

Terapia antimicrobiana em idosos: perfil de uso e avaliação da qualidade da prescrição

Luana Faria da CRUZ¹, Ana Gusmão MARÇAL¹, Adriano Max REIS², Caryne Margotto BERTOLLO²

¹Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde. Hospital Risoleta Tolentino Neves, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

²Departamento de Produtos Farmacêuticos. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Autor correspondente: Cruz LF, luanafaria-dc@hotmail.com

Submetido em: 26-04-2019 Reapresentado em: 17-02-2020 Aceito em: 19-02-2020

Revisão por pares: revisores cegos

Resumo

Objetivos: Analisar a prevalência pontual de utilização de antimicrobianos por idosos e determinar a qualidade do uso em um hospital de ensino. **Métodos:** Estudo farmacoepidemiológico, observacional. Coleta retrospectiva de dados clínicos, microbiológicos e farmacoterapêuticos em prontuário. Critérios de inclusão: idade ≥ 60 anos, em uso de um ou mais antimicrobianos. Identificou-se os microrganismos resistentes classificados como agentes patogênicos prioritários pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Determinou-se a qualidade do uso de antimicrobianos segundo indicadores de qualidade de Van den Bosch *et al.* (2015). Realizou-se análise estatística descritiva. **Resultados:** Dos 130 idosos internados, 40,8% estavam em uso de um ou mais antimicrobianos no dia da prevalência pontual. Entre os 50 microrganismos resistentes identificados nas culturas, 54,0% correspondiam a agentes patogênicos de prioridade crítica. Glicopeptídeos antibacterianos (14,9%) e penicilinas associadas a inibidores de beta-lactamase (13,8%) foram as classes de antimicrobianos mais prescritas. Os indicadores de qualidade (IQs) de terapia antimicrobiana demonstraram inadequação mais frequente em relação à monitorização terapêutica, terapia sequencial e solicitação de hemocultura. **Conclusões:** A prevalência do uso de antimicrobianos nos idosos foi elevada. A terapia empírica é frequentemente desenvolvida em consonância com o preconizado pela comissão de controle de infecções. O isolamento elevado de agentes patogênicos críticos segundo OMS, evidenciam a importância de ações para garantir o uso racional de medicamentos na instituição. Os IQs demonstraram a necessidade de implementar diretrizes para sistematizar a monitorização terapêutica de antimicrobianos na instituição e ação educativa sobre o processo de solicitação de hemoculturas.

Palavras-chave: anti-infecciosos, idoso, gestão de antimicrobianos, resistência microbiana a medicamentos, indicador de qualidade em assistência à saúde, estudo observacional.

Antimicrobial therapy in older adults: profile of use and evaluation of the quality of prescription

Abstract

Objectives: To analyze the point prevalence of antimicrobial agent use by older adults and to determine the quality of use in a teaching hospital. A pharmacoepidemiological, observational study. **Methods:** Retrospective collection of clinical, microbiological and pharmacotherapeutic data in medical records. Inclusion criteria: age ≥ 60 years old, in use of one or more antimicrobial agents. The resistant microorganisms classified as priority pathogens by the World Health Organization (WHO) were identified. The quality of antimicrobial agent use according to quality indicators described by Van den Bosch *et al.* (2015) was determined. A descriptive statistical analysis was performed. **Results:** Of the 130 hospitalized older adult individuals, 40.8% were using one or more antimicrobials agents on the day of point prevalence. Among the 50 resistant microorganisms identified in the cultures, 54.0% corresponded to pathogens of critical priority. Antibiotic glycopeptides (14.9%) and penicillins associated with beta-lactamase inhibitors (13.8%) were the most prescribed classes of antimicrobial agents. The Quality Indicators (QIs) of antimicrobial therapy demonstrated more frequent inadequacy regarding therapeutic monitoring, sequential therapy and blood culture request. **Conclusions:** The prevalence of antimicrobial agent use in older adults was high. Empirical therapy is often developed in line with that advocated by the Infection Control Commission. The high isolation of critical pathogens according to the WHO, evidences the importance of actions to ensure the rational use of drugs in the institution. The QIs demonstrated the need to implement guidelines for systematizing therapeutic antimicrobial agent monitoring in the institution and educational action on the process of requesting blood cultures.

Keywords: anti-infective agents, aged, antimicrobial stewardship, drug resistance, microbial, quality indicators, health care, observational study.



Introdução

A resistência microbiana é um fenômeno biológico e natural, envolvendo complexos mecanismos, sendo resultado, principalmente, do uso inadequado de agentes antimicrobianos^{1,2}. É crescente o número de microrganismos resistentes aos antimicrobianos empregados na prática clínica, tanto no nível ambulatorial quanto hospitalar, constituindo um problema de saúde pública. A dimensão do problema torna-se ainda mais preocupante, pois evidencia-se baixo desenvolvimento de novos antimicrobianos³.

Existem poucas opções terapêuticas para tratar infecções por microrganismos resistentes.³ Desse modo, estratégias que contribuam para o uso adequado de antimicrobianos devem ser implementadas nos serviços de saúde.

Um crescente número de evidências nacionais e internacionais mostram que os programas hospitalares que visam a melhorar o uso de antimicrobianos, comumente referidos como *Antibiotic Stewardship Programs* (ASPs), podem otimizar o tratamento de infecções e reduzir os eventos adversos associados ao seu uso^{4,5}. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) propôs a denominação Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos⁶. Esses programas garantem a qualidade dos cuidados e melhoram a segurança do paciente.

Com a senescência, há um aumento no consumo de medicamentos e alterações morfofisiológicas que podem resultar em uma diminuição da capacidade em realizar uma resposta imunológica eficaz, o que torna as infecções nos idosos mais graves e complicadas². Além disso, os idosos podem apresentar alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas aumentando o risco do desenvolvimento de reações adversas ao medicamento⁷.

A monitorização do uso apropriado de antimicrobianos pode ser realizada empregando indicadores de qualidade que mensuram a adequação do uso de antimicrobianos no tratamento de infecções em pacientes hospitalizados⁸. Os indicadores de qualidade (IQs) disponíveis foram sistematicamente extraídos de diretrizes internacionais e da literatura especializada⁸⁻¹⁰.

Considerando o impacto do uso inadequado de antimicrobianos, é importante desenvolver estudos que visam conhecer a prevalência do seu uso, principalmente por idosos, e os principais fatores que podem contribuir para ocorrência da resistência microbiana.

O presente estudo tem como objetivo descrever o perfil de utilização de antimicrobianos por idosos e determinar a qualidade do uso dos antimicrobianos em um hospital de ensino de Belo Horizonte.

Métodos

Estudo farmacoepidemiológico, observacional, retrospectivo, descritivo, realizado em um hospital público de ensino, com 320 leitos, inserido no Sistema Único de Saúde (SUS). Trata-se de um hospital de referência, integrado ao sistema de atenção a urgência e emergência da região metropolitana de Belo Horizonte, com as linhas de cuidado materno-infantil e clínica cirúrgica.

A prescrição de antimicrobianos no hospital é informatizada com validade de 24 horas. O sistema de distribuição de antimicrobianos e dos demais medicamentos é individualizado, direto e separado por horário com entrega a cada 12 horas. A auditoria de antimicrobianos é global, prospectiva e realizada pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Para os antimicrobianos estratégicos (alto custo e largo espectro) é necessário preenchimento de formulário com justificativa para utilização, os quais serão avaliados pela Farmácia.

Os critérios para inclusão no estudo foram: ser idoso, em uso de pelo menos um antimicrobiano de uso sistêmico (pertencente aos grupos J01 a J05 da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical*) em 20 de setembro de 2017¹¹. A definição de idosos para países em desenvolvimento (60 anos ou mais) foi adotada nessa investigação¹². Foram excluídos os pacientes com idade inferior a 60 anos e aqueles internados no pronto socorro e na maternidade, independentemente da idade.

As informações relacionadas às variáveis do estudo foram coletadas por meio de consulta ao prontuário eletrônico e registradas em instrumento de coleta de dados desenvolvido para fins da pesquisa. Determinou-se a prevalência pontual do uso de antimicrobianos (PPUAM) para os pacientes que preenchem os critérios de inclusão. A PPUAM foi calculada dividindo-se o número de idosos em uso de antimicrobianos pelo número de idosos internados nas unidades de internação.

As demais variáveis do estudo abrangem características sociodemográficas (sexo, idade), relacionadas aos serviços de saúde (clínica de internação, tempo de internação em dias, internação no CTI, óbito) e clínicas (diagnóstico de admissão, comorbidades, infecção na admissão, sítio da infecção na admissão, infecção hospitalar, procedimentos invasivos, exames de propedêutica microbiológica).

Os diagnósticos na admissão hospitalar foram identificados e agrupados segundo a Classificação Internacional de Doenças da décima edição (CID10). Os microrganismos identificados nos exames de propedêutica microbiológica foram classificados de acordo com a lista de agentes patogênicos prioritários segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa lista foi elaborada considerando a ameaça à saúde humana e para orientar a pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos, considerando o aumento da resistência¹³.

Avaliou-se a qualidade do uso racional dos antimicrobianos no hospital investigado empregando os IQs desenvolvidos por Van den Bosch *et al.* (2015). Estes indicadores foram desenvolvidos utilizando o Método Delphi modificado pela RAND. Onze IQs genéricos foram estruturados para avaliar o uso apropriado de antimicrobianos nos pacientes hospitalizados, excluindo os internados em unidade de terapia intensiva. Desses, nove são indicadores de processo, medindo o processo em torno do uso apropriado de antimicrobianos em nível do paciente: 1. Antes de iniciar a antibioticoterapia sistêmica, foram solicitadas pelo menos duas hemoculturas; 2. Ao iniciar a terapia antibiótica sistêmica, foram obtidas amostras de sítios suspeitos de infecção para a cultura no prazo mais rápido possível, de preferência antes de serem iniciados os antibióticos (as culturas devem ser obtidas até no máximo 24 horas após o início dos antibióticos); 3. A antibioticoterapia sistêmica empírica foi prescrita de acordo com a orientação local; 4. Os antibióticos empíricos foram alterados para terapia dirigida quando os resultados da cultura estavam disponíveis; 5. A posologia dos antibióticos sistêmicos foi adaptada de acordo com a função renal; 6. A antibioticoterapia sistêmica foi trocada pela administração por via oral dentro de 48-72 horas com base na condição clínica e quando o tratamento oral é adequado; 7. O planejamento da antibioticoterapia foi documentado no início do tratamento com o antibiótico sistêmico; 8. A monitorização terapêutica plasmática foi realizada quando a duração do tratamento foi maior que três dias para os aminoglicosídeos e maior que cinco dias para a vancomicina; 9. A antibioticoterapia empírica foi descontinuada com base na falta de evidência clínica e/ou microbiológica da infecção. A duração máxima do tratamento com antibiótico sistêmico empírico não ultrapassou 7 dias.

O indicador referente à avaliação de dose segundo a função renal (IQ- 5) não foi mensurado no presente estudo.



Os IQs 10 e 11 são indicadores de estrutura e medem os requisitos para uso apropriado de antimicrobianos a nível hospitalar: 10. Uma diretriz local atual, sobre uso de antibióticos, deve estar presente no hospital e uma atualização deve ser feita a cada três anos; 11. As diretrizes locais para uso de antibióticos devem corresponder às diretrizes nacionais, mas devem-se basear nos padrões de microrganismos resistentes da instituição.

O cálculo dos indicadores foi realizado usando como numerador a frequência absoluta de pacientes cuja antibioticoterapia apresentava as características descritas no indicador e como denominador o número de pacientes em uso de antimicrobianos. Para os indicadores referentes à terapia dirigida, terapia sequencial oral e realização de monitorização terapêutica, os denominadores abrangem os pacientes que estavam em uso de antimicrobianos em condições que propiciavam a mensuração.

A viabilidade de indicação de terapia sequencial oral foi realizada considerando os seguintes parâmetros: 1. Disponibilidade de um antimicrobiano adequado para administração por via oral; 2. Melhora dos sinais e sintomas de infecção baseados em parâmetros clínicos objetivos; 3. Afebril por no mínimo 8 horas; 4. Regularização da contagem de leucócitos para os valores normais; 5. Capacidade de usar a via oral; 6. Trato gastrointestinal funcionante (ausência de náuseas, vômitos, síndrome de má absorção, distúrbio de motilidade e síndrome de intestino curto); 7. Presença de dois ou mais parâmetros que determinam a indicação da via parenteral, levando em consideração a situação clínica do paciente (temperatura > 38°C; taquicardia > 90 batimentos por minutos; frequência respiratória > 20 inspirações por minuto; global de leucócitos < 4.000 ou > 12.000/mm³; sepse de origem indeterminada; pressão sistólica ≤ 90 mmHg; calafrios ou tremores com descompensação hepática, renal ou confusão mental)¹⁴.

Os dados coletados foram registrados em uma planilha do programa Microsoft Excel®. Para a análise descritiva dos dados foram realizadas frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas e medidas de tendência central (mediana) e medidas de dispersão (intervalo interquartil – IQR) para as variáveis quantitativas. A avaliação de normalidade foi realizada segundo o Teste de *Shapiro Wilk*. As análises estatísticas foram realizadas empregando o software SPSS versão 25.0.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG), sob parecer CAAE 89454218.0.0000.5149, com isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

No dia da realização do estudo de prevalência pontual, 320 indivíduos estavam internados nas enfermarias do hospital. Cento e trinta eram idosos e 53 destes idosos estavam em uso de um ou mais antimicrobianos, portanto a PPUAM entre os idosos foi 40,8%.

Na Tabela 1 estão apresentadas as características sociodemográficas, relacionadas à assistência e as clínicas. A mediana de idade dos idosos que receberam terapia antimicrobiana foi de 71 anos e IQR igual a 12, e 67,9% eram do sexo masculino. A maior parte dos indivíduos possuía duas ou mais doenças crônicas, sendo as mais relatadas a hipertensão arterial sistêmica (69,8%), seguida de diabetes mellitus (50,9%).

Os principais diagnósticos observados na admissão hospitalar foram doenças do aparelho circulatório (19; 35,8%), lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas (6; 11,3%), doenças do aparelho respiratório (5; 9,4%) e doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (5; 9,4%). A mediana da permanência hospitalar foi de 27 dias e IQR igual a

28, sendo que 31 idosos estavam internados sob os cuidados da clínica geral no dia da análise de prevalência pontual. Observou-se internação no centro de terapia intensiva (CTI) em 22 indivíduos, estando 40,9% relacionada à infecção. Houve óbito em 30,2% dos 53 idosos em uso de antimicrobianos no dia da prevalência pontual.

Tabela 1. Características dos idosos internados que fizeram uso de antimicrobiano no dia do ponto de prevalência (n = 53), Belo Horizonte, 2017.

Variáveis	Valores	
SOCIODEMOGRÁFICAS		
Idade em anos [mediana (amplitude interquartil)]	71 (69-74)	
Sexo [masculino n (%)]	36 (67,9)	
RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA		
Dias de internação [mediana (amplitude interquartil)]	27 (24-42)	
Clínica de internação - n (%)		
Cirurgia geral	15 (28,3)	
Clínica geral	31 (58,5)	
Neurologia	2 (3,8)	
Ortopedia/traumatologia	5 (9,4)	
Internação no CTI - n (%)		22 (41,5)
Internação no CTI devido à infecção - n (%)		9 (40,9)
Óbito - n (%)		16 (30,2)
CLÍNICAS		
Comorbidades - n (%)		
Acidente Vascular Cerebral	11 (20,8)	
Diabetes Mellitus	27 (50,9)	
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	12 (22,6)	
Doença Renal Crônica	11 (20,8)	
Doença Vasculosa Periférica	7 (13,2)	
Fibrilação Atrial	8 (15,1)	
Hipertensão Arterial Sistêmica	37 (69,8)	
Insuficiência Cardíaca	12 (22,6)	
Neoplasia	7 (13,2)	
Infecção na admissão - n (%)		32 (60,4)
Sítio da infecção na admissão - n (%)		
Trato respiratório	7 (21,9)	
Trato urinário	5 (15,6)	
Pele e tecidos moles	19 (59,4)	
Sítio cirúrgico	1 (3,1)	
Infecção hospitalar n (%)		28 (52,8)

A presença de infecção na admissão foi relatada no prontuário de 60,4% dos pacientes. Vinte e oito (52,8%) pacientes adquiriram infecção no ambiente hospitalar. Identificou-se a realização de 113 procedimentos invasivos entre os idosos incluídos no estudo, sendo a maioria acesso venoso periférico (43,4%), seguido de sonda vesical de demora (18,6%), implantação de acesso vascular central (15,0%), sonda entérica (14,1%), traqueostomia (5,3%), sonda vesical de alívio (2,7%) e ostomia (0,9%).

Para propedêutica microbiológica, foram realizadas 105 culturas com a seguinte distribuição: urocultura (31; 58,5%), hemocultura (25; 47,2%), tecido profundo (16; 30,2%), aspirado traqueal (11; 20,8%), ponta de cateter (7; 13,2%), bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) (5; 9,4%) e outras culturas (10; 18,9%). Houve identificação de 70 microrganismos, sendo que 50 eram microrganismos que constavam na lista da OMS. A maioria eram *Enterobacteriaceae*, resistente a carbapenêmicos e produtoras de ESBL e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, com sensibilidade intermediária e resistência à vancomicina, classificados como de prioridade 1 e prioridade 2, respectivamente, segundo os critérios da OMS (Tabela 2).

Tabela 2. Microrganismos identificados na propedêutica microbiológica de acordo com a lista da OMS de agentes patogênicos que causam ameaça para saúde humana (n = 50), Belo Horizonte, 2017.

Variáveis	n	(%)
Prioridade 1: CRÍTICA		
<i>Acinetobacter baumannii</i> , resistente a carbapenêmicos	5	10,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , resistente a carbapenêmicos	4	8,0
<i>Enterobacteriaceae</i> , resistente a carbapenêmicos, produtoras de ESBL*	27	54,0
Prioridade 2: ALTA		
<i>Enterococcus faecium</i> , resistente à vancomicina	2	4,0
<i>Staphylococcus aureus</i> , resistente à metilina, com sensibilidade intermediária e resistência à vancomicina	12	24,0
<i>Helicobacter pylori</i> , resistente à claritromicina	0	0
<i>Campylobacter spp.</i> , resistente às fluoroquinolonas	0	0
<i>Salmonella spp.</i> , resistentes às fluoroquinolonas	0	0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , resistente a cefalosporina, resistente às fluoroquinolonas	0	0
Prioridade 3: MÉDIA		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , sem sensibilidade à penicilina	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i> , resistente à ampicilina	0	0
<i>Shigella spp.</i> , resistente às fluoroquinolonas	0	0

Enterobacteriaceae incluem: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, e *Morganella spp.*

Tabela 3. Descrição dos antimicrobianos de uso sistêmico utilizados pelos idosos incluídos no estudo segundo a classificação anatômica terapêutica química - ATC (n = 53), Belo Horizonte, 2017.

Código ATC	Grupo e Subgrupo dos medicamentos	n	%
J01	Antimicrobianos de uso sistêmico		
J01A	Tetraciclina		
J01AA	Tetraciclina: tigeciclina	1	1,1
J01C	Penicilinas, antibacterianos beta-lactâmicos		
J01CF	Penicilinas resistentes à beta-lactamase: oxacilina	2	2,3
J01CR	Penicilinas associadas a inibidores de beta-lactamase: piperacilina+tazobactam	12	13,8
J01D	Outros antibacterianos beta-lactâmicos		
J01DB	Cefalosporinas de primeira geração: cefazolina, cefalexina	3	3,5
J01DD	Cefalosporinas de terceira geração: ceftazidima, ceftriaxona	5	5,7
J01DE	Cefalosporinas de quarta geração: cefepime	9	10,4
J01DH	Carbapenêmicos: meropenem	10	11,5
J01E	Sulfonamidas e trimetoprima		
J01F	Macrolídeos, Lincosamidas e Estreptograminas		
J01FA	Macrolídeos: azitromicina, claritromicina	2	2,3
J01G	Aminoglicosídeos: amicacina e gentamicina		
J01GB	Outros aminoglicosídeos	3	3,5
J01M	Quinolonas antibacterianas: ciprofloxacino, levofloxacino		
J01MA	Fluoroquinolonas	3	3,5
J01X	Outros antibacterianos		
J01XA	Glicopeptídeo antibacteriano: vancomicina, teicoplanina	13	14,9
J01XB	Polimixinas: polimixina B	6	6,9
J01XD	Derivados imidazólicos: metronidazol	8	9,2
J01XX	Outros antibacterianos: daptomicina	2	2,3
J02	Antimicóticos para uso sistêmico		
J02A	Antimicótico de uso sistêmico		
J02AC	Derivados triazólicos: fluconazol	5	5,7
J04	Antimicobacterianos		
J04A	Fármacos para o tratamento da tuberculose		
J04AM	Combinações de fármacos para tratamento de tuberculose: rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol	1	1,1
J05	Antivirais de uso sistêmico		
J05A	Antivirais de ação direta		
J05AB	Nucleosídeo e nucleotídeo, exceto inibidores da transcriptase reversa: aciclovir	2	2,3
	Total	87	100,0

No dia da determinação da PPUAM, observou-se que as principais classes de antimicrobianos prescritos foram glicopeptídeo antibacteriano (14,9%), penicilinas associadas a inibidores de beta-lactamase (13,8%) e carbapenêmicos (11,5%). A mediana do uso de antimicrobianos no dia da PPUAM foi 2 (IRQ =1).

Os indicadores com menor taxa de adequação foram os relativos à monitorização terapêutica (5,9%), terapia sequencial oral (36,7%),

seguida da solicitação de hemocultura (47,2%). Dos 17 idosos que utilizaram vancomicina na internação hospitalar, foi realizada a monitorização plasmática em apenas um (5,9%) indivíduo. Não foi solicitado monitorização plasmática para nenhum dos sete idosos que utilizaram aminoglicosídeos. Os valores dos demais indicadores foram superiores a 69,8% (Tabela 4).

Tabela 4. Avaliação dos Indicadores de Qualidade (n = 53), 2017, Belo Horizonte, 2017.

Variáveis	n	%
1. Antes de iniciar a antibioticoterapia sistêmica, foram solicitadas pelo menos duas hemoculturas.	25	47,2
2. Ao iniciar a terapia antibiótica sistêmica, foram obtidas amostras de sítios suspeitos de infecção para a cultura no prazo mais rápido possível, de preferência antes de serem iniciados os antibióticos (as culturas devem ser obtidas por até no máximo de 24 horas após o início dos antibióticos).	37	69,8
3. A antibioticoterapia sistêmica empírica foi prescrita de acordo com a orientação local.	40	75,5
4. Os antibióticos empíricos foram alterados para terapia dirigida quando os resultados da cultura estavam disponíveis - n (%)*	33	97,1
5. A antibioticoterapia sistêmica foi trocada pela administração por via oral dentro de 48-72 horas com base na condição clínica e quando o tratamento oral é adequado - n (%)*	11	36,7
6. O planejamento da antibioticoterapia foi documentado no início do tratamento com o antibiótico sistêmico - n (%)	53	100,0
7. A monitorização terapêutica plasmática foi realizada quando a duração do tratamento foi maior que três dias para os aminoglicosídeos e maior que cinco dias para a vancomicina - n (%)*	1	5,9
8. A antibioticoterapia empírica foi descontinuada em caso de falta de evidência clínica e/ou microbiológica. A duração máxima do tratamento com antibiótico sistêmico empírico não ultrapassou 7 dias - n (%)	49	92,5

* Para os indicadores de terapia dirigida (n=34), terapia sequencial oral (n=30) e realização de monitorização terapêutica (n=17), os denominadores abrangem os pacientes para os quais são pertinentes a mensuração.

Discussão

O estudo de prevalência pontual do uso de antimicrobianos é um método de vigilância útil para obter informações sobre a epidemiologia hospitalar e tem sido amplamente utilizado em vários países^{15,16}. O presente estudo é um dos primeiros a investigar o uso de medicamentos antimicrobianos entre pacientes idosos hospitalizados no Brasil e mostrou prevalência elevada em consonância com estudos nacionais e internacionais.

Alta prevalência de uso de antimicrobianos, variando de 48,6% na região sul a 60,4% na nordeste, foi detectada no estudo de prevalência pontual de antimicrobianos realizado em 18 hospitais brasileiros adotando a metodologia do projeto internacional *Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance* (GLOBAL-PPS) que visa a conscientizar sobre a multiresistência e contribuir com o desenvolvimento de ações para aprimoramento da qualidade da prescrição de antimicrobianos¹⁷. A prevalência nos estudos nacionais é superior àquela detectada em hospitais europeus usando a metodologia do GLOBAL-PPS, onde a taxa foi de 30 a 40%¹⁷. Por outro lado, estudo latino-americano que incluiu três hospitais terciários do Brasil detectou uma prevalência da ordem de 30% e inferior aos hospitais dos demais países¹⁸. Vale ressaltar que os três hospitais eram das regiões sul e sudeste do Brasil, o que pode explicar a menor prevalência. O uso de antimicrobianos é determinado principalmente pelo perfil assistencial do hospital e pelas ações educativas de controle de infecções desenvolvidas nas instituições, fatores que podem explicar a variação nas prevalências encontradas nos diferentes estudos.

Os estudos de PPUAM em hospitais brasileiros e internacionais não apresentam dados de prevalência estratificados por idosos. Nesse sentido, a comparação de nossos dados com outros estudos deve ser realizada com cautela. Porém, vale destacar que ter idade ≥ 70 anos foi fator de risco para infecção relacionada à

assistência a saúde em hospitais brasileiros¹⁸. Em consequência ocorre utilização elevada de antimicrobianos nesse grupo etário durante a internação, como evidenciado no presente estudo.

A mediana do número de antimicrobianos foi 2, um achado que também está em consonância com o estudo multicêntrico de PPUAM realizado no Brasil, o qual evidenciou proporção elevada de pacientes usando dois ou mais antimicrobianos¹⁷. O emprego de múltiplos antimicrobianos deve ser realizado com sólidas evidências científicas, pois o uso inadequado pode contribuir para a multiresistência e ocorrência de eventos adversos^{5,6,19}. No ambiente hospitalar, os antimicrobianos são frequentemente prescritos e utilizados incorretamente, especialmente em relação ao ajuste das doses e posologia em idosos, o que pode resultar em danos ao paciente¹⁹. Portanto, é necessário um maior monitoramento e acompanhamento multiprofissional aos idosos para que o risco no uso dos medicamentos não seja maior do que os possíveis benefícios clínicos.

O hospital investigado é referência no município para tratamento de doenças vasculares periféricas, o que explica o predomínio das infecções de pele e tecidos moles na admissão hospitalar. Com relação ao tratamento das infecções crônicas por úlcera diabética, pode ser necessário cobertura para microrganismos anaeróbicos²⁰, o que justifica o uso de metronidazol observado no presente estudo.

Dentre as infecções registradas, 52,8% foram adquiridas no hospital. É provável que estejam relacionadas, principalmente, aos procedimentos invasivos realizados durante a internação. O aumento do uso de procedimentos e dispositivos invasivos e as práticas inadequadas de controle de infecção são importantes vias de infecções relacionadas à assistência a saúde em hospitais e contribuem para a resistência aos antimicrobianos¹. Ademais, a preocupação com a infecção leva ao uso precoce de agentes antimicrobianos empíricos de amplo espectro o que contribui para o desenvolvimento de microrganismos multirresistentes^{1,16}.



Os agentes patogênicos identificados no estudo são classificados como de prioridade crítica e alta para o desenvolvimento e pesquisa de tratamentos com antibióticos mais eficazes¹³. Destaca-se a relevância das culturas, pelo fato de ampararem o uso racional de antimicrobianos, contribuindo para a redução da resistência microbiana. A disseminação da resistência microbiana aos antibióticos resulta em um aumento da morbi-mortalidade, tempo de internação hospitalar e maiores custos médicos¹. Esses achados são preocupantes, pois o principal risco é o surgimento de resistência bacteriana, sendo que o impacto sobre a ecologia da microbiota não é apenas individual, mas também coletivo. Portanto, considerando essas dimensões, trata-se de um problema de saúde pública.

A presença de penicilinas associadas a inibidores de beta-lactamase, cefalosporinas de terceira geração, carbapenêmicos e glicopeptídeos entre os medicamentos mais utilizados, assim como a alta frequência de medicamentos do grupo J01, estão em consonância com o estudo nacional e o latino americano de PPUAM. Esse perfil de antimicrobianos reflete o aumento da prevalência dos microrganismos como *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (do inglês *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, *MRSA*)²¹ demandando uso de vancomicina e teicoplanina e também o incremento da resistência a antimicrobianos, principalmente por bactérias gram-negativas, justificando a prescrição de meropenem e piperacilina + tazobactam¹⁷.

Além de conhecer o perfil de antimicrobianos, é essencial verificar se o uso é adequado, sendo os IQs capazes de fornecer uma mensuração da adequação aos princípios do uso racional de antimicrobianos em contexto hospitalar^{8,9}.

A implementação do Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos é uma tendência em vários países^{6,22}. Apesar de diretrizes auxiliarem no uso apropriado de antimicrobianos, IQs⁸⁻¹⁰ têm sido propostos para avaliar a adequação do uso dos antimicrobianos em pacientes adultos. Vários IQs foram desenvolvidos especificamente para infecção do trato respiratório, infecção do trato urinário e sepse²³⁻²⁵. A avaliação da qualidade do uso de antimicrobianos foi realizada de acordo com o estudo de Van den Bosch *et al* (2015), pois além de abranger um conjunto de IQs de alta qualidade, genérico e validado⁸, pode ser aplicado em idosos. Neste estudo, cinco indicadores tiveram pontuação acima de 50%. Três dos nove IQs influenciaram significativamente os escores dos indicadores (IQ- 4, IQ- 6, IQ- 8).

De acordo com as orientações da comissão de controle de infecção da instituição, devem ser coletadas no mínimo duas amostras de sangue, em sítios diferentes, a fim de identificar espécies de bactérias aeróbicas e anaeróbicas na hemocultura, antes de iniciar a antibioticoterapia sistêmica. Uma performance inferior a 50% no indicador que mensura essa recomendação evidencia a necessidade de ações para conscientizar os prescritores sobre a importância da solicitação mínima de duas amostras para a melhor identificação do agente infeccioso, contribuindo para seleção mais adequada do antimicrobiano.

A solicitação de culturas previamente a prescrição do antimicrobiano e a prescrição empírica segundo diretrizes da instituição foram frequentes para os idosos investigados. Van den Bosch *et al*. (2016), analisando a aplicabilidade dos indicadores na prática hospitalar, ressalta que um grupo de pacientes, em função de especificidades clínicas, poderá necessitar de uma prescrição empírica de antimicrobiano diferente do preconizado

na diretriz. Na casuística investigada, cerca de um quarto das prescrições não estavam em consonância com as orientações da comissão de infecção hospitalar que orientam o uso empírico de antimicrobianos (IQ- 3). Esse achado pode ser explicado pelo fato do idoso, em função das múltiplas comorbidades e das alterações do envelhecimento que interferem na farmacoterapia, necessitar de maior individualização em função da funcionalidade e condição clínica no momento da seleção empírica do antimicrobiano.

O indicador que avalia a necessidade de mudança da terapia empírica para a direcionada após os resultados de cultura tornarem-se positivas (IQ - 4) mostrou que a alteração é significativa. Em geral, no quinto dia, os resultados de cultura estão disponíveis. Assim, após cinco dias do início do antimicrobiano, 97,1% das prescrições foram alteradas garantindo a conformidade das condutas clínicas em relação às diretrizes institucionais.

A conversão da terapia intravenosa para via oral geralmente ocorre entre dois e três dias após o início do tratamento. Isso pode apresentar impacto na redução do tempo de internação, maior conforto e segurança ao paciente, com a redução do risco de complicações, da incidência de efeitos adversos relacionados à terapia intravenosa, das infecções relacionadas ao uso de dispositivos invasivos e, por último, pode contribuir para a redução dos custos hospitalares²⁶. A conversão precoce é um dos elementos importantes nos programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos^{6,22}. Para melhorar a adesão às diretrizes descritas, as recomendações devem ser desenvolvidas através da colaboração da equipe multidisciplinar, a fim de se obter um consenso sobre a conduta a ser adotada.

A duração da terapia antimicrobiana sistêmica e a indicação do seu início nos registros de assistência a paciente são desenvolvidas adequadamente e os indicadores que avaliam esses aspectos apresentaram valores elevados mostrando adequação as diretrizes. Para a segurança do paciente, assim como para as ações de controle de infecção, é importante o registro adequado sobre o uso de antimicrobianos, pois contribui para as ações de controle e monitorização.

A monitorização terapêutica não é executada de forma sistematizada no hospital onde foi realizado o estudo, estando em desacordo com o uso apropriado de antimicrobianos proposto pelo indicador. Sendo assim, é importante estruturar diretrizes para sua realização, considerando os riscos de eventos adversos e falhas terapêuticas devido à ausência da otimização da dose. Foi determinado vancocinemia em apenas um paciente e em nenhum dos pacientes em uso de aminoglicosídeo foi realizada monitorização da concentração plasmática. A posologia regular não significa níveis plasmáticos constantes dos fármacos, principalmente nos idosos devido às diferenças na farmacocinética do medicamento administrado. Portanto, sabe-se que a mensuração sérica de antimicrobianos é de extrema importância para os idosos, pois pode auxiliar na prevenção de nefrotoxicidade e outros eventos adversos, e na manutenção adequada da concentração sérica terapêutica⁷.

No Brasil há diretriz nacional que orienta o uso racional de antimicrobianos^{6,27}. No hospital investigado, além de haver definição de critérios para utilização de antimicrobianos definidos pelos médicos auditores da comissão de infecção, os mesmos estão estruturados e publicados na forma de diretrizes clínico-terapêuticas. E, apesar de algumas recomendações da diretriz nacional estarem ultrapassadas, as informações publicadas na instituição estão atualizadas e são reavaliadas a cada três anos.

Por isso, consideramos que os dois indicadores de qualidade que descrevem os cuidados recomendados em nível hospitalar estão de acordo com os sugeridos por Van den Bosch *et al.* (2015).

Considerando o perfil de antimicrobianos utilizados e a ecologia microbiana, com presença de microrganismos que podem desenvolver multi-resistência, é primordial que seja avaliada a implementação de um Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos, como foi proposto pela Diretriz Nacional da ANVISA (2017) visando a otimizar o uso de antimicrobianos e prevenir infecções, assim como melhorar a performance dos indicadores utilizados nessa investigação.

A principal limitação deste estudo é o delineamento transversal retrospectivo, relacionada às informações contidas nos prontuários, tais como qualidade e falta das informações registradas, presença de divergências ou representatividade do real quadro clínico do paciente. O uso de antimicrobianos foi monitorado em um dia específico, o que pode ter levado a uma tendência na avaliação do uso médio dos medicamentos anti-infecciosos. Outra limitação é em relação aos IQs propostos por Van den Bosch *et al.* (2015). Foi possível avaliar apenas oito dos nove itens que descrevem os cuidados recomendados ao nível do paciente, pois problemas relacionados com a indisponibilidade de informações no prontuário e preenchimento dos dados durante a internação, tais como dosagem de creatinina e peso do paciente, impossibilitou a avaliação do indicador que analisa a dose e a posologia dos antibióticos sistêmicos com relação à função renal.

Destaca-se a importância da atuação do profissional farmacêutico junto a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, pois este possui conhecimentos relevantes sobre antimicrobianos, podendo, também, auxiliar no gerenciamento do uso dos agentes antissépticos, desinfetantes e esterilizantes, o que pode contribuir para a redução das taxas de eventos adversos associados ao uso desses medicamentos.

Vale ressaltar que este estudo é pioneiro no Brasil e fornece os primeiros dados sobre o uso de antimicrobianos em idosos hospitalizados. Um estudo de prevalência pontual contribui para avaliar o perfil do uso apropriado de antimicrobianos, o que torna este uma ferramenta importante para melhorar a gestão do uso de antimicrobianos no país.

Conclusão

A prevalência do uso de antimicrobianos nos idosos foi elevada com predomínio de prescrição de penicilinas associadas a inibidores de beta-lactamase e glicopeptídeos. Agentes patogênicos classificados como de prioridade crítica e alta para o desenvolvimento e pesquisa de novos tratamentos foram frequentes no hospital, evidenciando a importância de ações para garantir o uso racional de antimicrobianos na instituição. Os indicadores de qualidade de utilização de antimicrobianos demonstraram a necessidade de implementar diretrizes para monitorização terapêutica de antimicrobianos na instituição e que a terapia empírica é frequentemente desenvolvida em consonância com o preconizado.

Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Colaboradores

LFC, AMMR, CMB participaram da concepção do projeto. LFC participou da coleta de dados e da redação do artigo. LFC, ACGM, AMMR, CMB participaram da análise e interpretação dos dados; AMMR e CMB realizaram a revisão crítica do artigo. Todos os autores aprovaram a versão a ser publicada e assumiram responsabilidade por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN) pela anuência para realização do estudo nas dependências da referida unidade de saúde.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? Arch Med Res. 2005 Nov-dez;36(6):697-705.
2. Baclet N, Ficheur G, Alfandari S, *et al.* Explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions of antibiotics in older patients: a compilation derived from a systematic review. Int J Antimicrob Agents. 2017; 50(5):640-648.
3. Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Quím Nova. 2010;33(3):667-79.
4. Van Limburg M, Sinha B, Lo-Ten-Foe JR, *et al.* Evaluation of early implementations of antibiotic stewardship program initiatives in nine Dutch hospitals. Antimicrob Resist Infect Control. 2014 Oct 23;3(1):33.
5. Timbrook TT, Hurst JM, Bosso JA. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Antimicrobial Utilization, Bacterial Susceptibilities, and Financial Expenditures at an Academic Medical Center. Hosp Pharm. 2016 Oct;51(9):703-711.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elaboracao+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servicos+de+Saude/667979c2-7edc-411b-a7e0-49a6448880d4>. Acesso em 04 de dez. 2017.
7. Benson JM. Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Older Adults. Infect Dis Clin North Am. 2017 Dez;31(4):609-17.
8. Van den Bosch CMA, Hulscher ME, Natsch S, *et al.* Applicability of generic quality indicators for appropriate antibiotic use in daily hospital practice: a cross-sectional point-prevalence multicenter study. Clin Microbiol Infect Dis. 2016;22:888.e9.
9. Kötter T, Blozik E, Scherer M. Methods for the guideline-based development of quality indicators—a systematic review. Implement Sci. 2012;7:21.



10. Van den Bosch CM, Geerlings SE, Natsch S, *et al.* Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. Clin Infect Dis. 2015;60:281–291.
11. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. Disponível em https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em 13 dez. 2017.
12. Organização das Nações Unidas. Assembleia Mundial sobre Envelhecimento: resolução 39/125. Viena; 1982.
13. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Disponível em https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1. Acesso em 25 set. 2018.
14. Dunn K, O'Reilly A, Silke B, *et al.* Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. Int J Clin Pharm. 2011;33(2):208-14.
15. Akhloufi H, Streefkerk RH, Melles DC, *et al.* Point prevalence of appropriate antimicrobial therapy in a Dutch university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015; 34(8): 1631–1637.
16. Štefkovičová M, Litvová S, Meluš V, *et al.* Point prevalence study of antimicrobial usage in acute care hospitals in the Slovak Republic. J Hosp Infect. 2016 Ago;93(4):403-9.
17. Matos Porto AP, Goossens H, Versporten A, *et al.* Global Point Prevalence Survey (Global-PPS) of Antimicrobial Consumption in Brazilian Hospitals [published online ahead of print]. J Hosp Infect Out. 2019; 19:30454-2.
18. Huerta-Gutiérrez R, Braga L, Camacho-Ortiz A, *et al.* One-day point prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial use in four countries in Latin America. Int J Infect Dis. 2019; 86:157–166.
19. Richard J Fair, Yitzhak Tor. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. Perspect Medicin Chem. 2014; 6: 25–64.
20. Vincent K, Coleman R. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2008 Mar; 19(2): 173–184.
21. Taylor G, Gravel D, Saxinger L, *et al.* Prevalence of antimicrobial use in a network of Canadian hospitals in 2002 and 2009. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2015 Mar-abril;26(2):85-9.
22. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, *et al.* Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis. 2007;44(2):159–177.
23. Schouten JA, Hulscher ME, Wollersheim H, *et al.* Quality of antibiotic use for lower respiratory tract infections at hospitals: (how) can we measure it? Clin Infect Dis Ago. 2005;41(4):450-60.
24. Hermanides HS, Hulscher ME, Schouten JA, *et al.* Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. Clin Infect Dis. 2008;46:703-11.
25. Van den Bosch CMA, Hulscher ME, Natsch S, *et al.* Development of quality indicators for antimicrobial treatment in adults with sepsis. BMC Infect Dis. 2014;14:345.
26. Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. J Pharmacol Pharmacother. 2014 Abr-Jun; 5(2):83–87.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência-Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Unidade de Controle de Infecção em Serviços de Saúde. Consenso sobre o uso racional de antimicrobianos. Brasília. 2001.