

# IMPLEMENTAÇÃO DE UM PROGRAMA DE APOIO À PRESCRIÇÃO DE ANTIBIOTERAPIA

Gisela Costa, José Diogo, Júlio Botas, Maria Helena Duarte

NOVEMBRO 2015

## ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS .....	2
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	2
RESUMO .....	3
ABSTRACT .....	4
I. INTRODUÇÃO .....	6
II. OBJETIVO.....	12
III. METODOLOGIA.....	14
IV. RESULTADOS.....	16
V. DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....	25
VI. CONCLUSÃO.....	28
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	30

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Antibiótico prescrito/nº doentes.....	16
Tabela 2 Local de infecção .....	16
Tabela 3 Terapêutica prescrita.....	17
Tabela 4 Terapêutica prescrita/duração da terapêutica.....	17
Tabela 5 Microrganismos isolados .....	18
Tabela 6 Resolução do internamento .....	18

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Evolução da Resistência de Enterobacteriaceae ESBL+ no HGO a fármacos não beta lactâmicos. (Diogo, 2015).....	7
Gráfico 2 - Evolução das carbapenemas nas Enterobacteriaceae (nº casos) no HGO (Diogo, 2015) .....	8
Gráfico 3 - Evolução do isolamento de "agentes problema" no HGO (Diogo, 2015).....	8
Gráfico 4 Evolução das DDD/100 camas/dia da Levofloxacina injetável .....	19
Gráfico 5 Evolução das DDD/100 camas/dia da ciprofloxacina injetável .....	19
Gráfico 7 Evolução das DDD/100 camas/dia da levofloxacina oral .....	20
Gráfico 8 Evolução das DDD/100 camas/dia da ciprofloxacina oral .....	20
Gráfico 9 Evolução das DDD/100 camas/dia do imipenem .....	20
Gráfico 10 Evolução das DDD/100 camas/dia doertapenem.....	21
Gráfico 11 Evolução das DDD/100 camas/dia do Meropenem .....	21
Gráfico 12 Variação do consumo 2014-2015 das Quinolonas orais .....	22
Gráfico 13 Variação consumo 2014-2015 Quinolonas injectáveis (%) .....	22
Gráfico 14 Variação consumo 2014-2015 Carbapenemos (%).....	23

## RESUMO

### Introdução

De acordo com o despacho nº 1400-A/2015 10 Fevereiro, o consumo de carbapenemos e quinolonas deve ser reduzido em 50% até 2020. O Programa de Apoio à Prescrição de Antimicrobianos tem como objectivo a vigilância do consumo de antibióticos e a diminuição da taxa de incidência de microrganismos multirresistentes.

### Objectivos

O GCL-PPCIRA (Grupo Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos) assumiu em Junho 2015, reduzir o consumo de carbapenemos em 10% e quinolonas em 5% até ao final do ano reduzindo os Indicadores de Infecção Dose Diária Definida /100camas/dia 2015/2014.

### Metodologia

Estudo prospectivo longitudinal. As prescrições são sinalizadas pelas Farmacêuticas da Comissão que revêem os processos clínicos diariamente e classificam as prescrições em empíricas conforme (de acordo com protocolos terapêuticos ou a aguardar resultados analíticos), empíricas não conforme e documentadas. Para monitorizar o consumo e os Indicadores de Infecção comparam-se os dados de Janeiro a Setembro de 2015 com o período homólogo de 2014. Para recolha de dados foram utilizadas as aplicações informáticas SAM (Sistema de Apoio ao Médico) e o SGICM (Sistema de Gestão integrada do Circuito do Medicamento). Critérios de inclusão: Doentes internados entre 1 de Junho e 30 de Setembro com prescrição ativa de carbapenemos e quinolonas e com alta/óbito até 30 Setembro. Para o tratamento estatístico dos dados foi utilizado o STATA versão 11.

### Resultados

No período de estudo analisado foram identificados 335 doentes com prescrição terapêutica de pelo menos 1 antibiótico do grupo dos carbapenemos ou quinolonas. Relativamente ao local de infecção predominante temos 31,3% dos doentes com infecção a nível urinário. Verificou-se que na população analisada a terapêutica antimicrobiana teve uma duração média de 7,3 dias (desvio padrão 5,3 dias) no grupo de doentes em que não existiu a intervenção do PPCIRA. Relativamente ao grupo de doentes alvo de intervenção do PPCIRA verificou-se uma descida do número de dias de terapêutica (5,1±4,5 dias). Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a duração da terapêutica e a intervenção do PPCIRA ( $p=0,0001$ ). A duração da terapêutica antimicrobiana durante o internamento foi superior no grupo de doentes que tiveram alta sem antibiótico prescrito para ambulatório comparativamente aos doentes com prescrição de antibiótico na alta clínica (7,5 dias *versus* 5,6 dias). Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a duração da terapêutica em internamento e o resultado final do internamento ( $p=0,0025$ ). No grupo dos doentes com isolamento de microrganismos multirresistentes (20%) verificou-se que a média de duração da terapêutica foi de 8,4±4,7 dias comparativamente ao grupo de doentes com isolamento de microrganismos sensíveis (7,7±5,8 dias). Existe uma associação estatisticamente significativa ( $p=0,0135$ ), apesar da evidência ser pouco robusta. Tiveram alta com antibiótico para ambulatório 29,6% dos doentes, sem antibiótico 51,3%, 14,9% dos doentes faleceram e 4,2% continuam hospitalizados à data da conclusão do estudo. A análise do consumo dos antimicrobianos é efectuada utilizando DDD/100camas/dia calculada para cada antibiótico. Verifica-se uma tendência para a diminuição do consumo, nas duas classes de antibióticos analisados.

### Conclusão

Os objectivos propostos pelo PPCIRA foram atingidos com uma redução de consumo dos antimicrobianos estudados superior a 10% (carbapenemos) e 5% (quinolonas). Os objectivos definidos pelo PPCIRA, relativamente à diminuição de consumo de carbapenemos e fluorquinolonas, na redução da duração terapêutica antimicrobiana e alteração atempada da terapêutica empírica com base nos resultados microbiológicos, foram atingidos no período analisado

## ABSTRACT

### Background

According to legislation, the consumption of carbapenems and quinolones should be reduced by 50% until 2020. The Support Programme for Antimicrobial Prescription aims surveillance of antibiotic consumption and a decrease in incidence rate of multidrug resistant microorganisms.

### Purpose

The objectives of GCL-PPCIRA (Local Coordination Group Prevention Program and Infections Control and Antimicrobial Resistance), since June 2015, were to reduce the consumption of carbapenems by 10% and quinolones by 5% until the end of the year reducing the indicators of hospital infection DDD (Defined Daily Dose/100 patients-day).

### Material and methods

Prospective longitudinal study. Prescriptions are indicated by the pharmacists that classify the requirements on empirical prescriptions, inappropriate prescribing and microbiologically documented prescriptions. If necessary, the prescriptions are changed by Infecologist. We compared the data from January to September 2015 with the same period 2014. Patients admitted between June-September 2015 were included in this study. The statistical analyses were developed utilizing the statistical package STATA 11.0. The analysis of consumption of antimicrobial agents was developed using the DDD, normalized for 100 patients-day, as a reference measurement. The clinical data were obtained from SAM and SGICM (informatics application for medical prescription support).

### Results

In study period 335 patients were identified. The most common site of infection was urinary tract infection. (31.3%). The duration of therapy was 7.3 days (standard deviation 5.3 days) for patients without the intervention and  $5.1 \pm 4.5$  days with intervention. There was a statistically significant association between the duration of antibiotic therapy and the PPCIRA intervention ( $p=0.0001$ ). The treatment duration during hospitalization was superior in the group of patients who were discharged without antibiotic prescription (7,5 days *versus* 5,6 days). There was a statistically significant association between the treatment duration and the clinical improvement ( $p=0.0025$ ). We found that in 129 microbial isolates, 67 (20%) were multiresistant, those patients had an antibiotic treatment duration superior ( $8.4 \pm 4.7$  days) than those who did not have multiresistant strains ( $7.7 \pm 5.8$ ) with statistically significant ( $p=0.0135$ ). Of the monitored patients, 29.6 % were discharged with antibiotic prescription, 51.3% were discharged without antibiotic prescription, 14.9% died and 4.2% remain hospitalized.

There was a significant tendency to decrease the consumption of antibiotics (quinolones and carbapenems).

### Conclusion

The proposed objective was attained by August. The national target to reduce the antibiotic consumption was also fulfilled. There has been investment in surveillance of surgical prophylaxis protocols as reflected in the decreasing consumption of quinolones.

## INTRODUÇÃO

---

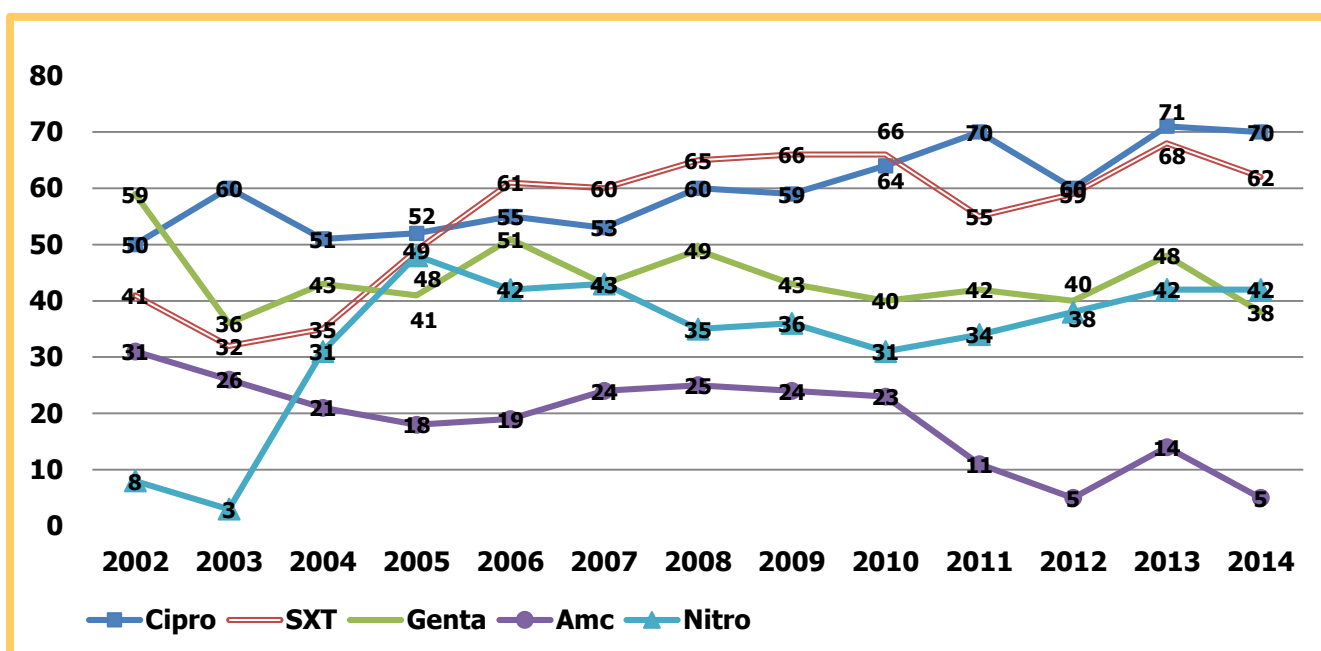
## I. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a Medicina conseguiu diminuir ou eliminar a prevalência de muitas doenças infecciosas, mas simultaneamente contribuiu de forma ativa para o aparecimento de um grande número de infecções, resultado do aumento da virulência dos microrganismos e da multirresistência aos antimicrobianos (1).

As infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS) constituem um grave problema de saúde pública pois são causa significativa de morbi-mortalidade e consumo acrescido de recursos hospitalares (2). Estima-se que 1/3 das IACS são evitáveis, o que não acontece não por falta de competência técnica dos profissionais de saúde mas por defeitos da organização e da política institucional de identificação de riscos específicos (3).

Os antimicrobianos foram fármacos revolucionários na redução da mortalidade associada às doenças infecciosas, no entanto, o seu uso inadequado promoveu, principalmente nos últimos 20 anos, a emergência e a seleção de bactérias resistentes e multirresistentes, existindo evidência, estatisticamente significativa, entre o nível de consumo de certas classes de antibióticos e a resistência bacteriana a essas mesmas classes (4). A origem da resistência aos antimicrobianos é multifactorial, contudo, vários estudos têm evidenciado que o elevado consumo de antibióticos para fins terapêuticos e profiláticos é um dos factores que mais contribui para este importante problema de saúde pública (5). A elevada taxa de resistência condiciona a escolha de esquemas terapêuticos de mais largo espectro para minimizar os insucessos, aumentando, deste modo, a pressão antibiótica e a probabilidade de desenvolvimento de resistências (2). Com base nesta premissa em Novembro de 2013, a Direção Geral de Saúde (DGS) determinou a criação e implementação do Programa de Apoio à Prescrição Antibiótica (PAPA) em todas as instituições de prestação de cuidados do Serviço Nacional de Saúde com o objectivo de anular a utilização de antibióticos em situações onde são empregues sem indicação ou por tempo superior ao necessário (6). Este Programa, é um dos programas de saúde prioritários e está incluído no Plano Nacional para a Segurança dos Doentes 2015-2020 (3).

De acordo com os dados de vigilância epidemiológica da European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) Portugal apresenta uma elevada taxa de resistência aos antimicrobianos e encontra-se entre os países europeus com taxas mais elevadas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, de *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina e de *Acinetobacter baumannii* com resistência combinada a vários antimicrobianos. Nos países do Sul da Europa é crescente a resistência das espécies de *Klebsiella sp* a cefalosporinas e da *Echerichia coli* a quinolonas (7). A taxa de *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenemos é ainda baixa em Portugal, mas preocupantemente crescente como mostra o estudo de prevalência 2011-2012 (8).



**GRÁFICO 1 - EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA DE ENTEROBACTERIACAE ESBL+ NO HGO A FÁRMACOS NÃO BETA LACTÂMICOS. (DIOGO, 2015)**

A vigilância epidemiológica é um instrumento de trabalho essencial nas instituições de saúde e em particular nos hospitais para o cumprimento dos Programas de Prevenção e Controlo das IACS, (9) principalmente numa época em que a prevalência de microrganismos multirresistentes na instituição (Hospital Garcia de Orta, EPE) levanta questões pertinentes como a adequabilidade dos protocolos de profilaxia e de terapêutica antibiótica actualmente em vigor no hospital (gráfico 1).

Um programa de vigilância epidemiológica eficaz permite obter dados da ecologia microbiana local e definir uma política de antibióticos adequados. No Hospital Garcia de Orta, EPE entre 2002 e 2014 assistiu-se a um aumento dos episódios de infecção por agentes considerados “problema” em termos de infecção hospitalar, aumentando o número de casos de infecção de 86 para 604, o que corresponde a um aumento global de 7 vezes. Nos anos de 2002 a 2005 verificou-se um ligeiro predomínio de infecções por MRSA, sendo estes superados a partir do ano 2006 pelas infeções por *Enterobacteriaceae* produtoras de Beta lactamases de espectro alargado (ESBL+), que desde então são os agentes mais prevalentes entre todos os microrganismos responsáveis por infeções por agentes problema (gráfico 2,3).

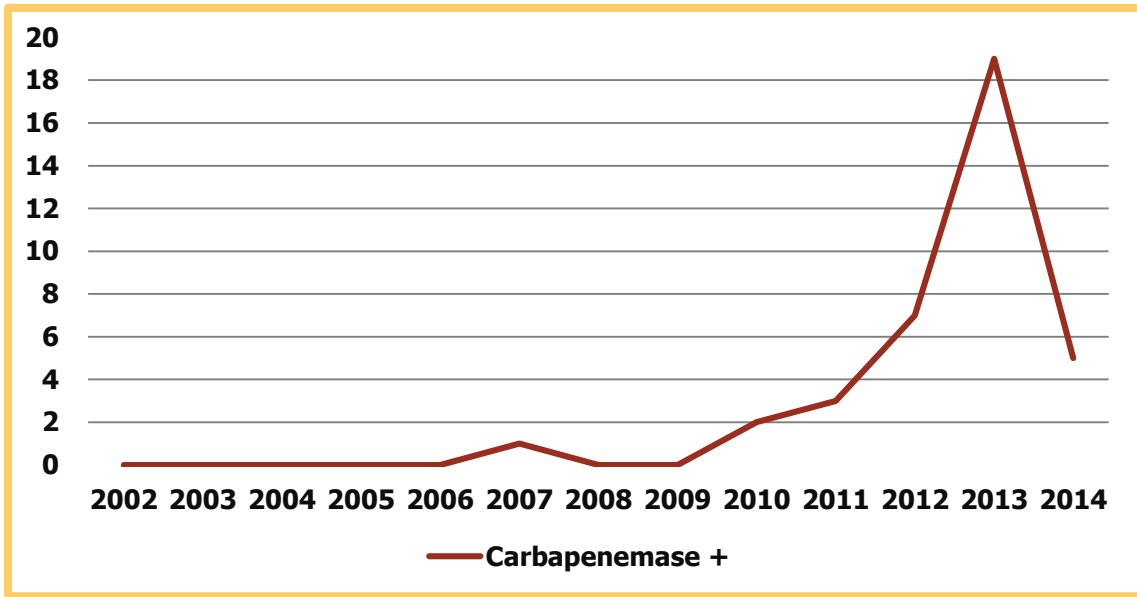


GRÁFICO 2 - EVOLUÇÃO DAS CARBAPENEMASES NAS ENTEROBACTERIACEAE (Nº CASOS) NO HGO (DIOGO, 2015)

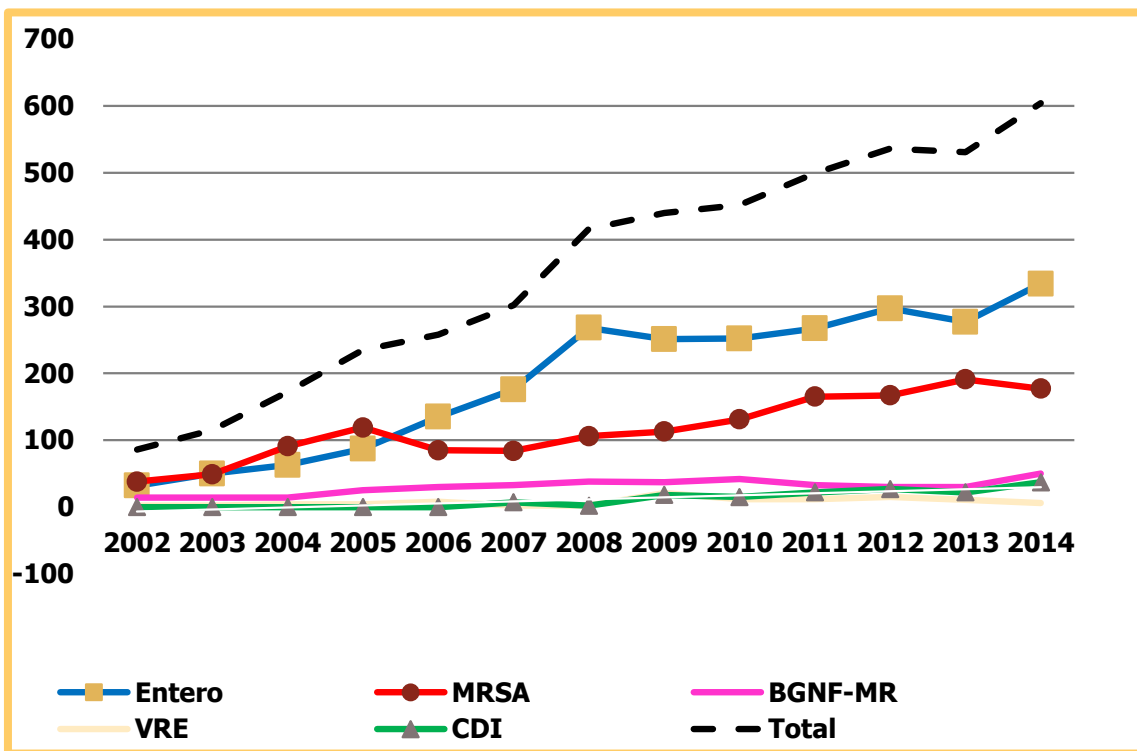


GRÁFICO 3 - EVOLUÇÃO DO ISOLAMENTO DE "AGENTES PROBLEMA" NO HGO (DIOGO, 2015)

Os dados epidemiológicos locais devem ser analisados pelo Farmacêutico Hospitalar de forma a promover a interligação entre o GCL-PPCIRA (Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistências aos Antimicrobianos) e os serviços clínicos com o objectivo de se adoptar medidas de controlo de prescrição por parte da farmácia hospitalar. A vigilância epidemiológica e a análise das prescrições de antimicrobianos em tempo real é fundamental para no futuro se estabelecer políticas de profilaxia antibiótica e normas de orientação clínica adaptadas à flora microbiológica local.

O presente trabalho surgiu da necessidade de se criar um Programa de Apoio à Prescrição de Antimicrobianos não só para cumprir a legislação em vigor (3) mas principalmente para criar um instrumento específico de monitorização da infecção hospitalar com a obtenção de taxas que permitam quantificar e caracterizar a prescrição de antibióticos de reserva. As principais preocupações do GCL-PPCIRA, comuns ao programa nacional, foram a frequente utilização de profilaxia antibiótica (64% do total de profilaxias cirúrgicas no último inquérito de 2012, duravam mais de 24h (2), o elevado consumo de carbapenemos e a duração da terapêutica antibiótica. O consumo de carbapenemos nos hospitais do Serviço Nacional de saúde tem aumentado de ano para ano ao contrário das quinolonas ao qual se tem assistido a um decréscimo de cerca de 3% ao ano (2013/2012).

O consumo de quinolonas na comunidade é uma preocupação expressa da Direção Geral de Saúde que nos levantou a dúvida sobre as prescrições de antibioterapia para o ambulatório no momento da alta clínica e a responsabilidade inculcada aos médicos prescritores do hospital neste sentido. Entre 2000 e 2012, o consumo de quinolonas em Portugal registou um importante decréscimo (15%) contrariamente ao observado na Europa no entanto voltou a aumentar em 2013 o que se justifica pelo aumento da amostra aos medicamentos comparticipados adquiridos por beneficiários da ADSE e da GNR/PSP que passaram a ser assegurados pelo SNS. Apesar deste decréscimo Portugal continua a ser um dos países da Europa com maior consumo (5).

Desde 2013 através do Despacho nº 14423/2013 datado de 18/11 que foi determinada a necessidade de se intervir através da avaliação de todas as prescrições de carbapenemos e fluorquinonas nas primeiras 96 horas de prescrição hospitalar. Neste mesmo despacho determina que a equipa de apoio à prescrição deva ser constituída por elementos respeitados nesta área de modo a exercer argumentação e pedagogia entre os pares, de forma que o produto final seja o aumento da adequação da prescrição antibiótica e o aumento de conhecimento dos clínicos em infecção e uso de antimicrobianos. Constituímos assim um grupo de trabalho dentro do GCL-PPCIRA constituído pelo Coordenador e Infeciologista Dr. Júlio Botas, pelas 2 Farmacêuticas da comissão Dra Helena Duarte e Dra Gisela Costa, pela Gestora Hospitalar Dra Alexandra Santos e pelo Dr. José Diogo Microbiologista.

Também em 2013 foram publicadas pela Direção Geral de Saúde as normas de profilaxia antibiótica e de duração da terapêutica antibiótica que nunca tinham sido até à data monitorizadas no Hospital Garcia de Orta, por se entender que mais importante do que auditar é realizar um acompanhamento pedagógico com base nos resultados microbiológicos dos doentes, junto dos médicos prescritores. Nestas normas estão bem claras quais as cirurgias que carecem de profilaxia antibiótica e são definidos os seus “timings” e doses. Na norma está claramente expresso que não há qualquer razão para profilaxias antibióticas cirúrgicas com duração superior a 24 horas. Quanto à duração da terapêutica antibiótica, está definido como regra geral que as infecções bacterianas devem ser tratadas com cursos de terapêutica não superiores a 7 dias, identificando as situações em que está indicada duração superior.

Os antibióticos são moléculas químicas que interferem com as funções vitais das células dos microrganismos, promovendo a sua morte ou a inibição do seu crescimento. *In vitro*, a velocidade de morte desses organismos é muito mais rápida quando expostos a concentrações eficazes do que *in vivo*, onde a difusão do antibiótico no tecido infectado pode atrasar a sua actividade, nomeadamente na presença de abscessos, biofilmes, necrose tecidual ou outras condicionantes metabólicas que determinam a diminuição da actividade dos antibióticos (10). A terapêutica antibiótica interfere com o microbioma do indivíduo, rompendo com a homeostase e facilitando a proliferação de organismos mais virulentos que se encontram

habitualmente inibidos por interação competitiva. Por outro lado promove a disseminação de genes responsáveis pela resistência aos antimicrobianos e confere vantagem adaptativa a espécies menos susceptíveis.

Está demonstrado *in vivo* que o prolongamento do tempo de terapêutica antibiótica promove a diminuição progressiva da susceptibilidade dos organismos aos antibióticos e a proliferação de espécies virulentas naturalmente resistentes (10).

A evidência do uso excessivo e inadequado de antibióticos justifica claramente a necessidade de conhecer os padrões de utilização destes medicamentos no Hospital Garcia de Orta, de comparar com o padrão a nível nacional e a necessidade de se intervir com programas de controlo eficazes e bem estruturados.

## OBJETIVO

---

## II. OBJETIVO

O GCL-PPCIRA (Grupo Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controle de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos) assumiu em Junho 2015, reduzir o consumo de carbapenemos em 10% e quinolonas em 5% até ao final do ano reduzindo os Indicadores de Infecção DDD (Dose Diária Definida) 2015/2014 (objetivo nacional <95%) (5) (11).

O indicador mais apropriado para monitorizar o consumo de antimicrobianos a nível hospitalar é DDD/100 camas/dia e foram calculadas para todos os antibióticos monitorizados (ertapenem, imipenem, meropenem, ciprofloxacina oral e inj e levofloxacina oral e inj) para posterior comparação com dados de outras instituições hospitalares.

Calcular a taxa de cursos de terapêutica antibiótica com duração não superior a 7 dias e analisar a justificação da necessidade de terapêutica antibiótica com duração superior a 7 dias de acordo com os critérios expressos na norma da Direção Geral de Saúde nº 006/2014 de 08/05/2014 atualizada a 08/05/2015.

## METODOLOGIA

---

### III. METODOLOGIA

Estudo prospectivo longitudinal. As prescrições são sinalizadas pelas Farmacêuticas da Comissão que revêem os processos clínicos diariamente e classificam as prescrições em empíricas conforme (de acordo com protocolos terapêuticos ou a aguardar resultados analíticos), empíricas não conforme e documentadas. Se necessário, as prescrições são alteradas pelo Infecçiólogista. Para monitorizar o consumo e os Indicadores de Infecção comparam-se os dados de Janeiro a Setembro de 2015 com o período homólogo de 2014.

Para recolha de dados foram utilizadas as aplicações informáticas SAM (Sistema de Apoio ao Médico) e o SGICM (Sistema de Gestão integrada do Circuito do Medicamento).

Crítérios de inclusão: Doentes internados entre 1 de Junho e 30 de Setembro e com prescrição activa de carbapenemos e quinolonas.

O curso de terapêutica antibiótica é monitorizado diariamente sendo registados todos os resultados microbiológicos positivos e alertado o infecçiólogista sobre a necessidade de alterar a terapêutica em caso de resultados negativos ou da necessidade de se instituir uma terapêutica dirigida por antibiograma. A duração da terapêutica é verificada no SAM (Sistema Informático Apoio ao Médico) e todos os doentes com duração superior a 7 dias são analisados caso a caso.

O internamento é revisto quando o doente tem alta clínica/óbito e registada a prescrição de antibioterapia para ambatório.

Neste estudo assume-se que a dispensa de antibióticos corresponde ao seu consumo, que é expresso em número de doses diárias definidas (DDD), segundo os critérios vigentes da WHO *Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology* (12). Segundo dados do Infarmed a DDD para cada antibiótico é (nº de ampolas × quantidade de fármaco na ampola/DDD OMS para esse fármaco). Sendo a DDD (OMS) a Dose Diária Média estimada para o tratamento de manutenção da principal indicação do fármaco no adulto.

Para o cálculo da DDD dos carbapenemos (Soma das DDD de ertapenem, imipenem e meropenem durante o período em estudo×100/nº de doentes saídos do internamento no mesmo período de tempo) e para o cálculo da DDD das fluorquinolonas (Soma de DDD de levofloxacina e ciprofloxacina usadas durante o internamento×100/nº de doentes saídos do internamento durante o período em estudo).

Para o cálculo do DDD/100camas/dia usamos a fórmula nº de unidade consumidas durante o período ×100/DDD em mg ×nº de dias do período × nº de camas × taxa de ocupação.

Para o tratamento estatístico dos dados foi utilizado o STATA versão 11.

## RESULTADOS

---

#### IV. RESULTADOS

No período de estudo analisado (Junho-Setembro 2015) foram identificados 335 doentes com prescrição terapêutica de pelo menos 1 antibiótico do grupo dos carbapenemos ou quinolonas (tabela 1).

**TABELA 1 ANTIBIÓTICO PRESCRITO/Nº DOENTES**

Antibiótico prescrito	Nº doentes	% doentes
Ciprofloxacina injectável	49	14,6
Ciprofloxacina oral	44	13,1
Levofloxacina injectável	6	1,8
Levofloxacina oral	6	1,8
Ertapenem	39	11,6
Imipenem	17	5,1
Meropenem	174	51,9
<b>Total</b>	<b>335</b>	<b>100</b>

Dos doentes analisados, 145 (43,3%) pertencem ao sexo feminino e 190 (56,7%) ao sexo masculino. Apresentam uma média de idades de 68,4±16,3 anos (mínimo 16 anos e máximo 99 anos).

Da amostra em análise, 51,2% dos doentes são provenientes da área cirúrgica.

Relativamente ao local de infecção predominante temos 31,3% dos doentes com infecção a nível urinário (tabela 2).

**TABELA 2 LOCAL DE INFEÇÃO**

Local infecção	Nº doentes	% doentes
Urinário	105	31,3
Pele e Tecidos moles	65	19,4
Corrente sanguínea	50	14,9
Abdominal	49	14,6
Outros	49	14,6
Omisso	17	5,1
<b>Total</b>	<b>335</b>	<b>100</b>

O diagnóstico base mais frequente, que conduziu à prescrição antimicrobiano foi infecção tracto urinário (15,8%).

A terapêutica antimicrobiana prescrita foi classificada em empírica não conforme, empírica conforme, de acordo com protocolo instituído no Hospital Garcia de Orta e documentada (tabela 3).

**TABELA 3 TERAPÊUTICA PRESCRITA**

Terapêutica prescrita	Nº doentes	% doentes
De acordo protocolo	42	12,5
Documentada	98	29,3
Empírica conforme	68	20,3
Empírica não conforme	123	36,7
Omisso	4	1,2
<b>Total</b>	<b>335</b>	<b>100</b>

Verificou-se que em 57% dos doentes a terapêutica foi instituída de forma empírica, sendo que em 36,7% dos casos a terapêutica foi considerada não conforme de acordo com *guidelines*, normas da Direção Geral Saúde ou outras normas em vigor.

A terapêutica antimicrobiana instituída e a duração da terapêutica apresentam uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,0001$ ) (tabela 4).

**TABELA 4 TERAPÊUTICA PRESCRITA/DURAÇÃO DA TERAPÊUTICA**

Terapêutica prescrita	Duração
De acordo com protocolo	6,1±4,1
Documentada	8,6±5,3
Empírica conforme	8,3±4,9
Empírica não conforme	6,0±5,6
<b>Total</b>	<b>7,2±5,3</b>

Os resultados microbiológicos revelam a presença de diferentes bactérias nos produtos analisados, mas destacam-se alguns microorganismos (tabela 5).

TABELA 5 MICRORGANISMOS ISOLADOS

Microrganismo isolado	Nº doentes	% doentes
<i>K.pneumoniae</i>	29	8,7
<i>P.aeruginosa</i>	29	8,7
<i>E.coli</i>	28	8,4
<i>E.cloacae</i>	13	3,9
Outros	30	9

Dos microrganismos isolados (129), verificou-se a existência de 67 (20%) microrganismos multirresistentes.

No grupo dos doentes com isolamento de microrganismos multirresistentes verificou-se que a média de duração da terapêutica foi de  $8,4 \pm 4,7$  dias comparativamente ao grupo de doentes com isolamento de microrganismos sensíveis ( $7,7 \pm 5,8$  dias). Existe uma associação estatisticamente significativa ( $p=0,0135$ ) apesar da evidência ser pouco robusta.

A terapêutica antimicrobiana instituída foi alvo de intervenção, pelo Infecceologista do PPCIRA, em 137 doentes (40,9%).

Verificou-se que na população analisada a terapêutica antimicrobiana teve uma duração média de 7,3 dias (desvio padrão 5,3 dias) no grupo de doentes em que não existiu a intervenção do PPCIRA. Relativamente ao grupo de doentes, alvo de intervenção do PPCIRA verificou-se uma descida do número de dias de terapêutica ( $5,1 \pm 4,5$  dias). Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a duração da terapêutica e a intervenção do PPCIRA ( $p=0,0001$ ).

Foram alvo de intervenção, pelo PPCIRA, 165 prescrições (49,2%) com duração de terapêutica superior a 7 dias.

Relativamente, ao resultado final do internamento, verificou-se que 271 dos doentes tiveram alta clínica (tabela 6). Verifica-se à data, que ainda permanecem internados 14 doentes.

TABELA 6 RESOLUÇÃO DO INTERNAMENTO

Resultado final	Nº doentes	% doentes
Alta com antibiótico	99	29,6
Alta sem antibiótico	172	51,3
Óbito	50	14,9
Internados	14	4,2
Total	335	100

A duração da terapêutica antimicrobiana durante o internamento foi superior no grupo de doentes que tiveram alta sem antibiótico prescrito para ambulatório comparativamente aos doentes com prescrição de antibiótico na alta clínica (7,5 dias *versus* 5,6 dias). Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a duração da terapêutica em internamento e o resultado final do internamento ( $p=0,0025$ ).

A análise do consumo dos antimicrobianos é efectuada utilizando DDD calculada para cada antibiótico.

Da análise das DDD calculadas para as fluorquinolonas injectáveis (gráfico 4 e gráfico 5) verifica-se uma tendência para a diminuição do consumo, comparando o mesmo período de tempo 2014/15, principalmente na ciprofloxacina.

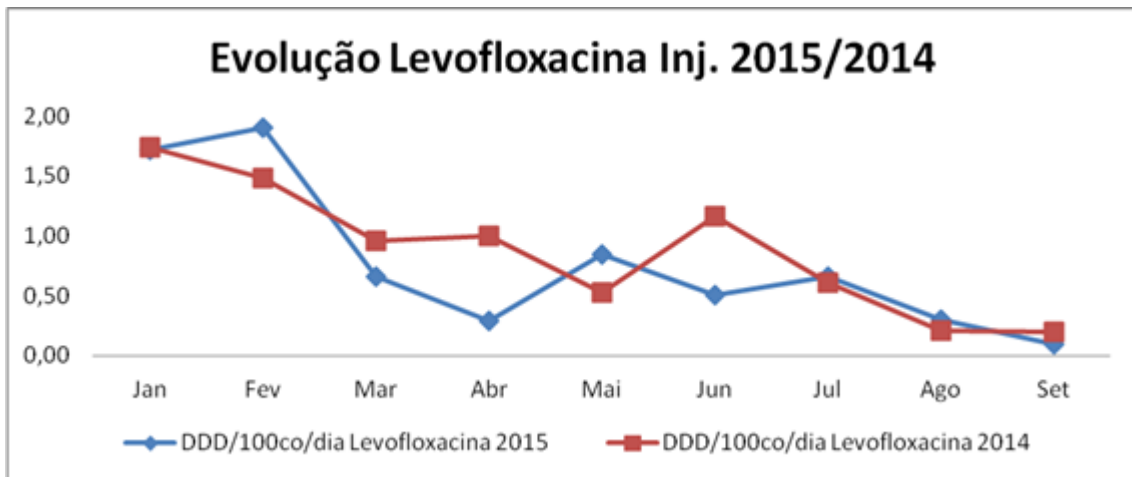


GRÁFICO 4 EVOLUÇÃO DAS DDD/100 CAMAS/DIA DA LEVOFLOXACINA INJETÁVEL

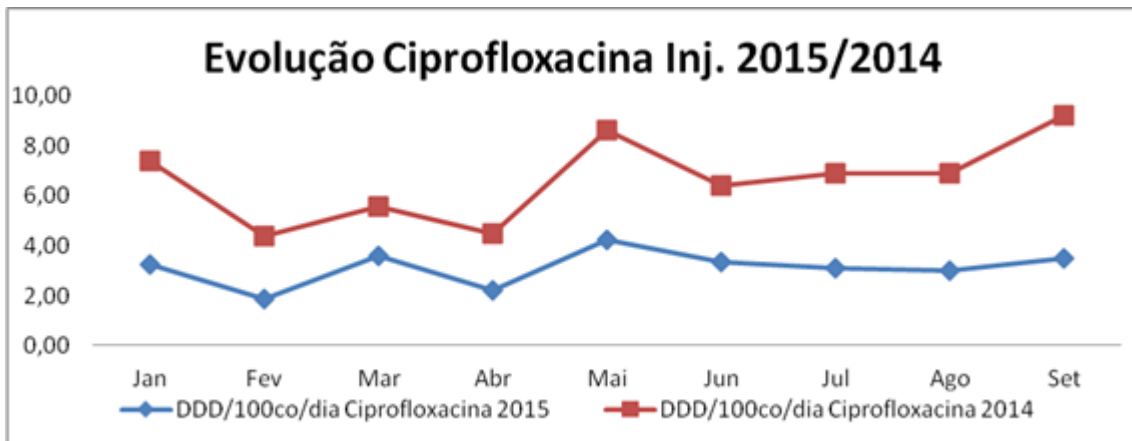


GRÁFICO 5 EVOLUÇÃO DAS DDD/100 CAMAS/DIA DA CIPROFLOXACINA INJETÁVEL

Relativamente às fluorquinolonas orais (gráfico 6 e gráfico 7) verifica-se a mesma tendência de diminuição de consumo, tal como nas apresentações injectáveis.

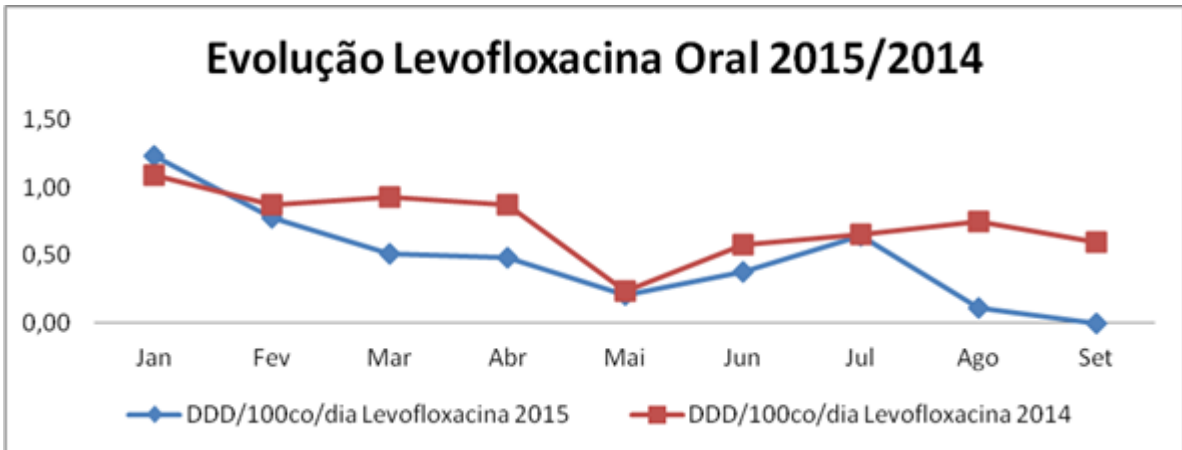


GRÁFICO 6 EVOLUÇÃO DAS DDD/100 CAMAS/DIA DA LEVOFLOXACINA ORAL

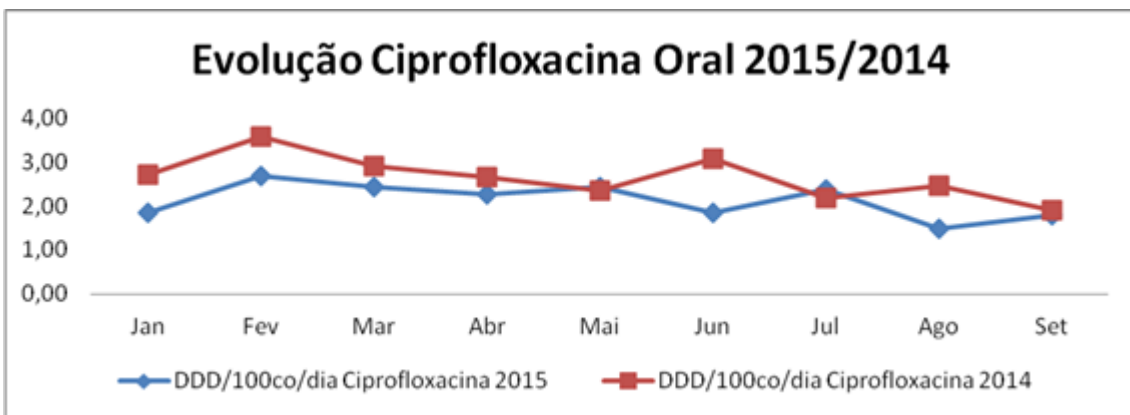


GRÁFICO 7 EVOLUÇÃO DAS DDD/100 CAMAS/DIA DA CIPROFLOXACINA ORAL

A análise ao consumo dos carbapenemos permite verificar que existiu uma tendência para a diminuição no consumo de imipenem (gráfico 8) mas uma subida no consumo de ertapenem e meropenem (gráfico 9 e gráfico 10).

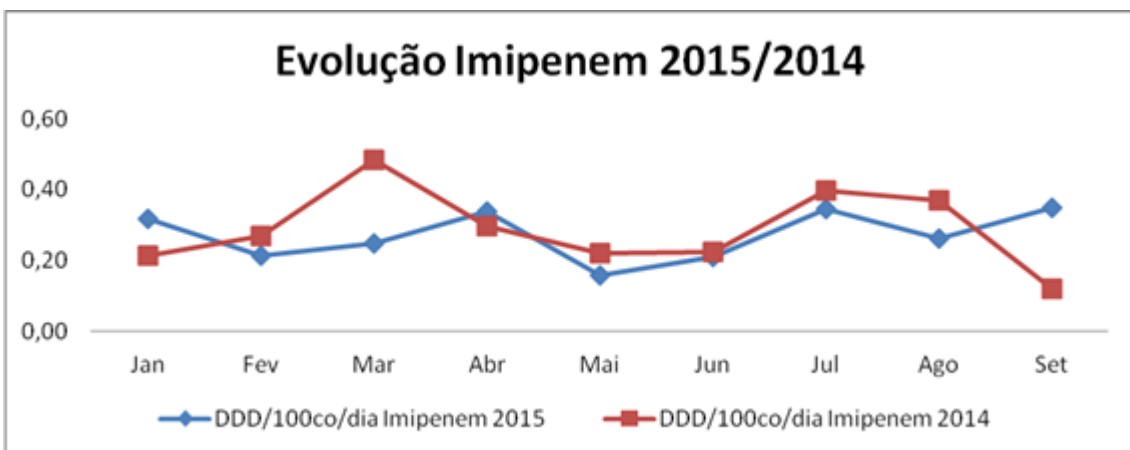


GRÁFICO 8 EVOLUÇÃO DAS DDD/100 CAMAS/DIA DO IMPENEM

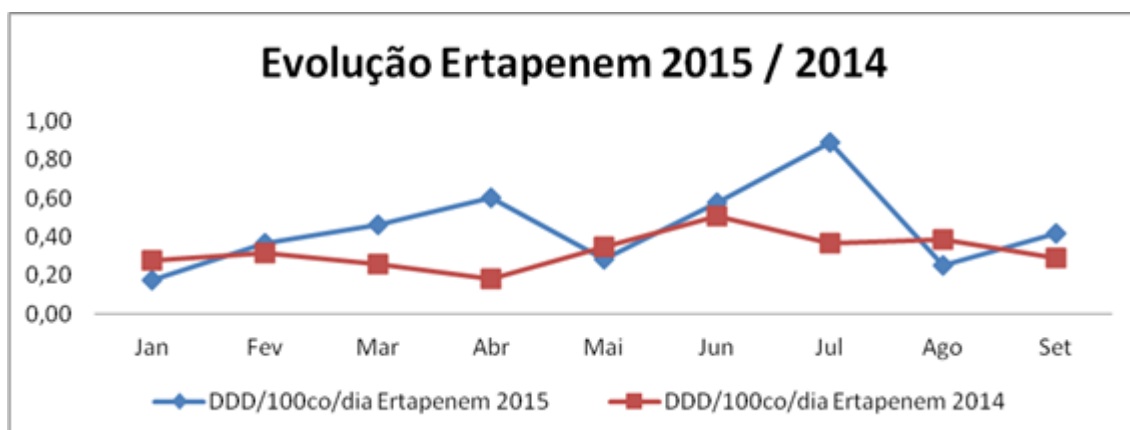


GRÁFICO 9 EVOLUÇÃO DAS DDD/100 CAMAS/DIA DOERTAPENEM

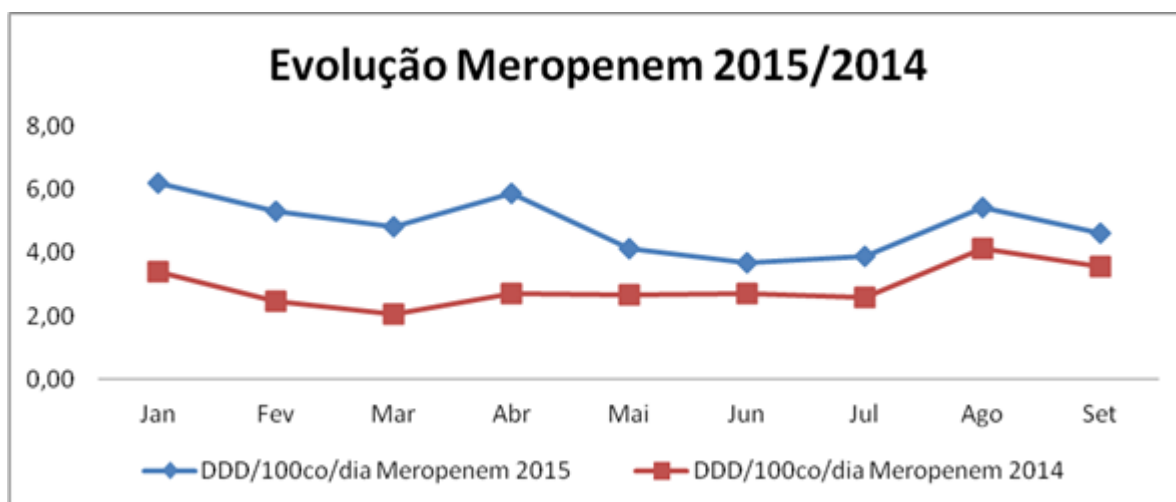


GRÁFICO 10 EVOLUÇÃO DAS DDD/100 CAMAS/DIA DO MEROPENEM

Os gráficos anteriores apresentam as variações de consumo observado para cada antimicrobiano do grupo dos carbapenemos e fluorquinolonas, sendo possível observar que ocorreram oscilações do consumo ao longo do período analisado.

Analisando a variação nas unidades consumidas de cada antibiótico, 2014-2015, permite verificar a diminuição do consumo de carbapenemos superior a 10% e diminuição do consumo de fluorquinolonas superior a 5%, de acordo com o objectivo proposto (Gráfico 11,12,13).

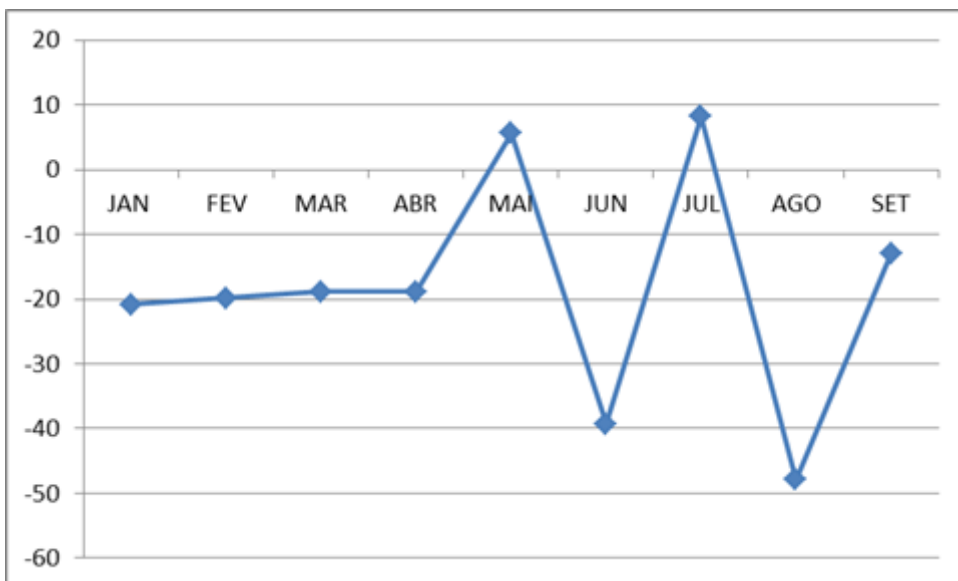


GRÁFICO 11 VARIAÇÃO DO CONSUMO 2014-2015 DAS QUINOLONAS ORAIS

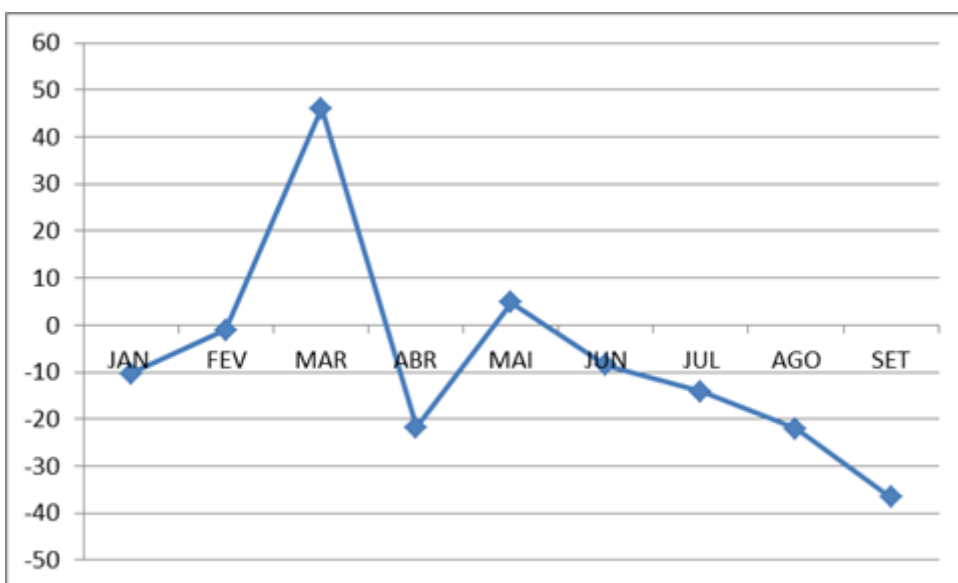


GRÁFICO 12 VARIAÇÃO CONSUMO 2014-2015 QUINOLONAS INJECTÁVEIS (%)

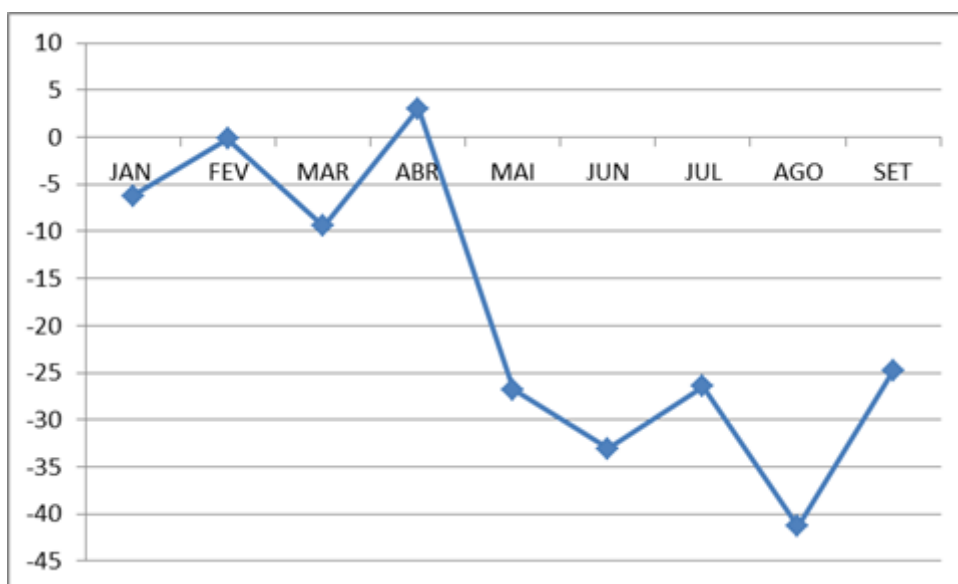


GRÁFICO 13 VARIAÇÃO CONSUMO 2014-2015 CARBAPENEMOS (%)

## DISCUSSÃO DE RESULTADOS

---

## V. DISCUSSÃO DE RESULTADOS

O consumo indiscriminado de antibióticos pode conduzir a consequências graves, tanto para o doente como a nível do hospital, com o aumento do número de microrganismos resistentes.

A intervenção na prescrição antimicrobiana, pelo infecciólogista do PPCIRA, teve um impacto positivo na duração da terapêutica instituída, com a diminuição do número de dias verificando-se uma diferença estatisticamente significativa entre a duração da terapêutica antibiótica do grupo de doentes sem intervenção do PPCIRA e com intervenção.

A duração da terapêutica antimicrobiana instituída durante o internamento parece ter influência na prescrição de terapêutica antimicrobiana para ambulatório após alta clínica. Os doentes com maior número de dias de terapêutica tiveram alta sem antibiótico o que pode ser um factor a ter em conta no cumprimento dos objetivos propostos pela Direção Geral de Saúde quanto à redução da prescrição de quinolonas orais isto porque, na opinião dos autores, os mecanismos de controlo da prescrição antibiótica no ambulatório são ainda insipientes.

A taxa de cursos de terapêutica antibiótica com duração não superior a 7 dias é considerada um indicador da qualidade dos serviços prestados no âmbito do controlo de infeção o que justificou, pelo Infeciologista, a intervenção em 165 doentes (49,2%).

As taxas de resistência, em Portugal, são semelhantes às da maioria dos países europeus em termos de *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Pseudomonas* e mais elevadas que a média europeia em *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus* (2)

Em Portugal, a resistência das *Enterobacteriaceae* aos carbapenemos tem sido inferior a 1%. No entanto, dados de estudos de prevalência de infeção adquirida no hospital e de uso de antibióticos em hospitais portugueses, realizado em 2012, indicam taxas de resistência de *Enterobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli* de respetivamente 8,0%, 6,7% e 2,0% (2)

No nosso estudo o isolamento de microrganismo multirresistente influenciou a duração da terapêutica (associação estatisticamente significativa) e a resolução do internamento (alta/óbito) também com significado estatístico, o que reforça a importância do controlo da prescrição de antimicrobianos de largo espectro e as medidas universais de controlo de infeção hospitalar para evitar a contaminação de outros doentes hospitalizados susceptíveis de contrair infeção.

Em relação à taxa de mortalidade obtida neste grupo de doentes (14,9%) não foi possível comparar com dados de 2014, pois trata-se um estudo prospectivo com início em Junho de 2015. De acordo com o Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e de Resistência aos antimicrobianos da DGS 2014 refere que é impossível separar os óbitos em que a infeção é um acontecimento concomitante ou associado daqueles em que é a causa da morte. Estes doentes possuíam situações clínicas graves e diversa etiologia pelo que não é possível associar directamente o óbito à presença de infeção nem é possível determinar em que medida a infeção poderá ter contribuído para a morte. A morte associada à infeção com dispositivos invasivos situa-se entre os 13,9% e 32% dados de 2009/2013 da DGS, quando associada à presença de microrganismos multirresistentes situa-se entre 20% e 27,6% (2) (7).

Quanto ao indicador utilizado para monitorizar o consumo de antimicrobianos (DDD/100 camas/dia), verificou-se um decréscimo ao longo de todo o ano de 2015, com exceção do meropenem. O aumento de consumo de meropenem no período em análise, parece ser devido

à transição dos doentes com prescrição de ertapenem, apresentando vantagens económicas significativas. Apesar da análise farmacoeconómica não ter sido definida como objectivo principal deste trabalho surge naturalmente como objectivo secundário. O decréscimo nas DDD das quinolonas, em particular nas quinolonas orais, resultou do investimento na vigilância dos protocolos de profilaxia cirúrgica e no controlo das prescrições inadequadas de quinolonas quando existe outra alternativa com antibióticos com menor potencial indutor de resistências.

Apesar da redução generalizada no consumo, que é comum aos restantes hospitais que integram o Serviço Nacional de Saúde e ao ambulatório, Portugal continua a apresentar um consumo elevado quando comparado com alguns países europeus, sendo mesmo superior aos valores médios dos países que integram o European Surveillance Antimicrobial Consumption (2).

Relativamente, aos valores de DDD/100camas/dia os valores obtidos no Hospital Garcia de Orta são inferiores ao de outras instituições hospitalares (13) (14).

Em relação à variação do consumo 2014/2015 (%) verificamos um decréscimo em todas as classes de antibióticos estudadas, cumprindo o objectivo proposto no início do estudo de redução de 10% do consumo de carbapenemos e 5 % nas quinolonas até Dezembro de 2015. Este objectivo foi atingido no mês de Agosto e a razões pelas quais não colocámos objectivos mais ambiciosos foram, por um lado não termos a certeza de ser possível seguir diariamente estes doentes informando os médicos dos resultados microbiológicos e dando sugestões sobre a necessidade de realizar alterações de terapêutica atempadamente ou de suspender o antibiótico caso necessário e por outro, por não sabermos o grau de aceitação dos médicos prescritores. Estamos, no entanto, conscientes de que atingir uma redução de 50% no consumo até 2020 (3) irá exigir um esforço multidisciplinar que exige a tomada de medidas ao nível institucional como acções de formação, divulgação e revisão periódica dos protocolos terapêuticos e vigilância epidemiológica contínua.

## CONCLUSÃO

---

## VI. CONCLUSÃO

O uso excessivo de antibióticos e uma adesão baixa a medidas de controlo de infeção são causas identificadas para um aumento da taxa de resistência dos microrganismos em ambiente hospitalar.

Uma política correcta de antimicrobianos deve vigiar de forma contínua as prescrições e exige uma colaboração estreita entre vários departamentos a nível hospitalar. A avaliação diária das prescrições por uma equipa multidisciplinar (Infeciologia, Serviços Farmacêuticos e Microbiologia) tem como objectivo alertar para uma prescrição inadequada dos antimicrobianos, permitindo uma intervenção precoce na terapêutica instituída ao doente.

A análise dos dados de consumo dos antimicrobianos permite identificar o uso inadequado dos antibióticos com o objectivo de uma utilização racional destes fármacos, contribuindo assim para a melhoria da taxa de resistência bacteriana. Esta monitorização permitiu acompanhar o consumo / prescrição dos antimicrobianos, apresentando indicadores de PPCIRA mensuráveis e comparáveis com outras instituições a nível nacional para além de permitir cumprir a vigilância contínua do consumo de antibióticos prevista no Despacho nº 1400-A/2015 de 10 de Fevereiro.

Os objectivos definidos pelo PPCIRA, relativamente à diminuição de consumo de carbapenemos e fluorquinolonas, na redução da duração terapêutica antimicrobiana e alteração atempada da terapêutica empírica com base nos resultados microbiológicos, foram atingidos no período analisado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

## VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Antunes, F.** *Manual sobre doenças infecciosas*. Lisboa : Peremanyer Portugal, 2003.
2. **Direção Geral de Saúde.** PPCIRA, Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistências aos Antimicrobianos em números-2014. 2014.
3. **Diário da República** . Despacho nº 1400-A/2015. 2ª série, nº26. 10 de Fevereiro de 2015.
4. **W.W.** Antibiotic Resistance. *International Journal of Medical Microbioly*. 2013, pp. 285-286.
5. **Ramalinho, I, et al.** *Evolução do consumo de antibióticos em portugal continental (2000-2007)*. 2010.
6. **Diário da República.** Despacho nº 15423/2013. 2ª serie- nº 229. 26 de Novembro de 2013.
7. **ECDC** . *ECDC Surveillance Report- Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals* . 2011-2012.
8. **Direção Geral de saúde. Departamento de Qualidade na Saúde.** *Prevalência de Infecção adquirida no hospital e do uso de antimicrobianos nos hospitais portugueses* . 2012.
9. **Melo-Cristino, J et al.** Estudo multicêntrico de resistência aos antimicrobianos em nove hospitais portugueses. . *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*. Vol 34(3) de 2006, pp. 7-15.
10. **Direção Geral de saúde.** *Norma nº 006/2014 Duração da Terapêutica antibiótica* . 2015.
11. **Fundação Calouste Gulbenkian.** Concurso "Stop Infecção Hospitalar!". *Desafio Gulbenkian*. 2015.
12. **World Health Organization.** Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <http://whocc.no/atcddd/>. [Online] [Citação: 30 de 10 de 2015.]
13. **Hospital Beatriz Ângelo.** [Online] 2014. [Citação: 24 de 11 de 2015.]
14. **Faculdade Medicina Universidade Lisboa.** 2012.
15. **Infarmed.** *Projecto Piloto de monitorização do consumo de antibióticos em meio hospitalar*. 2005.
16. **Camargo, Aline.** Avaliação do consumo de antimicrobianos injectáveis de um hospital privado no ano de 2009. *R Bras FArm Hosp Serv Saude São Paulo* . 20-25 de Mai/Ag de 2011, pp. 20-25.
17. **Caldeira, Luis.** Monitorização do consumo de antibióticos. *Acta Med Port* . 2006, pp. 55-56.
18. *"Qualidade Ambiental em Unidades de Saúde e Infeções Associadas"*. **Diogo, Jose.** Porto : Infecção e Sepsis 2015, 2015. Associação Portuguesa de Infecção Hospitalar (APIU).