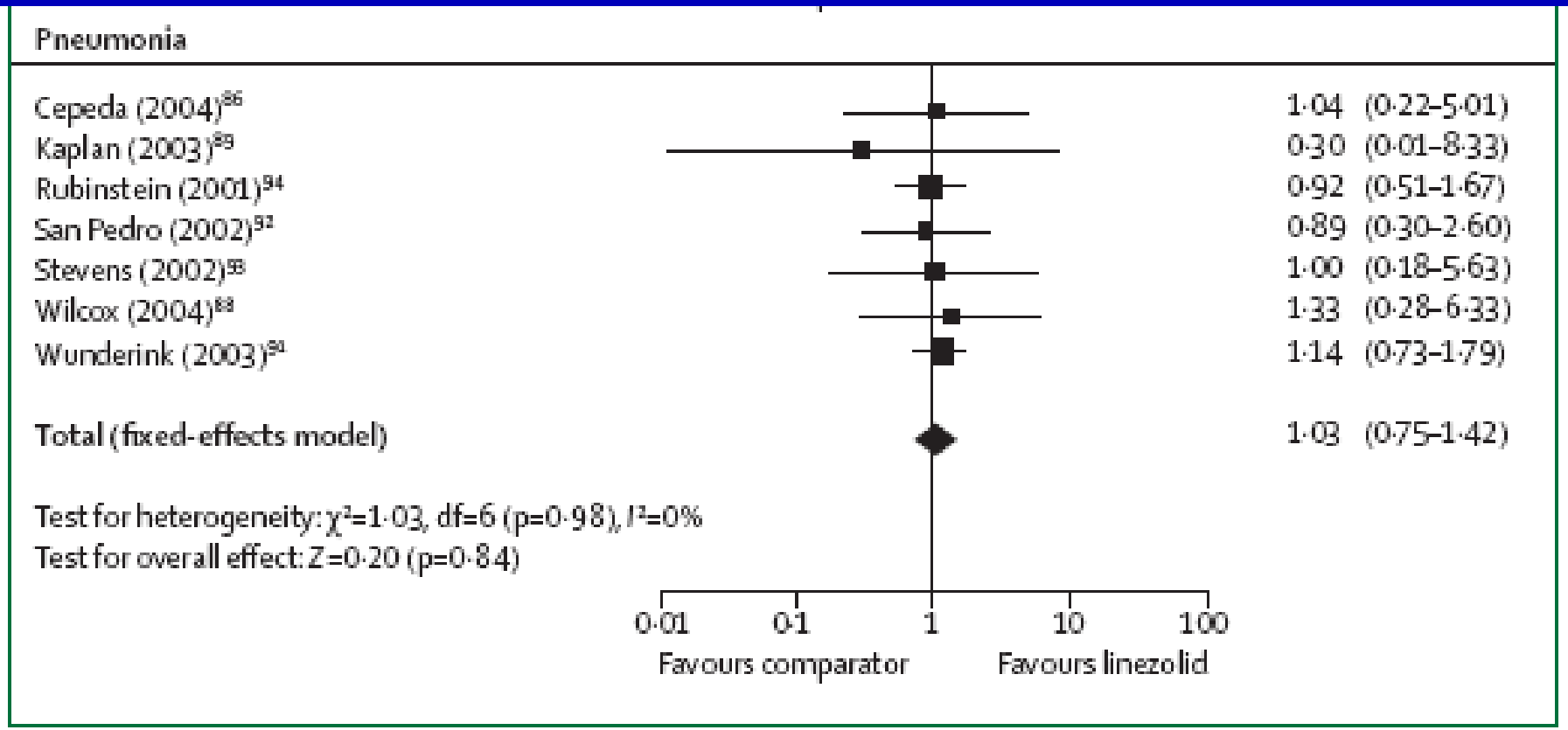
Table 1—*Patient Characteristics, Including Those Used in Logistic Regression Analysis

Characteristics	ITT *S aureus* (n = 339)		ITT MRSA (n = 160)	
	Linezolid (n = 168)	Vancomycin (n = 171)	Linezolid (n = 75)	Vancomycin (n = 85)
Age ≥ 65 yr	97 (57.7)	93 (54.4)	50 (66.7)	62 (72.9)
Sex†				
Male	109 (64.9)	100 (58.5)	44 (58.7)	48 (56.5)
Female	59 (35.1)	71 (41.5)	31 (41.3)	37 (43.5)
Race†				
White	150 (89.3)	153 (89.5)	70 (93.3)	74 (87.1)
Black	12 (7.1)	5 (2.9)	4 (5.3)	3 (3.5)
Other	6 (3.6)	13 (7.6)	1 (1.3)	8 (9.4)
Treatment duration†				
Mean ± SD, d	10.9 ± 4.6	10.6 ± 4.9	11.3 ± 4.3	10.7 ± 5.3
Range, d	1–27	1–27	1–22	2–27
Death†	37 (22.0)	50 (30.2)	15 (20.0)	31 (36.5)
Bacteremia	22 (13.1)	22 (12.9)	8 (10.7)	14 (16.5)
VAP	118 (70.2)	114 (66.7)	49 (65.3)	47 (55.3)
APACHE II score > 20	39 (23.2)	33 (19.3)	18 (24.0)	21 (24.7)
Chest radiographic variables				
Multilobe pneumonia	99 (58.9)	91 (53.2)	43 (57.3)	49 (57.7)
Pleural effusion	50 (29.8)	50 (29.2)	23 (30.7)	28 (32.9)
Bilirubin > 41.0 mol/L (2.4 mg/dL)	4 (2.4)	8 (4.7)	2 (2.7)	2 (2.4)
Serum creatinine > 229.8 mol/L‡	7 (4.2)	7 (4.1)	3 (4.0)	4 (4.7)
Comorbidities				
Cardiac	39 (23.2)	50 (29.2)	18 (24.0)	34 (40.0)
Diabetic	30 (17.9)	46 (26.9)	13 (17.3)	33 (38.8)
Hepatic	8 (4.8)	4 (2.3)	5 (6.7)	1 (1.2)
Oncologic	18 (10.7)	11 (6.4)	9 (12.0)	7 (8.2)
Renal	19 (11.3)	21 (12.3)	10 (13.3)	18 (21.2)
Respiratory	62 (36.9)	62 (36.3)	28 (37.3)	34 (40.0)
Vascular	8 (4.8)	7 (4.1)	4 (5.3)	4 (4.7)

*Data are presented as No. of patients (%) unless otherwise indicated.
†Characteristic not included in logistic regression analysis.
‡Less than 229.8 μmol/L (2.6 mg/dL) for men and 212.2 μmol/L (2.4 mg/dL) for women.

Linezolid versus glycopeptide or β-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials

Matthew E Falagas, Ilias I Siempos, Konstantinos Z Vardakas



Falagas M et al. *Lancet Infect Dis*, 8:53-66, 2008.

A Equipe: Visitas Multidisciplinares Diárias na UTI

- Mínimo: deve contar com a presença do infectologista, enfermeira da CCIH, farmacêutico clínico, médico diarista, enfermeira da UTI.

Oncologia

- Maior problema com os anti-fúngicos: empírico (Valores de referência – compra consumidor)

  - Voriconazol 200 mg: R$ 1.200,00/ampola – 400 mg/dia por 10 dias – **R$ 24.000,00**
  - Anfotericina lipossomal 50 mg: R$ 1.600,00
    - 200 mg/dia = R$ 6.400,00 – 10 dias **R$ 64.000,00**
  - Caspofungina 50 mg/dia – R$ 2.200,00
    - 10 dias – **R$ 22.000,00**

http://www.saredrogarias.com.br/ **acessado 18/11/2014**

Estratégias: conclusões

- **Presença do infectologista é fundamental**
- **Evitar confronto nas orientações e de ideias**
- **Ganhar o respeito da equipe: intensivistas ou oncologistas**
- **Se envolver com os problemas da unidade, participar da assistência e da aplicação de medidas de prevenção**
- **Aplicar protocolos individualizados**
- **Orientar com base em dados institucionais**
- **Considerar o impacto dos custos**
- **Monitorar os antimicrobianos por DDD e analisar com a unidade**

EXISTE UM ABISMO ENTRE A INFORMAÇÃO E A APLICAÇÃO DO CONHECIMENTO