

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

GISLAINE FERRARESI BONELLA

**AVALIAÇÃO DE UMA INTERVENÇÃO PARA A DESCONTINUAÇÃO PRECOCE
DA TERAPIA ANTIMICROBIANA INTRAVENOSA**

UBERLÂNDIA
2016

GISLAINE FERRARESI BONELLA

**AVALIAÇÃO DE UMA INTERVENÇÃO PARA A DESCONTINUAÇÃO PRECOCE
DA TERAPIA ANTIMICROBIANA INTRAVENOSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Barcelos Morais da Silveira.

Co-orientador: Prof. Dr. Miguel Tanús Jorge

UBERLÂNDIA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

B712a Bonella, Gislaine Ferraresi, 1969
2016 Avaliação de uma intervenção para a descontinuação precoce da
 terapia antimicrobiana intravenosa / Gislaine Ferraresi Bonella. - 2016.
 67 f. : il.

 Orientador: Alexandre Barcelos Moraes da Silveira.
 Coorientador: Miguel Tanús Jorge.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
 Inclui bibliografia.

 1. Ciências Médicas - Teses. 2. Agentes anti-infecciosos - Teses. 3.
Infecção hospitalar - Prevenção - Teses. I. Silveira, Alexandre Barcelos
Moraes da. II. Jorge, Miguel Tanús. III. Universidade Federal de
Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV.
Título.

GISLAINE FERRARESI BONELLA

**AVALIAÇÃO DE UMA INTERVENÇÃO PARA A DESCONTINUAÇÃO PRECOCE
DA TERAPIA ANTIMICROBIANA INTRAVENOSA**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia. Área de concentração: Ciências da Saúde.

Aprovada em 26 de fevereiro de 2016.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Alexandre Barcelos Morais da Silveira
Universidade Federal de Uberlândia

Profª Drª Michelle Aparecida Ribeiro de Freitas
Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Dr. Silvio Santana Dolabella
Universidade Federal de Sergipe

Aos meus filhos Carina, Carla e Eduardo

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Alexandre Barcelos Moraes da Silveira, pela confiança, pela orientação competente e pelo apoio.

Ao Prof. Dr. Miguel Tanús Jorge, pela co-orientação, desde a elaboração do projeto até a conclusão final do mesmo, com grande cuidado e competência.

À amiga e colega de trabalho, Médica Astrídia Marília de Souza Fontes, pelo incentivo e disponibilidade em cooperar diretamente com esta pesquisa.

A todos os professores e técnicos-administrativos do Programa, responsáveis diretos pela excelente formação e excelente ambiente de pesquisa oferecidos pelo curso.

Aos colegas de curso, pelo companheirismo e troca de experiências.

A todos os meus colegas farmacêuticos do setor de Farmácia Clínica do HC-UFU, que vivenciaram diariamente minhas angústias e anseios, me incentivando e apoiando todo o tempo.

Aos membros da banca, por terem aceitado participar da avaliação, se dispondo a ler e discutir a dissertação.

Aos meus pais, Maria de Lourdes e Antônio Roque, que sempre me incentivaram a estudar, e me deram ambiente, oportunidade e apoio para tanto (especialmente com os netos).

Ao meu esposo Alcino e aos meus filhos Carina, Carla e Eduardo, sem os quais pouco sentido teria este esforço. Obrigado pela paciência e pelo incentivo.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho.

Aos pacientes e profissionais da saúde que se envolveram, e a quem este estudo quer ajudar.

RESUMO

A frequência do uso inapropriado de antimicrobianos em hospitais, além de causar prejuízo terapêutico e toxicidade desnecessária ao paciente, gera aumento de custos e grande impacto na resistência bacteriana. Grande variedade de intervenções demonstram sucesso na adequação da duração da terapia antimicrobiana intravenosa, mas poucos estudos foram conduzidos em países em desenvolvimento. O objetivo do estudo foi avaliar a efetividade de uma intervenção visando a descontinuação precoce da terapia antimicrobiana intravenosa e/ou troca para terapia oral. O estudo foi prospectivo, tipo *antes* e *depois* de uma intervenção. A intervenção consistiu de um recado colocado na prescrição informatizada do paciente no terceiro dia do tratamento e bloqueio da prescrição no quinto dia do tratamento antimicrobiano intravenoso. Foram acompanhados 465 pacientes no período controle (PC), outubro/novembro de 2013, e 440 no período de intervenção (PI), agosto/setembro de 2014. A terapia antimicrobiana intravenosa foi modificada para oral em 11 (2,4%) pacientes no PC e 25 (5,7%) no PI ($p = 0,011$), e foi interrompida em 82 (17,6%) pacientes no PC e 106 (24,1%) no PI ($p = 0,017$). Durante o PI houve um aumento significativo do número de pacientes que tiveram seu tratamento antimicrobiano intravenoso descontinuado antes do sétimo dia, 37,40% (49/131) no PI e 16,13% (15/93) no PC ($p = 0,0005$). A duração da terapia antimicrobiana intravenosa diminuiu em um dia no PI, mas não foi significativa ($p = 0,136$). Conclui-se que a intervenção proposta é efetiva em promover precocemente a interrupção do tratamento antimicrobiano intravenoso e/ou troca para terapia oral, ressaltando-se que, desde que um sistema informatizado de prescrição já exista, é de fácil implementação e baixo custo, principalmente para hospitais em países em desenvolvimento.

Palavras chave: Política de uso de Antimicrobianos. Antibiótico intravenoso. Terapia de troca.

ABSTRACT

Apart from causing therapeutic injury and unnecessary toxicity to the patient, the frequent use of inappropriate antimicrobials generates increased costs and has a great impact on bacterial resistance. Many interventions demonstrate success in adapting the duration of intravenous antibiotic therapy, but few studies have been conducted in developing countries. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of an intervention in the induction of early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy and/or its switch to oral therapy. The study employed a before-after intervention design. The intervention consisted of displaying a message in the computerized prescription on the third day of intravenous antimicrobial therapy and suspension of the prescription on the fifth day of intravenous antimicrobial therapy. A total of 465 patients were followed during the control period (CP), October/November 2013, and 440 in the intervention period (IP), August/September 2014. The intravenous therapy was switched to oral therapy for 11 (2.4%) patients during the CP and 25 (5.7%) in the IP ($p = 0.011$), and was discontinued for 82 (17.6%) patients during the CP and 106 (24.1%) in the IP ($p = 0.017$). During the IP there was a significant increase of patients who had their antimicrobial treatment discontinued before the seventh day of intravenous treatment, 37.40% (49/131) in the IP and 16.13% (15/93) in the CP ($p = 0.0005$). The duration of intravenous antimicrobial therapy decreased by one day, but it was not significant ($p = 0.136$). It is concluded that the proposed intervention is effective in promoting the early discontinuation of intravenous antimicrobial treatment and/or switch to oral therapy. As long as a computerized system for prescription already exists, it is easy and inexpensive to be implemented, especially in hospitals in developing countries.

Key words: Antimicrobial stewardship. Intravenous antibiotic. Switch therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Sistema de Informação Hospitalar (SIH), formulário eletrônico de solicitação de antimicrobianos do Hospital de Clínicas deUberlândia/MG.....23
- Figura 2** – Sistema de Informação Hospitalar (SIH), recado colocado na prescrição eletrônica do Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG.....25
- Figura 3** – Sistema de Informação Hospitalar (SIH), tela de bloqueio da prescrição informatizada do antimicrobiano, Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG.....26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas e local de internação dos pacientes no período controle (PC), em outubro e novembro de 2013, e no período de intervenção (PI), em agosto e setembro de 2014, Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG.....	28
Tabela 2: Porcentagem de prescrição de antimicrobianos por classes, no Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG, no período controle (PC), em outubro e novembro de 2013, e no período de intervenção (PI), em agosto e setembro de 2014.....	29
Tabela 3: Características dos cursos de terapia antimicrobiana e evolução clínica dos pacientes no período controle (PC), em outubro e novembro de 2013, e no período de intervenção (PI), em agosto e setembro de 2014, Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG....	30
Tabela 4: Tempo decorrido até interrupção do tratamento antimicrobiano intravenoso no período controle (PC), em outubro e novembro de 2013, e no período de intervenção (PI), em agosto e setembro de 2014, Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG.....	31
Tabela 5: Frequência de mudança no tratamento antimicrobiano a partir do 3º dia de início do antimicrobiano intravenoso dos pacientes avaliados no período controle (PC), em outubro e novembro de 2013, e no período de intervenção (PI), em agosto e setembro de 2014, Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCIH:	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CEP:	Comitê de Ética em Pesquisa
DDD:	Dose Diária Definida
ESAC	Vigilância Europeia de Consumo de Antimicrobianos
FAMED	Faculdade de Medicina
HCU	Hospital de Clínicas de Uberlândia
HIV	Human Immunodeficiency Virus
MEC	Ministério da Educação
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Período Controle
PI	Período Intervenção
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SUS	Sistema Único de Saúde
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Antimicrobianos e Resistência Bacteriana	12
1.2 Terapia Antimicrobiana: intravenosa ou oral?.....	15
1.3 Intervenções para a adequação da terapia antimicrobiana em hospitais	17
2 OBJETIVOS.....	20
3 MATERIAL E MÉTODO	21
3.1 Aspectos éticos	21
3.2 Caracterização do local da realização do trabalho	21
3.3 Metodologia e Desenho do Estudo	22
3.3.1 Intervenção	24
3.4 Análise Estatística	27
4 RESULTADOS	28
5 DISCUSSÃO	33
6 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37
ANEXO A	42
ANEXO B	49
ANEXO C	50
ANEXO D	51

1. INTRODUÇÃO

Um dos maiores problemas de saúde pública hoje é o aumento da resistência bacteriana relacionado, principalmente, ao uso excessivo e inadequado dos antimicrobianos. No ambiente hospitalar, a Farmácia Clínica e a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) ocupam papel importantíssimo na promoção do uso racional deste grupo de medicamentos e um dos meios disponíveis e mais utilizados para se alcançar este objetivo consiste na elaboração, divulgação e implantação de protocolos eficazes. No entanto, este objetivo é difícil de ser alcançado especialmente em hospitais de países em desenvolvimento. O uso adequado quanto à via de administração mais apropriada e a duração da terapia antimicrobiana já estão estabelecidos internacionalmente e intervenções nessa direção são fortemente recomendadas. Neste contexto de problemas, dificuldades e desafios, este estudo avaliou a eficácia de uma intervenção visando descontinuação precoce da terapia antimicrobiana intravenosa e/ou a mudança para a terapia oral, quando corretamente indicadas, em um hospital público universitário de alta complexidade; intervenção que se sugere eficaz e de implementação razoavelmente simples em hospitais de países em desenvolvimento.

1.1 Antimicrobianos e Resistência Bacteriana

Desde a descoberta acidental da penicilina por Alexander Fleming, que salvou milhões de vidas por quase um século, os antibióticos têm sido muito utilizados e também empregados de forma inadequada (SHIVA, 2015).

A emergência de microrganismos resistentes a diversos antimicrobianos resultante de seu uso inadequado é um dos mais graves problemas que atinge os serviços de saúde em todo mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) em seu relatório “Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance” fornece um retrato fiel da magnitude da resistência antimicrobiana e do estado atual da vigilância no mundo e conclui que há uma grande lacuna no conhecimento da magnitude deste problema (WHO, 2014).

A resistência bacteriana é um fenômeno genético, relacionado à existência de genes que codificam diferentes mecanismos bioquímicos que impedem a ação das drogas. A resistência pode ser natural, quando os genes de resistência fazem parte do código genético do microrganismo, ou adquirida, quando os genes de resistência não estão normalmente presentes no código genético do microrganismo, e são a ele incorporados. A resistência

adquirida pode ser originada em mutações que ocorrem no microrganismo durante seu processo reprodutivo ou transferida através da importação dos genes causadores da resistência. No caso de resistência natural, todas as amostras da espécie, independentemente do local de isolamento, são sempre resistentes (TAVARES, 2009). Na resistência adquirida, somente parte das amostras é resistente, a proporção destas varia de lugar para lugar, dependendo basicamente da intensidade do uso do antimicrobiano. Deve-se ficar claro que o antibiótico não induz resistência. A resistência adquirida é um fenômeno espontâneo da bactéria, sendo os antimicrobianos apenas agentes seletores de amostras resistentes. No ambiente hospitalar, onde a pressão do uso destes medicamentos é maior, o problema é ainda mais grave (TRABULCIT et al., 1999).

Além do aumento na resistência bacteriana, a elevada frequência do uso inapropriado de antimicrobianos causa prejuízo terapêutico, toxicidade desnecessária ao paciente e aumento de custos (MITKA, 2008; GOOSSENS, 2009).

Evidências demonstraram que, no nível hospitalar, houve um aumento significativo no uso de antimicrobianos e também no seu uso inadequado. Em estudo feito na Dinamarca entre 1997 e 2001, revelou-se um aumento de 18% no uso de antimicrobianos (MULLER-PEBODY, 2004) e, na Holanda, um outro estudo relatou um aumento de 22% entre 2003 e 2010 (SWAB, 2011). Pesquisa feita em 22 centros acadêmicos nos Estados Unidos, entre 2002 e 2006, demonstrou que houve um aumento significativo no uso de antimicrobianos, em média de 798 dias de terapia por 1000 pacientes para 855 dias por 1000 pacientes (POLK et al., 2007). A Vigilância Europeia de Consumo de Antimicrobianos (ESAC) estabeleceu um método para pontuar a prevalência de prescrições de antimicrobianos em hospitais (ANSARI et al., 2008; AMADEO et al., 2010) e, em 2009, realizou um estudo em 172 hospitais de 25 países que revelou pontos importantes para melhorar a qualidade das prescrições. A indicação para tratamento não foi registrada em 24% dos prontuários dos pacientes e, quando registrada, em 38% dos pacientes não estava de acordo com protocolos nacionais ou locais. Também verificou-se um tratamento excessivo para infecções comunitárias e desnecessário prolongamento de profilaxia antibiótica cirúrgica (ZARB et al., 2011).

No Brasil (assim como em outros países da América Latina) estudos também demonstraram aumento no consumo e outros aspectos relacionados ao uso inadequado de antimicrobianos (WIRTZ; DRESER; GONZALES, 2010; CURCIO, 2011). Estudo realizado em hospital universitário com 690 leitos, demonstrou que o consumo de antimicrobianos aumentou com o decorrer dos anos, passando de 83,8 DDD (dose diária definida) por 100

leitos-dia, em 1990, para 124,58 DDD por 100 leitos-dia em 1996 (CASTRO, 2002). Em outro estudo realizado em hospital de ensino através de auditoria antimicrobiana realizada por análise de prontuários de 846 pacientes verificou-se que, considerando-se o diagnóstico presuntivo e o medicamento prescrito, 74,6% dos pacientes receberam antimicrobianos, no que foi considerado o tratamento de primeira escolha: agente antimicrobiano inadequado para o diagnóstico clínico (5,2%) e falta de ajuste para a função renal (43,7%) foram os erros mais frequentes (CARNEIRO et al., 2011). Estudo realizado em unidades públicas de saúde verificou que 10% das prescrições de antimicrobianos não especificaram a duração do tratamento (ABRANTES et al., 2007).

Assim como outros países em desenvolvimento, a disponibilidade e o uso de antimicrobianos no Brasil são pouco controlados, agravando ainda mais o problema da resistência bacteriana (SOSA et al., 2010; ROSSI, 2011). Entretanto, como no Brasil o Sistema Único de Saúde (SUS) é universal e gratuito, as autoridades sanitárias estão preocupadas com o uso inadequado de antimicrobianos (KAWANAMI; FORTALEZA, 2011; BRASIL, 2016). Em maio de 1998, o Ministério da Saúde brasileiro estabeleceu diretrizes para a prevenção e o controle das infecções hospitalares, obrigando hospitais a constituírem a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) que, entre outras ações, contemple aquelas relativas à política de utilização de antimicrobianos (BRASIL, 1998). No entanto, no nível comunitário, os antimicrobianos eram vendidos/disponibilizados livremente sem prescrição médica. Somente em setembro de 2010 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil (ANVISA) aprovou os procedimentos para o controle de antimicrobianos fora das instituições hospitalares, estabelecendo que os mesmos só poderiam ser adquiridos em farmácias públicas e privadas com prescrição médica (BRASIL, 2010). Apesar de diferentes padrões de uso de antibióticos no Brasil e no México, o efeito das restrições legais sobre o consumo de antibióticos em farmácias e drogarias foi semelhante, tendo diminuído em ambos os países (SANTA-ANA-TELLEZ et al., 2013).

Agravando ainda mais o problema mundial gerado pela resistência antimicrobiana, houve nas últimas décadas diminuição de incentivos econômicos e consequente diminuição no desenvolvimento de novos antimicrobianos (HARBARTH; THEURETZBACHER; HACKETT, 2015). O surgimento de microrganismos resistentes causado principalmente pelo uso inadequado e excessivo de antimicrobianos, combinado à escassez de novos antimicrobianos, levam à situação preocupante, mas é a transmissão de microrganismos resistentes entre indivíduos que torna a situação ainda mais crítica, em que todos estarão em risco de uma infecção de difícil tratamento. Assim, qualquer estratégia para enfrentar a

ameaça da resistência microbiana deve ter como objetivo o uso racional de antimicrobianos e diminuição da transmissão de microrganismos resistentes, principalmente em ambiente hospitalar. A adequada restrição ao uso de antimicrobianos é uma das medidas mais importantes para o combate à resistência bacteriana preconizada pela OMS, assim como a simples lavagem das mãos é considerada essencial na prevenção da transmissão dos microrganismos resistentes.

1.2 Terapia Antimicrobiana: intravenosa ou oral?

Os antimicrobianos podem ser empregados para fins profiláticos ou terapêuticos. Em ambas as práticas, há que se considerar que o paciente, o microrganismo e o antibiótico encontram-se relacionados diretamente. Diversos fatores devem ser considerados no emprego racional de um antibiótico. A identificação bacteriológica ou, no mínimo, clínica do agente bacteriológico, posteriormente confirmado por exame bacteriológico, é fator importante relacionado ao microrganismo. Também devem ser considerados os fatores ligados ao paciente como, idade, anormalidades genéticas, distúrbios metabólicos, gravidez, função hepática e renal e local da infecção e fatores ligados ao antibiótico como, atividade do antimicrobiano, farmacocinética, via de administração, difusão e distribuição, ligação a proteínas, biotransformação, excreção, eventos adversos e outros. Uma vez escolhido o antibiótico adequado, mediante análise criteriosa de todos os parâmetros anteriormente apontados, é imprescindível considerar a duração do tratamento. O uso desses agentes, especialmente nas infecções graves, deve continuar mesmo após o desaparecimento dos sintomas, pois a interrupção inadequada do tratamento pode agravar o quadro infeccioso. Em alguns tipos de infecções há esquemas terapêuticos já estabelecidos (DeLUCIA et al., 2007).

Em ambiente hospitalar, as infecções bacterianas graves têm sido tratadas inicialmente por via intravenosa e posteriormente por via oral. A via intravenosa, apesar de ser a indicada aos pacientes com infecções graves em que necessitam de um alcance rápido do antimicrobiano em altas concentrações sanguíneas, está associada a um potencial significativo de eventos adversos, principalmente bacteremia e candidemia associadas aos dispositivos intravasculares (CRNICH; MAKI, 2002; SOUZA et al., 2008). Infecção da corrente sanguínea relacionada ao uso de cateter venoso central tem sido relatada em estudos realizados principalmente em unidades de terapia intensiva de hospitais (PAULA; TURA; LAMAS, 2012; PENG; LU, 2013; HAJJEJ et al., 2014). Uma revisão sistemática que avaliou a

mortalidade de neonatos e crianças relacionada ao uso de cateter venoso central concluiu que sepse foi a complicação mais prevalente (STOCCO et al., 2012).

A via oral de administração é normalmente a mais recomendada e preferível para administração dos antimicrobianos, no entanto possui limitações, já que alguns desses fármacos não são absorvidos - ou são inativados - por processos digestórios e também devido ao tempo decorrido até o início da ação. Além disso, alguns pacientes não são capazes de absorver mesmo aqueles antimicrobianos que poderiam ser utilizados por via oral e os alimentos e outros medicamentos também podem interferir na sua absorção (TAVARES, 2009). Um dos argumentos sempre usados para a indicação e a manutenção de tratamento intravenoso era que antibióticos por via oral apresentavam baixas taxas de absorção, comprometendo a eficácia do tratamento. Realmente, muitos antibióticos disponíveis até as décadas de 1970 ou 1980 traziam este empecilho. Atualmente dispomos de novos antibióticos absorvidos mais eficientemente (LOPES, 2005).

Quando corretamente indicada, a mudança da terapia intravenosa para a via oral proporciona diminuição do potencial de complicações devido ao uso de dispositivos intravenosos, do tempo de hospitalização e dos custos hospitalares com o tratamento. Além disso, a diminuição do tempo da hospitalização pode levar a que se diminua também a frequência de infecções hospitalares (MANDELL et al., 2007). Sendo assim, a via oral proporciona maior segurança e conforto para o paciente, além de diminuir a carga de trabalho da equipe de enfermagem com o preparo e administração (MERTZ et al., 2009). Entre os critérios estabelecidos para a mudança para terapia antimicrobiana oral estão: melhora do quadro clínico e estado hemodinâmico, habilidade para ingerir medicamentos e função gastrointestinal normal. Também, recomenda-se que os pacientes tenham alta assim que estejam clinicamente estáveis e sem nenhuma outra indicação de tratamento médico hospitalar e tenham um ambiente seguro para a continuidade do tratamento em casa. A maioria dos pacientes torna-se clinicamente estável de três a sete dias após o início da terapia antimicrobiana. Terapias intravenosas mais longas raramente são necessárias (DELLIT et al., 2007; MANDELL et al., 2007).

Uma meta-análise realizada para avaliar a mudança precoce para terapia oral em pacientes hospitalizados com pneumonia comunitária moderada a severa demonstrou que, nos pacientes que realizaram essa mudança, o tratamento foi tão efetivo quanto nos pacientes que utilizaram antimicrobiano intravenoso até o final do tratamento (ATHANASSA et al., 2008). No entanto, embora a abordagem para troca precoce da terapia antimicrobiana intravenosa para terapia oral tenha sido publicada há mais de quinze anos, e recomendada em diretrizes

internacionais para tratamento de pneumonia há mais de dez anos, ainda se encontram dificuldades em transportá-las da pesquisa para a prática clínica (RAMIREZ, 2012).

1.3 Intervenções para a adequação da terapia antimicrobiana em hospitais

O uso adequado de antimicrobianos envolve eficácia em relação ao custo, seleção, dose, via de administração e duração da terapia antimicrobiana, objetivando melhor resultado clínico, com mínimo de toxicidade para o paciente e impacto na resistência bacteriana (DORON; DAVIDSON, 2011). Diferentes intervenções são utilizadas em hospitais no sentido de melhorar a prescrição de antimicrobianos e podem ser classificadas da seguinte forma (DAVEY et al., 2013):

- (a) *Intervenções persuasivas*, que são aquelas que utilizam distribuição de material educacional como confecção de diretrizes locais, encontros educacionais, processos de consenso local, lembretes fornecidos verbalmente, em papel ou computador, auditoria e feedback;
- (b) *Intervenções restritivas*, que são aquelas que utilizam formulários de restrição, autorização prévia por médicos infectologistas, microbiologistas, farmacêuticos, ordens de suspensão automáticas;
- (c) *Intervenções estruturais*, que são aquelas que utilizam recursos como mudança de registros do papel para computadorizados, testes laboratoriais rápidos, sistemas informatizados de apoio à decisão clínica e a organização de mecanismos de monitorização da qualidade das prescrições.

A implementação de programas com objetivo de melhorar o uso de antimicrobianos em hospitais é amplamente recomendado, principalmente em países em desenvolvimento onde os recursos são limitados (WHO, 2001; FILE; SOLOMKIN; COSGROVE, 2011; DORON; DAVIDSON, 2011; WERTHEIM; SCHULTSZ, 2014). No entanto, problemas como deficiência de recursos financeiros e de infraestrutura, carência de formação especializada, falta de controle sobre o fornecimento e qualidade dos antimicrobianos, higiene inadequada, superlotação, e hábitos culturais inadequados de médicos e pacientes dificultam a implementação destes programas nestes países (ENGEL et al., 2012; WERTHEIM, 2014). No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), que promove gratuitamente a toda população ações e serviços de saúde, sofre todas as limitações citadas acima, assim como outras que afligem

países em desenvolvimento, como a incidência de tuberculose, malária, HIV e a resistência antimicrobiana, especialmente nos hospitais públicos (ONU, 2000; WERTHEIM; SCHULTSZ, 2014).

A reavaliação precoce da terapia antimicrobiana por volta do terceiro dia é uma das medidas recomendadas em programas para melhorar a prescrição de antimicrobianos em hospitais (SENN et al., 2004; DELLIT et al., 2007; MANDELL et al., 2007; DORON; DAVIDSON, 2011; LIEW et al., 2015). Normalmente, quando se inicia o tratamento antimicrobiano, os sinais e sintomas identificados não são específicos para a infecção e o patógeno causador da infecção ainda não foi identificado. Assim, a escolha do tratamento é empírica. Após 24 ou 72 horas de tratamento empírico, dados microbiológicos e clínicos permitem a reavaliação da terapia que pode então ser modificada, otimizando o tratamento antimicrobiano.

Neste momento, a identificação do patógeno e sua susceptibilidade permitem terapia direcionada, e a avaliação clínica do paciente pode levar à interrupção, modificação da duração da terapia e/ou a mudança da via de administração (SENN et al., 2004; LESPRIT et al., 2010). Porém, frequentemente os médicos têm ignorado esta reavaliação em função de diversos fatores como limitações de tempo, mudança do médico responsável pelo paciente durante os primeiros dias de internação, relutância em mudar a terapia empírica em um paciente que apresentou melhora satisfatória ou ainda devido a carência de formação (LESPRIT et al., 2010).

Várias intervenções são descritas na literatura revelando sucesso em melhorar a prescrição de antimicrobianos em pacientes hospitalizados, principalmente na indução à mudança para terapia oral e diminuição da duração da terapia intravenosa (MCLAUGHLIN et al., 2005; GRILL et al., 2011; MURRAY et al., 2013). Um estudo realizado em hospital acadêmico com 753 leitos na Irlanda demonstrou que um protocolo de intervenções, através de etiquetas afixadas nas prescrições dos pacientes alertando que o mesmo estava em uso de antimicrobianos intravenosos e implementação de diretrizes para mudança para terapia oral, levou à diminuição significativa da duração da terapia antimicrobiana intravenosa e à mudança para terapia oral (DUNN et al., 2011). Em outro estudo realizado em uma clínica médica geral, “check list” com critérios para mudança para terapia oral diminuiu a duração da terapia intravenosa sem nenhum efeito negativo no resultado do tratamento dos pacientes. Os critérios foram aplicados com sucesso a todos os pacientes na clínica, independente da indicação, do tipo de infecção, doença ou do grupo de antibióticos usado (MERTZ et al., 2009). A revisão da prescrição e aconselhamento farmacêutico mostraram-se efetivos em

racionalizar a terapia antimicrobiana em unidades cirúrgicas de hospital, diminuindo significativamente o curso do tratamento antimicrobiano intravenoso (GRILL et al., 2011). A intervenção utilizando suspensão automática da prescrição de antimicrobianos e *feedback* aos médicos prescritores feita por farmacêuticos se mostrou efetiva na redução da duração da terapia antimicrobiana intravenosa e de eventos adversos relacionados a antimicrobianos, sendo mais frequentes os gastrointestinais (como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal em 20,6% dos pacientes), os de pele e os de tecidos moles (como tromboflebite e celulite em 2,5% dos pacientes e erupção cutânea em 1,8% dos pacientes) (MURRAY et al., 2013). Estudos que utilizam recursos informatizados, como um sistema de prescrição eletrônica que facilita o rastreio dos pacientes e lembretes eletrônicos automatizados, também se mostraram efetivos na indução precoce da mudança da terapia antimicrobiana intravenosa para terapia oral e diminuição da duração da terapia intravenosa (MANUEL et al., 2010; MURRAY et al., 2013; BEELER et al., 2015). Assim como em outros países em desenvolvimento, no Brasil, poucos estudos foram conduzidos neste sentido e há relativamente pouco conhecimento sobre estratégias eficazes para melhorar o uso de antimicrobianos neste contexto (WHO 2015). Dentro desta perspectiva, novas estratégias para melhorar a prescrição de antimicrobianos no que diz respeito à adequação do tratamento intravenoso é assunto que necessita ser avaliado.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a efetividade de uma intervenção, de fácil implementação, visando precoce descontinuação da terapia antimicrobiana intravenosa no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Objetivos Específicos

Avaliar a efetividade da intervenção no que se refere a:

- Interrupção da terapia antimicrobiana intravenosa;
- Mudança da terapia antimicrobiana intravenosa para a terapia oral;
- Diminuição da duração da terapia antimicrobiana intravenosa;
- Diminuição do período de hospitalização e
- Segurança da terapia antimicrobiana.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

O projeto para o presente estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), sendo aprovado sem restrições em 30/08/2013 sob processo número 379.467 (Anexo A).

3.2 Caracterização do local da realização do trabalho

O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCU), hospital público terciário de ensino, com 525 leitos e 100% prestador de serviços pelo Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. O HCU é o maior prestador de serviços pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em Minas Gerais, o sexto no ranking dos maiores hospitais universitários da rede de ensino do Ministério da Educação (MEC) e referência em média e alta complexidade para 30 municípios das regiões do Triângulo Norte.

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HCU é formada por médicos do hospital e dos departamentos da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), representantes da enfermagem, farmácia, laboratório de microbiologia e direção do HCU, formalmente designados a planejar, elaborar, implementar, manter e avaliar o Programa de Controle de Infecção Hospitalar que visa reduzir ao máximo possível a incidência e a gravidade das infecções hospitalares. Seus membros executores compõem o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) que é formado por médicos e enfermeiros e são responsáveis pela execução das ações programadas de controle de infecção hospitalar.

O Controle de Antimicrobianos é feito por médicos especialistas em doenças infecciosas sob a coordenação do presidente da CCIH e é responsável pelo controle do uso de antimicrobianos e por dar subsídios para a Comissão de Farmácia e Terapêutica do HCU para a padronização desses medicamentos.

O Setor de Farmácia Clínica está ligado à Gestão de Farmácia e é formado por farmacêuticos que dão suporte à CCIH através de um controle interno dos antimicrobianos de reserva liberados.

3.3 Metodologia e Desenho do Estudo

O presente estudo seguiu o modelo prospectivo, historicamente controlado, do tipo *antes e depois* de uma intervenção.

O HCU possui sistema de prescrição informatizada que permite intercâmbio de informações entre o médico, farmácia clínica e a CCIH. Entre outras funções, o sistema disponibiliza uma lista diária de todos os pacientes que estão iniciando o uso de antimicrobianos e só permite a prescrição destes medicamentos quando o médico preenche, via sistema, o “formulário de solicitação de antimicrobianos”, justificando a necessidade do uso (Figura 1).

A coleta de dados e as avaliações das prescrições médicas e dos “formulários de solicitação de antimicrobianos” foram realizadas por duas pesquisadoras, uma farmacêutica e uma médica infectologista do SCIH, no período controle (PC), em outubro e novembro de 2013, e no período de intervenção (PI), em agosto e setembro de 2014. A mesma metodologia para coleta de dados foi utilizada nos dois períodos.

O estudo foi realizado nas clínicas Médica e Cirúrgica, Unidade de Terapia Intensiva adulto (UTI) e Pronto Socorro, totalizando 301 leitos. Todos os pacientes que foram internados nas clínicas do estudo foram rastreados para inclusão. Aqueles que iniciaram uso de antimicrobiano intravenoso foram incluídos no estudo. O paciente que foi transferido para clínica não estudada continuou sendo acompanhado consecutivamente até a alta, óbito ou por 60 dias após o início do tratamento antimicrobiano.

Foram excluídos da avaliação os pacientes que, no primeiro dia do estudo, já estavam em uso de antimicrobiano por via intravenosa e aqueles que tiveram alta ou faleceram nos primeiros três dias de tratamento antimicrobiano intravenoso. Também foram excluídos pacientes que tiveram seu tratamento antimicrobiano intravenoso suspenso ou modificado para a via oral antes do terceiro dia de tratamento e aqueles com tempo de tratamento profilático menor que três dias.

Figura 1 – Sistema de Informação Hospitalar (SIH), formulário eletrônico de solicitação de antimicrobianos do Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG.

Controle do Uso de Antimicrobianos - CCIH . Versão 12 - DBX

Controle do Uso de Antimicrobianos

Do Paciente

Prontuario	Nome	Sexo	Idade	Clinica
		M	65a 10m 1	CIR1 - CIRURGICA I
Leito	Internacao	Peso	Creatinina	Clearance
135	05/01/2016	70	1	72,9166666666667

Infecção

☐ Comunitária
☒ Hospitalar

Antimicrobiano Solicitado

Antimicrobiano	Dose	Via	Intervalo	Dias de uso

Indicação

☐ Terapêutico
☐ Profilaxia Cirúrgica
☐ Profilaxia Não Cirúrgica

Resultado microbiológico

☐ Sim
☐ Não
☐ Em Andamento

Infecção relacionada a :

☐ Catéter vascular central
☐ Sonda vesical
☐ Ventilador
☐ Prótese/Órtese
☒ Outros:

Diagnóstico Topográfico :

☐ Sistema respiratório
☐ Sistema digestório
☐ Sistema osteoarticular
☐ Sistema cardiovascular
☐ Aparelho genitourinário
☒ SNC
☐ Pele e subcutâneo
☐ Corrente sanguínea
☐ Sem foco definido

Antimicrobiano	dose	via	Intervalo	Dias uso
▶ CEFEPIMA 1000 MG FR / AP		2000 I V	3 x dia 08 - 16 - 24	14
METRONIDAZOL 500 MG 100 ML SISTEM/		500 I V	4 x dia 08 - 14 - 20 -	14

Antimicrobianos em uso / já utilizados -> 9 nos últimos 90 dias

Início	Fim	Antimicrobiano	Dose	Via	Intervalo
▶ 09/01/2016	09/01/2016	FLUCONAZOL 100 MG CAP		150 V O	1 x dia 10:00
08/01/2016	08/01/2016	FLUCONAZOL 100 MG CAP		150 V O	1 x dia 10:00

Fonte: Sistema de Informação Hospitalar (SIH), Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG. Versão: 8.0.0.8, acessado em 26 de janeiro de 2016

A coleta de dados foi realizada de segunda a sexta-feira e as prescrições de antimicrobianos feitas no final de semana ou feriados foram avaliadas no próximo dia útil. Para a coleta de dados do PC foi utilizada ficha própria onde foram anotados: o número do leito, a clínica, idade e sexo do paciente, os antimicrobianos injetáveis utilizados, quanto tempo o antimicrobiano injetável foi usado, se houve troca para outro antimicrobiano ou da via de administração, qual a nova via utilizada e a evolução para cura, alta ou óbito (Anexo b). Para a coleta dos dados do PI foi utilizada ficha própria que, além de conter as mesmas informações da ficha do PC, também continha informações sobre as condições clínicas do paciente e dados laboratoriais (Anexo c). Até o momento da intervenção não havia

farmacêutico avaliando as prescrições médicas de antimicrobianos. No entanto, a partir de uma lista de antimicrobianos de uso restrito, os médicos do SCIH, especialistas em doenças infecciosas fiscalizavam e restringiam as prescrições de antimicrobianos para profilaxia e tratamento de doenças infecciosas, embasados em dados do “Protocolo Clínico para tratamento de doenças infecciosas do HC” (Anexo d), *guidelines* internacionais e da resistência antimicrobiana local.

A intervenção foi projetada pela farmacêutica pesquisadora e pela médica infectologista chefe do SCIH, e foi aprovada pelo diretor geral do Hospital antes da sua implementação.

3.3.1 Intervenção

A intervenção consistiu de um recado colocado na prescrição do paciente no terceiro dia do tratamento intravenoso e no bloqueio da prescrição do antimicrobiano no quinto dia do tratamento intravenoso.

O recado era visto pelo médico somente no quarto dia do tratamento com antimicrobiano intravenoso, no ato de uma nova prescrição. Alertava para a avaliação de possível adequação (terapia direcionada), suspensão do tratamento antimicrobiano ou mudança para a terapia oral caso o paciente estivesse estável hemodinamicamente, afebril, com melhora clínica e do leucograma, e em condições de ingerir e/ou absorver o antimicrobiano (figura 2). Nos casos em que o terceiro dia de tratamento antimicrobiano intravenoso ocorresse no final de semana ou feriado, o lembrete era colocado no próximo dia útil.

Figura 2 – Sistema de Informação Hospitalar (SIH), Recado colocado na prescrição eletrônica do Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG.

Localiza Prescrição Médica - V.4.0 - DBX@SIH

Localiza Prescrição Médica

Número: 1258833 Data Início: 12/08/2014 Data Fim: 12/08/2014

Prontuário: Nome: Localizar

☐ Dose Ataque ☐ CCIH ☐ Pré Alta

Prescrição

Prescrição	Leito	Data	Prontuário	Nome Paciente	Médico
1258833	126	12/08/2014			

Click com botão direito para ver a prescrição

Comentário Médico 1

Comentário Farmácia

Antibiótico EV por mais de 72 h:
O antibiótico está adequado?
Pode-se suspender o tratamento?
Pode-se usar a via oral? Critérios:
estável; alebril melhora clínica e do
leucograma; condições de ingerir e
absorver o antibiótico. Farmácia
Clínica

Comentário CCIH


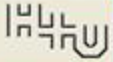
Fechar

Fonte: Sistema de Informação Hospitalar (SIH), Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG. Versão: 8.0.0.8, acessado em 26 de janeiro de 2016.

O bloqueio da prescrição do antimicrobiano intravenoso pela farmacêutica pesquisadora só era realizado no quinto dia de tratamento (Figura 3). O bloqueio levava em consideração critérios pré-estabelecidos com base em protocolos nacionais e internacionais, e em dados disponíveis da resistência antimicrobiana local. Quando necessário, os médicos dos pacientes eram contatados por telefone para esclarecimento sobre o quadro clínico do paciente. Para continuar prescrevendo o antimicrobiano intravenoso bloqueado, o médico obrigatoriamente preenchia o “formulário de solicitação de antimicrobianos” informatizado, justificando a continuidade do tratamento.

Figura 3 – Sistema de Informação Hospitalar (SIH), Tela de bloqueio da prescrição do antimicrobiano, Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG.

Parecer CCIH - v.8

 **Parecer CCIH** 

Antimicrobiano	Dose	Via	Intervalo	Dias usc
BENZILPENICILINA G POTASSICA 5.	4000000	I V	6 x dia 22 - 02 - 06 - 10 - 14	1
GENTAMICINA SULFATO 80 MG 2 MI	80	I V	3 x dia 06 - 14 - 22	1
METRONIDAZOL 500 MG 100 ML SIS	500	I V	3 x dia 06 - 14 - 22	1

< >

Julgar utilização do antimicrobiano

Antimicrobiano
METRONIDAZOL 500 MG 100 ML SISTEMA FECHADO


Liberar utilização
☐ Sim ☒ Não até o dia 09/09/2014

Parecer da CCIH

FAVOR REAVALIAR POSSIBILIDADE DO USO DE ANTIMICROBIANO ORAL OU MESMO SUA REAL NECESSIDADE.
 DÓVIDA, 2741 FARMÁCIA CLÍNICA

Reavaliação

Responsável pelo parecer da CCIH: GISLAINE FERRARESI BONELLA



Fonte: Sistema de Informação Hospitalar (SIH), Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG. Versão: 8.0.0.8, acessado em 26 de janeiro de 2016

Nos casos em que o quinto dia de tratamento com antimicrobiano injetável ocorresse no final de semana ou feriado, o bloqueio da prescrição era feito no próximo dia útil.

Foi considerado desfecho primário a frequência e a precocidade da interrupção do tratamento antimicrobiano intravenoso ou mudança da terapia intravenosa para a oral, e como desfechos secundários a diminuição da duração da terapia intravenosa e do tempo de hospitalização.

Para avaliar a segurança e eficácia do tratamento antimicrobiano foram considerados: reinício do tratamento antimicrobiano intravenoso, mortalidade, reinternações e diagnóstico de infecção hospitalar durante um período de sessenta dias de acompanhamento do paciente.

Não foi verificado se, para os pacientes que tiveram alta, foram prescritos antimicrobianos por via oral para continuidade do tratamento em casa. Não foram avaliados no estudo os aspectos relacionados à modificação da prescrição de antimicrobianos no que diz respeito a indicação, seleção do antimicrobiano e dose; só foi avaliada a adequação da via de administração e a duração da terapia antimicrobiana intravenosa.

3.4 Análise Estatística

A análise estatística dos dados obtidos foi realizada com o auxílio do software JMP® (SAS Institute, 1995). Como os dados não seguiram normalidade, conforme verificado por meio do teste Shapiro-Wilk ao nível de 5% de significância, diferenças entre medianas das variáveis, tempo de internação e duração da terapia intravenosa em dias foram avaliadas por meio do teste não-paramétrico Mann-Whitney.

O teste do Qui-quadrado de Pearson foi aplicado para avaliar a existência de associação entre categorias das variáveis em estudo e os dois períodos de estudo (PC e PI). O teste Binomial para a comparação de duas proporções foi aplicado para as variáveis não categorizadas. Considerou-se um nível de significância de 5%.

Para a análise dos dados foram considerados:

- (a) mudança para terapia oral, quando a mesma ocorresse até o decimo quinto dia do tratamento antimicrobiano intravenoso;
- (b) interrupção do tratamento antimicrobiano intravenoso sem mudança para terapia oral quando, antes do décimo quinto dia de uso, todos os antimicrobianos utilizados foram suspensos e o paciente continuou hospitalizado;
- (c) manutenção do tratamento intravenoso até a alta, quando a terapia antimicrobiana intravenosa era utilizada durante todo o período de hospitalização.

O tempo de hospitalização do paciente foi considerado a partir do primeiro dia de prescrição do antimicrobiano intravenoso até a alta, óbito ou sessenta dias.

4. RESULTADOS

Foram acompanhados 647 pacientes no período controle (PC) e 609 no período de intervenção (PI). Foram excluídos, respectivamente, no PC e PI: 161 (24,88%) e 160 (26,27%) pacientes que tiveram alta até o terceiro dia de tratamento com antimicrobiano por via intravenosa; 16 (2,47%) e 8 (1,31%) pacientes que faleceram até o terceiro dia de tratamento com antimicrobiano por via intravenosa; 5 (0,77%) e 1 (0,16%) pacientes que tiveram seu tratamento antimicrobiano por via intravenosa interrompido ou modificado para a via oral antes do terceiro dia de tratamento. Foram, portanto, incluídos no estudo 465 pacientes no PC e 440 pacientes no PI. A faixa de idade dos pacientes foi semelhante nos dois períodos do estudo, $48 \pm 23,69$ anos no PC e $48 \pm 23,74$ no PI ($p = 0,9253$). Pertenciam ao sexo masculino 264 (56,8%) pacientes no PC e 282 (64,1%) no PI ($p = 0,0271$). Características clínicas e locais de internação dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas e local de internação dos pacientes no período controle (PC), em outubro e novembro de 2013, e no período de intervenção (PI), em agosto e setembro de 2014, Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG.

Setores do Hospital/Clínicas - n(%)	PC	PI	p-valor
Enfermarias Cirúrgicas	102 (21,9%)	82 (18,6%)	0,2448 ^a
UTI	52 (11,2%)	40 (9,1%)	
Enfermaria de Clínica Médica	25 (5,4%)	19 (4,3%)	
Pronto Socorro	286 (61,5%)	299 (68,0%)	
Indicações - n(%)			
Infecção do trato urinário	109 (23,4%)	85 (19,3%)	0,0551 ^a
Infecção do trato respiratório	84 (18,1%)	99 (22,5%)	
Infecção intra-abdominal	82 (17,6%)	73 (16,6%)	
Infecção de pele e tecidos moles	61 (13,1%)	53 (12%)	
Infecção do sistema osteo-articular	56 (12%)	63 (14,3%)	
Sem foco definido	48 (10,3%)	36 (8,2%)	
Infecção do sistema nervoso central	10 (2,2%)	11 (2,5%)	
Sepse	8 (1,7%)	2 (0,5%)	
Profilaxia	7 (1,5%)	18 (4,1%)	
Total	465 (100%)	440 (100%)	

^a Pearson χ^2 test

As classes de antimicrobianos mais utilizadas tanto no PC quanto no PI estão representadas na Tabela 2. As classes que apresentaram diferenças significativas no padrão de consumo, entre o PC e PI com p-valor menor que 0,05 foram as cefalosporinas e penicilinas. Por sua vez, os antimicrobianos mais utilizados foram ceftriaxona (16,03%), cefepima (12,08%) e

metronidazol (7,63%), no PC, e ceftriaxona (13,39%), cefepima (10,52%) e piperacilina tazobactam (7,97%), no PI.

Tabela 2 – Porcentagem de prescrição de antimicrobianos, por classes, no Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG, no período controle (PC), em outubro e novembro de 2013, e no período de intervenção (PI), em agosto e setembro de 2014.

Antibióticos	PC		PI		p-valor
	N	%	N	%	
cefalosporinas	466	32,9	355	29,2	0,0389 ^{††}
Penicilinas	160	11,3	204	16,8	< 0,0001 ^{††}
Glicopeptídeos	150	10,6	138	11,3	0,540815
carbapenêmicos	148	10,5	112	9,2	0,284118
nitroimidazólicos	115	8,1	77	6,3	0,077461
Quinolonas	111	7,8	114	9,4	0,161931
Antifúngicos	90	6,4	67	5,5	0,358115
Lincosaminas	79	5,6	73	6	0,645597
Outros	50	3,5	33	2,7	0,230188
Sulfonamidas	27	1,9	27	2,2	0,573581
aminoglicosídeos	20	1,4	17	1,4	0,973036
Total	1416		1217		

^{††}Significativo ($p < 0,05$) pelo teste Binomial de comparação de proporções

Os tempos de hospitalização a partir do início do primeiro antimicrobiano por via intravenosa foram de 4 a mais de 60 dias nos dois períodos. No PC, 33 pacientes ficaram internados 60 dias ou mais e no PI, 25 pacientes.

Não houve diferença estatística em relação a duração do tratamento antimicrobiano intravenoso, tempo de hospitalização, óbitos e diagnóstico de infecção hospitalar, mas a proporção de pacientes reinternados foi maior no PI quando comparado com o PC (Tabela 3). No entanto, não houve diferença significativa nos pacientes submetidos à mudança para terapia oral, 9,1% (1/11) no PC e de 8% (2/25) no PI ($p = 0,9131$). O mesmo ocorreu nos pacientes que interromperam o antimicrobiano intravenoso, 10,98% (9/82) no PC e 10,38% (11/106) no PI, com $p = 0,8950$. Retornaram ao uso de antimicrobianos intravenosos após interrupção 19,51% (16/82) pacientes no PC e 22,64% (24/106) pacientes no PI ($p = 0,6031$) e após mudança para terapia oral retornaram 27% (3/11) no PC e 20% (5/25) no PI ($p = 0,6287$).

Tabela 3 – Características dos cursos de terapia antimicrobiana e evolução clínica dos pacientes no período controle (PC), em outubro e novembro de 2013, e no período de intervenção (PI), em agosto e setembro de 2014, Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG.

Variável	Pré-intervenção	Intervenção	p-valor ^b
	Mediana (IIQ ^a)	Mediana (IIQ ^a)	
Duração da terapia antimicrobiana intravenosa em dias	10 (12)	9 (11)	0,1360 ^b
Tempo de hospitalização em dias	11 (15,5)	11 (14)	0,8853 ^b
	n(%)	n(%)	
Nº de óbitos	88 (18,92%)	69 (15,68%)	0,1978
Nº de reinternações	33 (7,1%)	51 (11,6%)	0,0199 ^{††}
Diagnóstico de infecção hospitalar	161 (34,6%)	158 (35,9%)	0,6858
Total	465 (100%)	440 (100%)	

^aIIQ – Intervalo Inter-quartilico

^bTeste de Mann-Whitney

^{††}Significância estatística demonstrada pelo teste binomial de comparação de proporções

Não houve diferença no percentual de pacientes que utilizaram outros medicamentos por via oral concomitantemente com antimicrobianos intravenosos nos dois períodos, 361 (77,6%) pacientes no PC e 325 (73,9%) no PI ($p = 0,1856$). No PI, entre o 3º e 4º dia do tratamento, 146 (33,2%) pacientes apresentaram critérios para a mudança para terapia oral ou interrupção do antimicrobiano e destes, 25 (17,12%) mudaram a terapia antimicrobiana intravenosa para oral. Dos 294 (66,8%) pacientes que não apresentaram critérios para a mudança para terapia oral e interrupção do tratamento antimicrobiano por via intravenosa, todos permaneceram em uso do antimicrobiano por via intravenosa durante toda a internação.

A tabela 4 mostra o tempo decorrido até a descontinuação dos antimicrobianos a partir do 4º dia do tratamento, quer por mudança para terapia oral, quer pela interrupção sem mudança para terapia oral, até o 15º dia de acompanhamento nos dois períodos do estudo.

Tabela 4. Tempo decorrido até interrupção do tratamento antimicrobiano intravenoso no período controle (PC), em outubro e novembro de 2013, e no período de intervenção (PI), em agosto e setembro de 2014, Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG.

Tempo decorrido até a interrupção do tratamento antimicrobiano intravenoso (dias)	Nº de pacientes que tiveram tratamento antimicrobiano intravenoso descontinuado	
	PC	PI
4	5	18
5	4	16
6	6	15
>7 (7 a 15)	78	82
Total	93	131

A intervenção foi associada a um aumento significativo do número de pacientes que tiveram sua terapia antimicrobiana intravenosa interrompida, quer pela mudança para oral, quer por interrupção sem mudança para terapia oral. Também foi associada a um aumento significativo do número de pacientes que tiveram seu tratamento antimicrobiano intravenoso interrompido antes do sétimo dia (Tabela 5).

Tabela 5 – Frequência de mudança no tratamento antimicrobiano a partir do 3º dia de início do antimicrobiano intravenoso dos pacientes avaliados no período controle (PC), em outubro e novembro de 2013, e no período de intervenção (PI), em agosto e setembro de 2014, Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG.

Variável- n (%)	PC	PI	p-valor
Mudança para terapia oral	11 (2,37%)	25 (5,68%)	0,0107**
Interrupção do tratamento antimicrobiano intravenoso sem mudança para terapia oral	82 (17,63%)	106 (24,09%)	0,0167**
Manutenção do tratamento intravenoso até o dia da alta	372 (80,00%)	309 (70,23%)	0,0007**
Total	465 (100%)	440 (100%)	
Interrupção do tratamento antimicrobiano intravenoso antes do sétimo dia da terapia antimicrobiana ^a	15 (16,13%)	49 (37,40%)	0,0005**
Total ^b	93 (100%)	131 (100%)	

**Significativo ($p < 0,05$) pelo teste Binomial de comparação de proporções

^a Interrupção do tratamento antimicrobiano intravenoso antes do sétimo dia, ou por mudança para terapia oral, ou por interrupção do tratamento sem mudança para terapia oral.

^b Total de pacientes que tiveram sua terapia antimicrobiana intravenosa descontinuada, quer por mudança para terapia oral, quer pela interrupção sem mudança para terapia oral.

5. DISCUSSÃO

Os resultados indicaram que a intervenção testada foi efetiva, uma vez que levou ao aumento significativo do número de pacientes que tiveram a terapia antimicrobiana intravenosa descontinuada, quer pela mudança para terapia oral, quer por interrupção do tratamento antimicrobianos sem mudança para terapia oral. Também indicaram que o número de pacientes que tiveram seu tratamento antimicrobiano injetável interrompido antes do sétimo dia aumentou significativamente em 21,27% durante a intervenção.

O aumento significativo na mudança para terapia oral foi pouco expressivo (3,31%), quando comparado a outros estudos. Este percentual é muito menor que o encontrado em estudos realizados na América do Sul e no resto do mundo (MCLAUGHLIN et al., 2005; MERTZ et al., 2009; GRILL et al., 2011; ALONSO et al., 2012). A baixa frequência de mudança para terapia oral no HCU já era conhecida (RODRIGUES et al., 2013). O presente estudo não contém evidências suficientes para explicar tal fato. Talvez ele ocorra devido a problemas organizacionais e de prática médica que poderiam ser reduzidos por intervenção educacional ou mudanças estruturais. Além disso, como o desenho não previa seguir os pacientes após a alta, o número de pacientes que tiveram sua terapia antimicrobiana modificada para oral pode estar subestimado. No HCU, bem como em outros hospitais brasileiros, problemas como superlotação e fila de espera para internação estimulam alta precoce dos pacientes (BITTENCOURT; HORTALE, 2009). É possível que assim que o paciente internado tenha condições de interromper o antimicrobiano intravenoso, ou utiliza-lo por via oral, ele tenha alta e consequentemente inicie a terapia oral em casa. A intolerância gastrointestinal também não deve ter sido a causa da permanência do antimicrobiano injetável na maioria dos casos, uma vez que nos dois períodos do estudo a maioria dos pacientes utilizaram outros medicamentos por via oral combinados com antimicrobianos intravenosos, demonstrando habilidade para ingerir e absorver medicamentos por via oral.

Embora a duração do tratamento antimicrobiano intravenoso tenha diminuído um dia, tal diminuição não foi estatisticamente significativa. Resultado semelhante foi verificado em outros estudos de intervenção que, apesar de verificarem resultados positivos em alguns aspectos relacionados a adequação da terapia antimicrobiana, não observaram diferença estatisticamente significativa em relação à diminuição da duração de terapia antimicrobiana intravenosa (VON GUNTEN et al., 2003; HO et al., 2005; PULCINI et al., 2011). Entretanto, como os critérios para mudança para terapia oral ou interrupção do tratamento não foram avaliados no PC, não foi possível avaliar o efeito da intervenção na duração do tratamento

antimicrobiano intravenoso somente nos pacientes que atendiam aos critérios tanto no PC quanto no PI, e o efeito da intervenção na duração do tratamento antimicrobiano intravenoso provavelmente tenha sido diluído, já que a análise incluía todos os pacientes, inclusive aqueles que não estavam de acordo com os critérios, o que foi uma limitação do estudo.

Embora se possa pensar que os bons resultados de intervenções avaliadas em outros estudos se devam ao fato de serem realizadas em países mais desenvolvidos, com estrutura de saúde mais organizada, Van Niekerk, Venter e Boschmans (2011) demonstraram que, apesar de dificuldades enfrentadas, uma intervenção em país em desenvolvimento levou ao aumento do número de pacientes que tiveram a terapia intravenosa modificada para oral de 16% para 43,9%. Houve também diminuição na duração da terapia intravenosa e custos. Isto ocorreu provavelmente porque também fazia parte da intervenção um *feedback* aos médicos e a tentativa direta de convencimento por parte do Farmacêutico clínico, o que seria um problema para os países em desenvolvimento, em que os farmacêuticos passam pouco tempo na clínica. Infelizmente, os resultados positivos obtidos no período de intervenção não foram mantidos quando o farmacêutico não estava mais na clínica, implementando ativamente o protocolo de intervenção, o que se verificou no período de pós-intervenção.

Como no presente estudo, e em vários outros em que a intervenção levou à diminuição da duração da terapia intravenosa e/ou troca para terapia oral, também não se observou diminuição do tempo de internação (MERTZ et al., 2009; DUNN et al., 2011; MURRAY et al., 2013). Provavelmente os pacientes continuaram internados por outras razões que não a gravidade da infecção.

Como observado em outros estudos em que a intervenção para diminuir a duração da terapia antimicrobiana intravenosa foi bem sucedida (GRILL et al., 2011; VAN NIEKERK; VENTER; BOSCHMANS, 2011), também não houve qualquer indício de que tenha havido interferência na eficácia do tratamento ou segurança do paciente, uma vez que não houve diferença entre os dois períodos em relação à frequência de reinício do tratamento antimicrobiano intravenoso ou à mortalidade. Neste contexto, embora tenha havido aumento significativo do percentual de reinternações no PI, quando analisamos este percentual somente no grupo de pacientes submetidos à mudança para terapia oral ou que interromperam o tratamento antimicrobiano, não se observam diferença significativas.

A diferença encontrada nos dois períodos em relação às classes de antimicrobianos mais utilizadas pode ser devida a episódios de desabastecimento de alguns antimicrobianos, que ocorreram nos dois períodos do estudo. Porém, não ocorreu falta de antimicrobianos utilizados por via oral em nenhum dos dois períodos.

Apesar dos dois períodos do estudo terem ocorrido em diferentes meses do ano, possibilitando viés sazonal, as características demográficas e clínicas encontradas foram semelhantes entre as populações estudadas nos diferentes períodos. O predomínio de infecções do trato urinário, respiratório e intra-abdominais também foi semelhante ao encontrado em outros estudos (VON GUNTEN et al., 2003; MCLAUGHLIN et al., 2005; MERTZ et al., 2009).

O resultado significativo do presente estudo contrasta com estudo anterior realizado no mesmo hospital, que demonstrou ineficácia de estratégias como elaboração, apresentação e distribuição de diretriz e lembretes diários aos médicos por meio de etiquetas afixadas nas prescrições (RODRIGUES et al., 2013). A diferença provavelmente se deve ao fato de, que no presente estudo, foram empregados recursos informatizados que disponibilizavam os lembretes no momento da prescrição e, sobretudo, devido ao bloqueio da prescrição, que obrigava o médico a preencher a justificativa para continuidade do uso de antimicrobianos intravenosos. Tais recursos têm sido utilizados com sucesso na adequação do uso de antimicrobianos (MURRAY et al., 2013; BEELER et al., 2015).

Deve-se considerar que, apesar do benefício da intervenção avaliada no presente estudo ter sido modesto, sua implementação nos locais onde o sistema de prescrição for semelhante é simples e barata. Desde que a informatização já exista, a intervenção proposta pode ser facilmente implementada e reforçada pelo farmacêutico na prática diária, com boa aceitação dos médicos. Deve-se avaliar o custo/benefício, inclusive se já existe ou se é ainda necessário informatização e/ou adequação do sistema de prescrição médica. Outros estudos poderão testar esta intervenção com alguma modificação.

Como a intervenção era interrompida com a justificativa do médico, pode-se questionar se seria mais eficaz se houvesse avaliação da justificativa e tentativa de persuasão, caso esta não fosse convincente. Talvez um contato direto com os médicos responsáveis pela prescrição poderia permitir um resultado mais significativo. Entretanto, o presente estudo estava à procura de um método simples, eficaz, não muito dispendioso e de fácil manutenção.

Outras abordagens relacionadas ao uso racional de antimicrobianos também podem ser acrescentadas à intervenção além de feedback aos médicos para adequação da terapia antimicrobiana.

Recente revisão da Cochrane reconheceu que, devido à complexidade das organizações de saúde, hospitais individuais sempre terão de avaliar as suas próprias intervenções, e que intervenções multifacetadas e complexas não são necessariamente mais efetivas que intervenções simples (DAVEY et al., 2013)

6. CONCLUSÃO

Concluiu-se que a intervenção avaliada no presente estudo foi efetiva no que se refere a descontinuação precoce da terapia antimicrobiana intravenosa. Houve aumento significativo do número de pacientes que tiveram seu tratamento antimicrobiano intravenoso descontinuado antes do sétimo dia, quer pela mudança para terapia oral quer pela interrupção do tratamento intravenoso sem mudança para terapia oral.

A intervenção, no entanto, não foi efetiva em relação a diminuição da duração do tratamento antimicrobiano intravenoso e também do período de hospitalização.

Concluiu-se também que a intervenção não afetou a segurança e a eficácia do tratamento antimicrobiano. Não foi observada nenhuma diferença significativa em relação a mortalidade, diagnóstico de infecção hospitalar e reinternção.

Embora esta conclusão não seja necessariamente válida para todo tipo de hospital, o presente estudo sugere ser valioso pelo menos testá-la nos hospitais que pretendam implantar alguma intervenção neste sentido.

O estudo indica que, apesar das dificuldades enfrentadas por países em desenvolvimento, os farmacêuticos podem contribuir para melhorar o uso de antimicrobianos em hospitais. Uma intervenção simples como a proposta aqui é de fácil implementação, sem aumento de custos, o que é especialmente importante em relação a sua manutenção e sustentabilidade.

REFERÊNCIAS

- ABRANTES, P. M. et al. Quality assessment of antibiotic prescriptions dispensed at public health units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, 2002. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 23, p.95-104, 2007.
- ALONSO, S. C. et al. Uso racional de antimicrobianos en el departamento de medicina interna de un hospital universitario: resultados de una experiencia piloto. **Revista Chilena de Infectología**, [S.l.], v. 1, n. 29, p.7-13, sept. 2012.
- AMADEO, B. et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: pediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.l.], v. 65, n. 10, p.2247-2252, 16 ago. 2010. DOI: 10.1093/jac/dkq309.
- ANSARI, F et al. Hospital antibiotic prescribing in hospitals from 18 European countries 2000–2005: longitudinal analysis with comparison of adjustment for changes in clinical activity using admissions or occupied bed days. **Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Barcelona, n. 14, p.86, 2008.
- ATHANASSA, Z. et al. Early Switch to Oral Treatment in Patients with Moderate to Severe Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. **Drugs**, [S.l.], v. 17, n. 68, p.2469-2481, 2008.
- BEELEER, P. E. et al. Earlier switching from intravenous to oral antibiotics owing to electronic reminders. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Netherlands, n. 46, p.428-433, 17 jun. 2015.
- BITTENCOURT, R. J.; HORTALE, V. Intervenções para solucionar a superlotação nos serviços de emergência hospitalar: uma revisão sistemática. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 25, p.1439-1454, jul. 2009.
- BLANCO, M. P. et al. Estudio prospectivo y comparativo para evaluar el impacto de la intervención farmacéutica en la promoción de la terapia secuencial con fluoroquinolonas. **Farmacia Hospitalaria**, Madrid, v. 28, n. 6, p.419-425, 06 set. 2004.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde**. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/cje>>. Acesso em: 20 jan. 2016.
- BRASIL. Portaria N° 2.616, de 12 de maio de 1998. **Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção pelos hospitais do país, de programa de controle de infecções hospitalares**. Disponível em: <<http://www.ccih.med.br/portaria2616.html>>. Acesso em 26 jan. 2016.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 44, de 26 de outubro de 2010. **Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências**. Disponível: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0044_26_10_2010.html>. Acesso em: 26 jan. 2016.

CARNEIRO, M. et al. Antibiotic prescription in a teaching hospital: a brief assessment. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 4, n. 57, p.414-417, 2011.

CASTRO, M. S. Trends in antimicrobial utilization in a university hospital, 1990-1996. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 5, n. 36, p.553-558, 2002.

CRNICH, C. J.; MAKI, D. G. The Promise of Novel Technology for the Prevention of Intravascular Device-Related Bloodstream Infection: I. Pathogenesis and Short-Term Devices. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.] n. 34, p.1232-1242, 2002.

CURCIO, D. J. Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America. **Revista Argentina de Microbiología**, Buenos Aires, n. 43, p.2013-211, ago. 2011

DAVEY, P. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. **Cochrane Database Systematic Reviews**, [S.l.] 2013. 4: p. CD003543.

DeLUCIA, R. et al. **Farmacologia Integrada**. 3. ed. Revinter: Rio de Janeiro, 2007.

DELLIT, T. H. 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. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, n. 44, p.159-177, 2007.

DORON, S.; DAVIDSON, L. E. Antimicrobial Stewardship. **Mayo Clinic Proceedings**, [S.l.], v. 86, n. 11, p.1113-1123, nov. 2011. DOI: 10.4065/mcp.2011.0358.

DUNN, K. et al. Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. **International Journal of Clinical Pharmacy**, [S.l.], v. 33, n. 2, p.208-214, 25 jan. 2011. DOI: 10.1007/s11096-010-9475-9.

ENGEL, M. F. et al. Barriers to an early switch from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalised patients with CAP. **European Respiratory Journal**, [S.l.], v. 41, n. 1, p.123-130, 31 maio 2012. DOI: 10.1183/09031936.00029412.

FILE, T. M.; SOLOMKIN, J. S.; COSGROVE, S. E. Strategies for Improving Antimicrobial Use and the Role of Antimicrobial Stewardship Programs. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 53, n. 1, p.15-22, 27 jul. 2011. DOI: 10.1093/cid/cir364.

GOOSSENS, H. Antibiotic consumption and link to resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, [S.l.], v. 15, p.12-15, abr. 2009. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02725.x.

GRILL, E. et al. Effects of pharmaceutical counselling on antimicrobial use in surgical wards: intervention study with historical control group. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, [S.l.], v. 20, n. 7, p.739-746, 30 mar. 2011. DOI: 10.1002/pds.2126.

HARBARTH, S.; THEURETZBACHER, U.; HACKETT, J. Antibiotic research and development: business as usual? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.l.], p.1604-1607, 10 fev. 2015. DOI: 10.1093/jac/dkv020.

HAJJEJ, Z. et al. Incidence, risk factors and microbiology of central vascular catheter-related bloodstream infection in an intensive care unit. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [S.l.], v. 20, n. 3, p.163-168, mar. 2014. DOI: 10.1016/j.jiac.2013.08.001.

HO, B. P et al. The impact of a pharmacist-managed dosage form conversion service on ciprofloxacin usage at a major Canadian teaching hospital: a pre - and post - intervention study. **Bmc Health Services Research**, [S.l.], v. 5, n. 1, p.1-8, 2005. DOI: 10.1186/1472-6963-5-48.

KAWANAMI, G. H.; FORTALEZA, C. M. C. B. Factors predictive of inappropriateness in requests for parenteral antimicrobials for therapeutic purposes: A study in a small teaching hospital in Brazil. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, [S.l.], v. 43, n. 6-7, p.528-535, jul. 2011. DOI: 10.3109/00365548.2011.565795.

LESPLIT, P. et al. Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counselling. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.l.], v. 65, n. 4, p.789-795, 5 fev. 2010. DOI: 10.1093/jac/dkq018.

LIEW, Y. X. et al. Prospective audit and feedback in antimicrobial stewardship: Is there value in early reviewing within 48h of antibiotic prescription? **International Journal of Antimicrobial Agents**, [S.l.], v. 45, n. 2, p.168-173, fev. 2015. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.10.018.

LOPES, H. V. Terapia antimicrobiana sequencial ou “switch” terapia: Sequential or antibiotic switch therapy, **Revista Panamericana Infectologia**, São Paulo, v. 1, n. 7, p.45-46, 2005.

MANDELL, L. A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 44, n. 2, p.27-72, 1 mar. 2007. DOI: 10.1086/511159.

MANUEL, O. et al. Impact of standardised review of intravenous antibiotic therapy 72 hours after prescription in two internal medicine wards. **Journal of Hospital Infection**, [S.l.], v. 74, n. 4, p.326-331, abr. 2010. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.07.011.

MCLAUGHLIN, C. M. et al. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. **Qjm**, [S.l.], v. 98, n. 10, p.745-752, 26 ago. 2005. DOI: 10.1093/qjmed/hci114.

MERTZ, D. et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.l.], v. 64, n.1, p.188-199, 28 abr. 2009. DOI: 10.1093/jac/dkp131.

MITKA, M. Emergency Departments See High Rates of Adverse Events From Antibiotic Use. **American Medical Association**, Chicago, v. 300, n. 13, p.1505-1506, out. 2008.

MULLER-PEBODY, B. Increase and change in pattern of hospital antimicrobial use, Denmark, 1997-2001. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.l.], v. 54, n. 6, p.1122-1126, 14 out. 2004. DOI: 10.1093/jac/dkh494.

MURRAY, C. et al. A multidisciplinary intervention to reduce antibiotic duration in lower respiratory tract infections. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.l.], v. 69, n. 2, p.515-518, 10 set. 2013. DOI: 10.1093/jac/dkt362.

ONU. **Declaração do Milênio das Nações Unidas**: Objetivos do Milênio: Combater o HIV/AIDS, a Malária e outras doenças. Nova Iorque, set. 2000.

PAULA, D. H. G. de; TURA, B. R.; LAMAS, C. D. C. Adverse events related to intravenous antibiotic therapy: a prospective observational study in the treatment of infective endocarditis. **Bmj Open**, [S.l.], v. 2, n. 5, p.1189-1189, 26 out. 2012. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001189.

PENG, S; LU, Y. Clinical epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections in an intensive care unit in China. **Journal of Critical Care**, [S.l.], v. 28, n. 3, p.277-283, jun. 2013. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.09.007.

POLK, R. E. et al. Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 44, n. 5, p.664-670, 1 mar. 2007. DOI: 10.1086/511640.

PULCINI, C. et al. Impact of an intervention designed to improve the documentation of the reassessment of antibiotic therapies in an intensive care unit. **Médecine et Maladies Infectieuses**, [S.l.], v. 41, n. 10, p.546-552, out. 2011. DOI: 10.1016/j.medmal.2011.07.003.

RAMIREZ, J. A. Clinical stability and switch therapy in hospitalised patients with community-acquired pneumonia: are we there yet? **European Respiratory Journal**, [S.l.], v. 41, n. 1, p.5-6, 31 dez. 2012. DOI: 10.1183/09031936.00093112.

RODRIGUES, R. M. et al. Impact of an intervention in the use of sequential antibiotic therapy in a Brazilian university hospital. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 1, n. 46, p.50-54, feb, 2013.

ROSSI, F. The Challenges of Antimicrobial Resistance in Brazil. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 52, n. 9, p.1138-1143, 4 abr. 2011. DOI: 10.1093/cid/cir120.

SANTA-ANA-TELLEZ, Y. et al. Impact of Over-the-Counter Restrictions on Antibiotic Consumption in Brazil and Mexico. **Plos One**, [S.l.], v. 8, n. 10, p.755-760, 16 out. 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0075550.

SENN, L. et al. Improving appropriateness of antibiotic therapy: randomized trial of an intervention to foster reassessment of prescription after 3 days. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.l.], v. 53, n. 6, p.1062-1067, 29 abr. 2004. DOI: 10.1093/jac/dkh236.

SHIVA, F. Antibiotic Prescription and Bacterial Resistance. **Arch Pediatr Infect Dis**, [S.l.], v. 3, n. 2, p.1-2, 1 jul. 2015. DOI: 10.5812/pedinfect.21540.

SOSA, A. J. et al. Antimicrobial Resistance in Developing Countries. New York, USA: **Springer**, 2010. DOI: 10.1007/978-0-387-89370-9.

SOUZA, M. C. P. et al. Estudo de utilização de medicamentos parenterais em uma unidade de internação pediátrica de um hospital universitário. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Belo Horizonte, v. 4, n. 44, p.675-682, dez. 2008.

STOCCO, J. G. D. et al. Evaluation of the mortality of neonates and children related to the use of central venous catheters: a systematic review. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 1, n. 25, p.90-95, ago. 2012.

SWAB. Guideline: Therapy of Community-acquired Pneumonia. **Dutch Guidelines On The Management of Community-acquired Pneumonia in Adults**, Nijmegen, 95p, nov. 2011. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB)/Dutch Association of Chest Physicians (NVALT), 2011.

TAVARES, W. **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico**. 2. ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu, 2009.

TRABULCIT, L. R. et al. **Microbiologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 1999.

VAN NIEKERK, A. C.; VENTER, D. J. L.; BOSCHMANS, S. Implementation of intravenous to oral antibiotic switch therapy guidelines in the general medical wards of a tertiary-level hospital in South Africa. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.l.], v. 67, n. 3, p.756-762, 13 dez. 2011. DOI: 10.1093/jac/dkr526.

VON GUNTEN, V. et al. Hospital pharmacists' reinforcement of guidelines for switching from parenteral to oral antibiotics: a pilot study. **Pharm World Sci**, Heidelberg, v. 2, n. 25, p.52-55, 2003.

WERTHEIM, H. F.; SCHULTSZ, C. Antibiotics in low- and middle-income countries. **"ned Tijdschr Geneeskd**, [S.l.], n. 158, p.8049, 2014.

WIRTZ, V. J.; DRESER, A.; GONZALES, R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997–2007. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington, v. 3, n. 27, p.219-225, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Interventions and Strategies to improve the use of antimicrobials in Developing Countries. Drug Management Program, Arlington, 2001. Disponível:

<www.who.int/drugresistance/Interventions_and_strategies_to_improve_the_use_of_antim.pdf>. Acesso em: 22 Jul. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Geneva, abr. 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>>. Acesso em: 26 jan. 2016.

ZARB, P. et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.l.], v. 66, n. 2, p.443-449, 17 nov. 2011. DOI: 10.1093/jac/dkq430.

ANEXO A

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Impacto de um protocolo de atuação da Farmácia Clínica e da Comissão de Controle de Antimicrobianos na indução ao uso da terapia antimicrobiana sequencial em hospital universitário do Brasil

Pesquisador: MIGUEL TANÚS JORGE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13871213.0.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 379.467

Data da Relatoria: 24/05/2013

Apresentação do Projeto:

Segundo apresenta o protocolo:

O estudo será realizado no Hospital de Clínicas de Uberlândia, hospital de nível terciário de atendimento com 525 leitos de internação. Todas as prescrições de antimicrobianos de uso parenteral da Clínica Médica (54 leitos), Cirúrgica I (59 leitos); Cirúrgica II (34 leitos); Cirúrgica III (30 leitos); UTI adulto (30 leitos) e Pronto Socorro (94 leitos) serão investigadas, totalizando-se 301 leitos. Um total de aproximadamente 401 prescritores (médicos e residentes) estão lotados nas clínicas referidas. Será realizado um estudo prospectivo que pretende acompanhar as prescrições de aproximadamente 217 pacientes em dois períodos: antes e após a implementação de um protocolo por meio lembretes que será elaborado pela pesquisadora e aprovado a sua inserção no Sistema de Informação Hospitalar (SIH) pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) quanto a sua forma técnica. Com essa pesquisa espera-se que ocorra modificações para contemplar o uso correto e seguro desse grupo de medicamentos conforme normas internacionalmente aceitas (1,20). O Protocolo de Atuação consistirá em lembretes informatizados, padronizados, analisados e aprovados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), esses lembretes serão colocados no espaço reservado à "Comentários da Farmácia", no link "Comentário Prescrição", via Sistema de Informação Hospitalar (SIH), que é um sistema



Continuação do Parecer: 379.467

informatizado de prescrição médica já empregado no HCU. O estudo será realizado em dois períodos de dois meses de duração cada, antes e após a implementação de um Protocolo. Nos dois períodos serão realizados acompanhamentos das prescrições médicas pela pesquisadora. O primeiro período (antes) será observacional, antes da implementação do Protocolo, e funcionará como controle. O segundo período (depois) será de aplicação do Protocolo e avaliação de seu impacto. O lembrete será colocado no primeiro e no terceiro dia do tratamento do segundo período já que a maioria dos pacientes, tornam-se clinicamente estáveis após três a sete dias de tratamento antimicrobiano (1,20), neste último, acrescido da solicitação ao médico para que preencha via SIH o formulário eletrônico "Controle de uso de antimicrobianos", já utilizado no Hospital, justificando a continuidade do uso da via parenteral de administração. O que será avaliado no final do segundo período é a eficiência do lembrete sobre as seguintes ações: tempo de utilização dos antimicrobianos por via IV por curso de tratamento, a frequência e o tempo para início da terapia sequencial, o diagnóstico topográfico onde ocorreram a terapia sequencial e as justificativas dadas pelos médicos para a não utilização da terapia antimicrobiana sequencial. Essa eficiência do lembrete terá como parâmetro de comparação, o primeiro período, onde o mesmo não será colocado.

Hipótese: Supondo que mesmo os pacientes que se encontram em condições clínicas favoráveis para a mudança da via de administração, a mesma não ocorra ou não ocorra no momento adequado, entendemos que a pesquisa sobre a implementação do protocolo por meio de lembretes poderá ser efetiva no sentido de promover através da ação do médico, a diminuição na duração da terapia antimicrobiana parenteral e troca precoce para terapia via oral nas prescrições de antimicrobianos dos pacientes que se enquadram nos critérios estabelecidos para uso de antimicrobianos por via oral. Espera-se que os resultados da pesquisa reflitam na diminuição da incidência de infecção hospitalar, tempo de internação, trabalho de enfermagem, custos hospitalares e desconforto do paciente(1,3,39,41).

Metodologia Proposta: O estudo será observacional, analítico prospectivo, do tipo antes e após a implementação de um protocolo por meio de lembretes. Nos dois períodos serão realizados acompanhamentos das prescrições médicas pela pesquisadora. O primeiro período, antes da implementação do protocolo, será observacional. A coleta de dados será feita pela pesquisadora utilizando o Sistema de Informação Hospitalar (SIH) que é um sistema informatizado de prescrição médica, empregado no HCU. Rotineiramente as prescrições de antimicrobianos provenientes do



Continuação do Parecer: 379.467

SIH são consultadas pelos farmacêuticos do serviço de Farmácia Clínica, que acompanham e observam se os antimicrobianos prescritos, a posologia e o tempo de uso foram liberados pela CCA. Caso a CCA não libere o farmacêutico entra em contato com o médico, através do SIH, colocando um recado no espaço reservado aos "Comentários da Farmácia", no link "Comentário Prescrição", solicitando ao médico a adequação da prescrição. O presente estudo seguirá a mesma linha de procedimentos rotineiramente realizados, conforme descritos aqui, apenas com o incremento da atuação da pesquisadora através do protocolo, no 1º e 3º dia do tratamento antimicrobiano.. Clínicas onde serão realizados os estudos: Clínica Médica (54 leitos), Cirúrgica I (59 leitos); Cirúrgica II (34 leitos); Cirúrgica III (30 leitos); UTI adulto (30 leitos) e Pronto Socorro (94 leitos). Totalizam-se assim 301 leitos. O primeiro período do estudo se iniciará no primeiro dia útil de agosto e irá até o último dia útil de setembro de 2013. A coleta de dados será realizada de segunda a sexta-feira. No primeiro dia do estudo do primeiro período a pesquisadora irá analisar todas as prescrições de medicamentos dos pacientes internados nas clínicas escolhidas, para verificar se houve início de prescrição de antimicrobianos por via parenteral. Essas ações serão continuadas por um período de 2 meses. A coleta de dados será feita pela pesquisadora farmacêutica utilizando o SIH. Para tanto será utilizada ficha própria (anexo1) em que serão anotados: o número sequencial da ficha de coleta, idade e sexo do paciente; a presença de cateter venoso central; dieta ,diagnóstico topográfico, tipo de infecção, o antimicrobiano IV utilizado; há quanto tempo o antimicrobiano IV está sendo usado; se houve troca para outro antimicrobiano ou da via de administração; qual a nova via e a evolução alta ou óbito. O segundo período do estudo que é o de implementação do protocolo , será realizado do primeiro dia útil de agosto ao último dia útil de setembro de 2014. A coleta de dados será realizada da mesma forma que no primeiro período, acrescida de anotação na ficha (anexo 2), quanto à permanência da via parenteral e qual foi a sua justificativa médica . Reforçamos que a atuação da pesquisadora será feita por meio de lembretes informatizados, padronizados, colocados no espaço reservado aos "Comentários da Farmácia", no link "Comentário Prescrição", via SIH, lembrando à equipe médica sobre a possibilidade de mudança da via de administração, sobre os critérios a serem observados (febre, leucograma, condição clínica etc.) e sobre os benefícios da mudança. Os critérios serão pré-estabelecidos, com base na literatura (1,20) e aprovação da CCIH.

Critério de Inclusão: Serão incluídas as prescrições médicas de antimicrobianos prescritos pelos médicos por via parenteral, provenientes dos 301 leitos referidos acima.

As prescrições médicas de pacientes provenientes de outras clínicas não avaliadas neste estudo,



Continuação do Parecer: 379.467

que forem transferidos para uma das clínicas avaliadas durante o período de estudo, também serão incluídas e avaliadas até o final do estudo.

Critério de Exclusão: Serão excluídas prescrições médicas dos pacientes que se encontrarem em uso de antimicrobianos por mais de três dias, já que pretende-se avaliar a eficiência do lembrete colocado no máximo até o terceiro dia do tratamento antimicrobiano por via parenteral. O que se espera é induzir a mudança da via de administração o mais precocemente possível.

Metodologia de Análise de Dados: Trata-se de um estudo observacional analítico. A avaliação estatística dos resultados do protocolo será feita para determinar as diferenças encontradas nos diferentes períodos, sobretudo na frequência e tempo para início da terapia sequencial. Os dados numéricos serão transformados em grupos e será utilizado o método do quiquadrado. Serão consideradas significantes diferenças com $p < 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Conhecer a efetividade de um protocolo por meio de lembretes na indução ao uso da terapia antimicrobiana sequencial pela equipe médica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o protocolo:

Riscos: Há pouco risco de danos aos sujeitos envolvidos na pesquisa ou aos pacientes atendidos por esse, uma vez que o próprio procedimento (terapia sequencial) ou sua não realização não caracteriza, por si, qualquer desvio ético ou administrativo e a intervenção já é rotineiramente realizada, em parte, pela farmácia e pela CCA. O único risco detectado pelos autores, para os sujeitos envolvidos na pesquisa, é o vazamento de informações, que, como dito, tem pouca capacidade de prejudicá-los. Além disso, os pesquisadores garantirão que seguirão a Resolução 196/96 CNS para a proteção da identidade do sujeito da pesquisa.

Benefícios: O presente estudo possibilitará conhecer se o protocolo utilizado pode influenciar na ação da prescrição do médico focado na mudança da via de administração de parenteral para oral, garantindo o uso correto e seguro desse grupo de medicamentos conforme normas internacionalmente aceitas (1). A pesquisa faz parte de um projeto de melhoria da qualidade do atendimento ao paciente internado, regulamentado pela Portaria 4283/2010 do Ministério da Saúde (25). Sabe-se que quando a Terapia Antimicrobiana Sequencial é realizada no momento



Continuação do Parecer: 379.467

certo e de maneira correta, proporciona maior conforto e segurança aos pacientes, diminuindo o tempo de internação e o risco de o paciente adquirir infecção hospitalar (1,3,39,41).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicitado dispensa do TCLE com a seguinte justificativa: Considerando que: (1) segundo a resolução 196: IV, f: "quando o mérito da pesquisa depender de alguma restrição de informações aos sujeitos, tal fato deve ser devidamente explicitado e justificado pelo pesquisador e submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa"; (2) o conhecimento prévio do objetivo da pesquisa, pelos médicos prescritores, interfere no resultado da mesma, tornando inviável a generalização da conclusão (objetivo da ciência) e sua relevância para a prática farmacêutica no resto do país; (3) não faz parte da pesquisa o contato pessoal da pesquisadora com os prescritores e os dados só serão considerados de forma agregada, independentemente de qual sujeito tomou cada conduta. O foco da pesquisa é o aumento da utilização da administração por via oral; (4) as fichas com os dados da pesquisa não identificarão profissionais da saúde, nem pacientes em particular, mas terão um código impessoal de identificação; (5) os pesquisadores se comprometem em salvaguardar o sigilo e a confidencialidade dos dados individuais; (6) a prescrição de antimicrobianos eleitos pela CCIH do HCU como de reserva já é controlada pela CCA e já são dispensados pela farmácia somente mediante preenchimento de formulário eletrônico "Controle de uso de antimicrobianos", através do "Sistema de Informação Hospitalar" pelo médico prescritor (este mesmo formulário eletrônico será utilizado no estudo proposto e as atividades serão as mesmas já realizadas pela CCA e Serviço de Farmácia Clínica). (7) o que se pretende saber é apenas se a intervenção (os lembretes e a atuação da CCA) serão efetivos no sentido de influenciar na conduta dos médicos em relação a via de administração do antimicrobiano. ISTO POSTO, OS AUTORES SOLICITAM DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO

- Os outros termos de apresentação obrigatória estão adequados.
- Cronograma adequado;
- Orçamento financeiro adequado;

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela



Continuação do Parecer: 379.467

aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: fevereiro de 2014.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: fevereiro de 2015.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- ζ O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- ζ O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um



Continuação do Parecer: 379.467

dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

¿ O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ¿ ANVISA ¿ junto com seu posicionamento.

¿ Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma.

UBERLÂNDIA, 30 de Agosto de 2013

Assinador por:
Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

ANEXO B

Terapia Antimicrobiana - Período Controle- PC -
Número _____

Dados do Paciente: Clínica: _____ Leito: _____ Idade: _____ Peso: _____ Sexo: _____

Síndromes Infecciosas diagnosticadas: _____

Patógeno documentado: () não () sim _____ data _____

Acesso venoso por: [] veia periférica [] CVC outro _____

Tipo de dieta: Zero [] Oral [] Sonda enteral [] Parenteral []

Acompanhamento da terapia antimicrobiana

Antimicrobiano	Dose	Intervalo	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª
			data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data

Outros medicamentos ou soroterapia por via parenteral além dos antimicrobianos

Medicamento	Dose	Intervalo	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data

Retirada do acesso venoso em ____/____/____ Acesso mantido por ____ dias

Transferência para Clínica: _____ em ____/____/____ Alta Hospitalar dia: ____/____/____

Mudança ou continuidade do tratamento parenteral: _____

Observações importantes: _____ **data:** ____/____/____

ANEXO C

Terapia Antimicrobiana - Período Intervenção - Número _____ Prontuário: _____

Dados do Paciente: Clínica: _____ Leito: _____ Idade: _____ Peso: _____ Sexo: _____

Transferência para Clínica: _____ em ____/____/____ Alta Hospitalar dia: ____/____/____

Tipo de infecção: _____ Síndromes Infeciosas diagnosticadas: _____

Hemograma solicitado: () sim () não. Leucócitos: Data ____ Valor ____ Data ____ Valor ____ Data ____ Valor ____

Exame bacteriológico solicitado: () sim () não data: _____

Patógeno documentado: () não (negativo) () sim (qual?) _____ data _____

Acesso venoso por: [] veia periférica [] CVC outro _____

Retirada do acesso venoso em: ____/____/____ Acesso mantido por ____ dias

Tipo de dieta: Zero [] Oral [] Sonda enteral [] Parenteral []

Acompanhamento da terapia antimicrobiana

Antimicrobiano	Dose	Intervalo		1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª
				data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data

Outros medicamentos ou soroterapia por via parenteral além dos antimicrobianos? Sim () Não ()



Outros medicamentos usados por via oral? () Sim Não () Sonda ()

A partir do 3º dia de tratamento antimicrobiano IV houve mudança: () por outro IV () associação () via de administração mesmo () via de administração outro () suspensão () não houve mudança. Dia do tratamento que ocorreu a mudança? _____

Condições do paciente no 4º dia de tratamento: () dieta por via oral () vômito () diarreia () inconsciente () temperatura normal () estável hemodinamicamente () apresentou melhora dos sinais clínicos de infecção.



Evolução em 15 dias de acompanhamento: () alta () óbito () reinternação Qual a data?

Observações importantes: _____ data: ____/____/____

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 1 de 17

Sumário

1. INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO (ITU).....	2
1.1 INTRODUÇÃO	2
1.2 CISTITE.....	2
1.3 PIELONEFRITE	3
1.4 INFECÇÕES EM PACIENTES COM CATETER URINÁRIO	3
2. INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS	4
2.1 INTRODUÇÃO	4
2.2 PERITONITE PRIMÁRIA (PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA - PBE)	4
2.3 PERITONITE ASSOCIADA À CATETER DE DIÁLISE PERITONEAL.....	4
2.4 PERITONITE SECUNDÁRIA (APENDICITE, DIVERTICULITE, COLECISTITE E COLANGITE)	4
2.5 PANCREATITE	5
2.6 INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (PERITONITE TERCIÁRIA, COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS)	5
2.7 TERAPIA ANTI-ENTEROCÓCICA	5
2.8 TERAPIA ANTI-MRSA (ESTAFILOCOCO RESISTENTE A METICILINA)	5
2.9 TERAPIA ANTIFÚNGICA	5
3. INFECÇÕES DE PELE E PARTES MOLES	6
3.1 INTRODUÇÃO	6
3.2 ERISPELA E CELULITES.....	6
3.3 INFECÇÕES DO SÍTIO CIRÚRGICO INCISIONAIS.....	6
3.4 INFECÇÕES NO PÉ DIABÉTICO.....	6
3.5 INFECÇÕES NECROTIZANTES.....	7
4. PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE (PAC) GRAVE EM ADULTOS	8
4.1 INTRODUÇÃO	8
4.2 RECOMENDAÇÕES.....	8
4.3 TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA	9
5. PNEUMONIA ADQUIRIDA NO HOSPITAL E AS ASSOCIADAS A VENTILAÇÃO MECÂNICA (VM)	9
5.1 INTRODUÇÃO	9
5.2 PNEUMONIA NOSOCOMIAL	10
5.3 PNEUMONIA ASSOCIADA A VENTILAÇÃO MECÂNICA (PAVM)	10
5.4 PNEUMONIA ASSOCIADA A CUIDADOS DE SAÚDE	10
5.5 RECOMENDAÇÕES.....	10
5.6 TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA	10
6. SEPSIS SEM FOCO DETERMINADO	11
6.1 INTRODUÇÃO	11
6.2 RECOMENDAÇÕES.....	11
6.3 TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA	11
7. SÍNDROMES INFECCIOSAS POR MICRORGANISMOS MULTIDROGARRESISTENTES (MDR).....	12
7.1 INTRODUÇÃO	12
7.2 TRATAMENTO	12
8. TERAPIA ANTIMICROBIANA SEQUENCIAL	15
8.1 INTRODUÇÃO	15
8.2 ESCOLHA DO ANTIMICROBIANO ORAL ADEQUADO PARA A TERAPIA SEQUENCIAL	16

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 2 de 17

1. INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO (ITU)

1.1 INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é patologia extremamente frequente, que ocorre em todas as faixas etárias. Estima-se que mais de 50% das mulheres apresentarão um episódio de ITU durante a vida.

Do ponto de vista clínico, a infecção do trato urinário pode comprometer tanto o trato urinário baixo, onde a presença de bactérias se limita à bexiga, quanto o superior, sendo que, na mulher, a *Escherichia coli* é o patógeno mais frequente, associado a 75 - 95% dos episódios de cistite não complicada e pielonefrite. O restante dos casos encontra-se associado a outras bactérias como *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus agalactiae* (estreptococo β-hemolítico do grupo B).

1.2 CISTITE

1.2.1 DEFINIÇÃO

Cistite é a infecção limitada ao trato urinário inferior com sintomas de disúria, polaciúria e, eventualmente, dor suprapúbica. Quatro sintomas e um sinal (disúria, frequência, hematúria, dor nas costas, dor em ângulo costovertebral) aumentam significativamente a probabilidade de ITU. Considera-se complicada a cistite que ocorre em pacientes com alteração funcional ou estrutural do trato urinário ou com doenças que predisõem à infecção do trato urinário, como diabetes ou Aids. O uso de cateteres urinários, transplante renal e gravidez também são considerados critérios de ITU complicada.

1.2.2 TRATAMENTO

1.2.2.1 Mulher grávida, puérpera ou nutriz

Realizar urina I e cultura. Exames de controle após uma ou duas semanas. Iniciar antibioticoterapia empírica: cefalosporina de primeira geração: Cefalexina (500mg a cada 6 horas) ou Amoxicilina (500mg a cada 8 horas). Reavaliar após urocultura. Duração do tratamento: 7 dias.

1.2.2.2. Mulher não grávida



A infecção do trato urinário não complicada em mulheres não grávidas não requer a realização de exames laboratoriais. Iniciar antibioticoterapia empírica: Sulfametoxazol-trimetoprim (800/160mg a cada 12 horas) ou Norfloxacin (400mg a cada 12 horas) ou Nitrofurantoína (100mg a cada 6 horas). Tratar por 3 dias. Se houver ausência de resposta clínica realizar urina I e urocultura: agente resistente à droga utilizada - novo tratamento por 3 dias de acordo com antibiograma; agente sensível - reavaliar o caso; cultura negativa - repetir em 48 horas e se mantiver negativa tratar *Clamídia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* e *Mycoplasma hominis*.

1.2.2.3. Homem

Infecções do trato urinário em homens estão frequentemente associadas à hiperplasia prostática benigna. Realizar urina I, cultura e exame clínico da próstata. Tratamento de acordo com antibiograma por 7 dias. No caso de diagnóstico de ITU, acompanhada de febre e/ou hematúria, ou recorrência com o mesmo microrganismo, deve-se considerar a possibilidade de prostatite. Neste caso, sempre coletar urina para realização de urocultura, tratar com ceftriaxone (1g EV a cada 12 horas). Após o paciente melhorar, estabilizar-se hemodinamicamente e apresentar condições de ingestão e absorção do medicamento, deve-se realizar terapia sequencial para antimicrobianos orais. O tempo total de antibioticoterapia deve ser de 30 dias.

1.2.2.4. Cistite complicada

Diabetes com febre, malformação urinária, cálculos, imunodepressão, sondagem vesical de demora. Tratamento: Ceftriaxone (1g a cada 12 horas) por via EV e rever após antibiograma. Tratar por 7 a 14 dias. Após o paciente melhorar, estabilizar-se hemodinamicamente e apresentar condições de ingestão e absorção do medicamento, deve-se realizar terapia sequencial para antimicrobianos orais.

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLINICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 3 de 17

1.3 PIELONEFRITE

1.3.1 DEFINIÇÃO

Pielonefrite aguda é a infecção do parênquima renal e do sistema pielocalicial acompanhada de bacteriúria significativa, geralmente acompanhada de febre, dor lombar e calafrios.

1.3.2 TRATAMENTO

Na presença dos sintomas acima, solicitar urina I, urocultura e hemocultura. Iniciar antibioticoterapia VO ou EV, de acordo com o estado clínico do paciente e reavaliar em 48-72 horas.

Investigar alterações do trato urinário e tratar por 14 dias. Opções: Ceftriaxone 1g EV a cada 12 horas OU Ceftriaxone 1g EV a cada 12 horas + Ciprofloxacino 400mg EV a cada 12 horas (em caso de suspeita de *Pseudomonas sp.*).

Levar em consideração a flora local, uso prévio de outros antimicrobianos e checar urocultura. Após o paciente melhorar, estabilizar-se hemodinamicamente e apresentar condições de ingestão e absorção do medicamento, deve-se realizar terapia sequencial para antimicrobianos orais.

Em caso de cistite ou pielonefrite adquirida no ambiente hospitalar é mandatório coletar urina para realização de urocultura e antibiograma. Esquema empírico sugerido: Cefepime 2g EV a cada 8 horas.

1.4 INFECÇÕES EM PACIENTES COM CATETER URINÁRIO

Ausência de sintomas clínicos de infecção – Se colhida urocultura e a mesma vier positiva - Tratamento não indicado, exceto para: transplantados, neutropênicos, gestantes, pré-operatório de cirurgias urológicas e de colocação de prótese.



Suspeita clínica de ITU - Alteração na urina I e urocultura positiva - Reavaliar a necessidade da sonda e retirá-la assim que possível OU realizar troca da sonda, colher nova urocultura e iniciar antibioticoterapia empírica. Esquemas empíricos sugeridos: Ciprofloxacino 400mg a cada 12 horas OU Cefepime 2g a cada 8 horas.

Tempo: de 7 a 14 dias a depender da resposta clínica.

NOTA: As doses recomendadas são baseadas em pacientes adultos com cerca de 70 kg e com a função renal normal.

BIBLIOGRAFIA

- Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções relacionados à assistência à saúde. /coordenação Anna Sara S. Levin...[et al.]. 6. ed. -- São Paulo: Hospital das Clínicas, 2014.
- Gupta, Kalpana et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(5):e103–e120.
- Sacomani, Carlos Alberto Ricetto et al. Investigação Urinária na Mulher: Investigação Diagnóstica. Sociedade Brasileira de Urologia. Disponível em: http://www.sbu.org.br/pdf/diretrizes/novo/infeccao_urinaria_na_mulher_investigacao_diagnostica.pdf Acessado em Agosto/2015.
- Hooton, Thomas M., et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter- Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:625–663.
- Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, eds. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 44th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy; 2014.

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 4 de 17

2. INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS

2.1 INTRODUÇÃO

Infecções intra-abdominais complicadas se estendem do órgão de origem até o espaço peritoneal e são associadas à formação de abscessos e/ou peritonite. Infecções não complicadas envolvem inflamação intramural do órgão e tem uma probabilidade substancial de progredir e se tornarem infecções complicadas, se não tratadas a tempo.

São problemas comuns, sendo que, apenas a apendicite afeta 300 mil pacientes por ano nos EUA. A necessidade de intervenção na maioria dos casos e as controvérsias sobre a escolha e natureza dessa intervenção aumentam a complexidade dessas infecções.

A terapia antimicrobiana deve ser iniciada assim que o paciente receber o diagnóstico de uma infecção intra-abdominal ou se uma infecção intra-abdominal for altamente provável. Para pacientes com choque séptico, antimicrobianos devem ser iniciados assim que possível.

História clínica, exame físico e rotina laboratorial identificarão a maioria dos pacientes com suspeita de infecção intra-abdominal.

Após 5 a 7 dias de terapia antimicrobiana, caso haja persistência ou recorrência dos sinais de infecção intra-abdominal, a antibioticoterapia deverá ser adequada, caso tenha se isolado algum agente em cultura. Investigação diagnóstica apropriada também deverá ser realizada.

2.2 PERITONITE PRIMÁRIA (PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA - PBE)

2.2.1 CONCEITO

PBE clássica – Contagem de polimorfonucleares no líquido ascítico maior ou igual a $250/\text{mm}^3$ e cultura positiva do líquido ascítico para um único agente.

2.2.2 TRATAMENTO

Tratamento: Ceftriaxone: 2g EV na primeira dose e a seguir 1g EV a cada 12 horas durante 7 dias. Após o paciente melhorar, estabilizar-se hemodinamicamente e apresentar condições de ingestão e absorção do medicamento, deve-se realizar terapia sequencial para antimicrobianos orais de acordo com antibiograma.

2.3 PERITONITE ASSOCIADA À CATETER DE DIÁLISE PERITONEAL

2.3.1 CONCEITO

Presença de dialisato turvo, acompanhado de dor abdominal e/ou febre. Nos casos em que um desses sinais ocorre isoladamente, o diagnóstico poderá ser firmado pela presença concomitante de hiper celularidade no líquido peritoneal (mais de 100 leucócitos/ mm^3 , sendo, pelo menos, 50% polimorfonucleares) ou pela detecção de microorganismo pelo exame microbiológico direto ou pela cultura.

2.3.2 TRATAMENTO

Iniciar antibiótico empírico intra-peritoneal. Opção: Cefazolina 15mg/kg/dia + Amicacina 2mg/kg/dia (administrar na bolsa de diálise com maior tempo de permanência). Ajustar de acordo com antibiograma.

Se houver sinais sistêmicos (febre, queda do estado geral ou hipotensão), iniciar esquema EV associado a esquema intraperitoneal: Cefazolina 500mg a cada 12 horas, EV + Amicacina 4mg/kg a cada 24 horas, EV.

2.4 PERITONITE SECUNDÁRIA (APENDICITE, DIVERTICULITE, COLECISTITE E COLANGITE)



• Quadro leve a moderado

Ceftriaxone 2g seguido de 1g a cada 12 horas EV + Metronidazol 500mg a cada 6 horas EV. Tempo de tratamento: > 5 dias e 72 horas sem sinais de infecção (leucograma normal e ausência de febre há mais de 72 horas).

Se houve manipulação endoscópica das vias biliares ou colocação/presença de próteses, o risco de Gram negativos resistentes e *Pseudomonas sp.* é maior, nesses casos usar cefepime 2 g a cada 8 horas + metronidazol 500mg a cada 6 horas, EV.

• Quadro grave

Piperacilina-tazobactam 4g a cada 6 horas, EV. Tempo de tratamento: > 5 dias e 72 horas sem sinais de infecção (leucograma normal e ausência de febre há mais de 72 horas).

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 5 de 17

2.5 PANCREATITE

- *Pancreatite aguda leve*

Sem indicação de antibioticoterapia.

- *Pancreatite aguda grave*

Maior ou igual a 30% de necrose visualizada na TC de abdome: Diagnóstico de infecção - cultura de aspirado por punção guiada ou intra-operatória ou hemocultura. **Tratamento** - Imipenem 500mg a cada 6 horas. Tempo de tratamento: 14 a 21 dias.

Na ausência de necrose com paciente apresentando algum critério de gravidade (IMC > ou igual a 30, efusão pleural esquerda ou bilateral, PCR > ou igual a 12 mg/dl, Ranson > ou igual a 3, APACHE 2 > ou igual a 8) - introduzir antibiótico (cefepime 2g a cada 8 horas + metronidazol 500mg a cada 6 horas, EV) e suspender em 3 dias, se não houver evolução para necrose.

2.6 INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (PERITONITE TERCIÁRIA, COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS)

Em pacientes com suspeita de infecção por organismos da flora hospitalar, principalmente aqueles submetidos a 2 ou mais abordagens cirúrgicas recomenda-se o uso de esquemas antimicrobianos mais amplos, que cubram Gram negativos do tipo ESBL (produtores de beta-lactamase de espectro estendido) e *Pseudomonas aeruginosa*.

Cefepime 2g a cada 8 horas + Ertapenem 1g a cada 24 horas, EV;

Considerar Cefepime 2g a cada 8 horas + Tigeciclina 100mg de dose de ataque, seguidos de 50mg a cada 12 horas, na presença de abscesso de parede abdominal, ambos, EV.

Avaliar necessidade de cobertura antifúngica.

2.7 TERAPIA ANTI-ENTEROCÓCICA

Deve ser dada quando *Enterococos* forem identificados ou, empiricamente, quando houver: abordagem cirúrgica prévia, uso prévio de cefalosporinas, imunossupressão, doença valvar ou materiais protéticos intravasculares. Deve ser considerada também na má resposta ao tratamento clínico de diverticulite, desenvolvimento de coleção intra-abdominal e peritonite terciária.

A droga recomendada depende do perfil do Enterococo isolado, podendo ser Ampicilina 2g a cada 6 horas, no caso do enterococo sensível OU Vancomicina 1g a cada 12 horas. Lembrando que no esquema sugerido para peritonites secundárias graves a droga de escolha (Piperacilina-tazobactam) já contempla este agente.

2.8 TERAPIA ANTI-MRSA (ESTAFILOCOCO RESISTENTE A METICILINA)



Terapia empírica para MRSA deve ser dada a pacientes com infecções relacionadas à assistência à saúde que são sabidamente colonizados com o microorganismo ou tem risco de adquirir uma infecção por este microorganismo devido à falha de tratamento prévio e a exposição significativa a antimicrobianos. A droga recomendada é a Vancomicina 1g a cada 12 horas, EV.

2.9 TERAPIA ANTIFÚNGICA

Deve-se usar cobertura antifúngica se *Candida sp.* for isolada de culturas de líquidos intra-abdominais. Considerar o uso em pacientes com infecções de origem hospitalar e com maior risco de infecção fúngica, levando-se em consideração o Candida score (colonização por Cândida multifocal=1 ponto; Cirurgia=1 ponto; Nutrição parenteral total=1 ponto e Sepsis grave = 2 pontos; Considerar positivo quando > 2).

O Fluconazol (12mg/kg de ataque e 6mg/kg a cada 24h, EV) é a droga de escolha. Já para pacientes instáveis hemodinamicamente ou com uso prévio e recente de fluconazol, a terapia empírica com uma equinocandina deve ser considerada, nesse caso deve-se usar Micafungina 100mg EV a cada 24 horas.

NOTA: As doses recomendadas são baseadas em pacientes adultos com cerca de 70 kg e com a função renal normal.

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 6 de 17

BIBLIOGRAFIA

- Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções relacionados à assistência à saúde. /coordenação Anna Sara S. Levin...[et al.]. 6. ed. -- São Paulo: Hospital das Clínicas, 2014.
- Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, eds. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 44th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy; 2014.
- Solomkin, Joseph S. et al., Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. ClinicalInfectiousDiseases 2010; 50:133–64

3 INFECÇÕES DE PELE E PARTES MOLES**3.1 INTRODUÇÃO**

Estas infecções têm diversas etiologias que dependem, em parte, de diferentes cenários epidemiológicos. Assim, obter uma história clínica apropriada que inclui informações sobre o status imunológico do paciente, cirurgia ou trauma recentes, histórico de uso de antimicrobianos, exposição à mordedura ou picada de animais é essencial. O exame físico é importante para o diagnóstico correto. Em alguns casos, esta informação é insuficiente e biópsia ou aspiração do tecido por agulha são necessários. As infecções variam de formas leves a formas fulminantes. Assim, a escolha do antimicrobiano adequado, seu início precoce e a abordagem cirúrgica rápida são fundamentais, principalmente nos casos mais dramáticos.

3.2 ERISPELA E CELULITES

Tanto a erisipela quanto a celulite apresentam sinais flogísticos, podem apresentar febre e leucocitose, mas a erisipela é mais superficial e mais bem delimitada.

3.2.1 TRATAMENTO

A droga de escolha em situações que exigem uso endovenoso deverá possuir excelente cobertura anti-estafilocócica. Recomendações: Cefazolina 2g a cada 8 horas EV OU Oxacilina 2g a cada 4 a 6 horas, EV. Assim que possível descalonamento para Cefalexina 1g a cada 8 horas, VO. Tempo de tratamento: 7 a 10 dias.

3.3 INFECÇÕES DO SÍTIO CIRÚRGICO INCISIONAIS

Remoção de suturas e drenagem da secreção com coleta de culturas deve ser realizada. Associação de antimicrobianos geralmente é necessária quando: eritema e induração maior que 5 cm, temperatura maior que 38,5 graus, frequência cardíaca maior que 110bpm e leucocitose maior que 12.000/mm³.



3.3.1 TRATAMENTO

Desde que afastadas devidamente complicações profundas com exames de imagem recomenda-se: Ceftriaxone 1g a cada 12 horas + Ampicilina-sulbactam 2g a cada 6 horas, EV OU Ceftriaxone 1g a cada 12 horas + Oxacilina 8 a 12g/dia + Metronidazol 500mg a cada 6 horas, EV. Em casos mais superficiais e sem repercussão sistêmica orienta-se Cefazolina 2g a cada 8 horas, EV.

Se colonização ou infecção anterior por MRSA, hospitalização recente com uso de antimicrobianos, utilizar Vancomicina 1g a cada 12 horas, EV.

3.4 INFECÇÕES NO PÉ DIABÉTICO

Colher hemoculturas se sinais de infecção sistêmica. Iniciar antibioticoterapia empírica baseada nos agentes etiológicos mais frequentes. A terapia deve sempre cobrir *S. aureus* e *Streptococcus sp.* beta-hemolíticos. Enterococos são usualmente colonizantes. Considerar o momento ideal de cobrir Gram negativos, usualmente em infecções crônicas com uso prévio de antimicrobianos. *Pseudomonas aeruginosa*

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 7 de 17

deve ser tratada apenas se for o patógeno predominante em cultura de tecido profundo. Cobrir anaeróbios quando houver isquemia com necrose ou gangrena.

3.4.1 TRATAMENTO

• *Quadro leve (ambulatorial)*

Comunitário: Cefalexina 1g a cada 8 horas OU Amoxicilina-clavulanato 875mg a cada 12 horas OU Clindamicina 300 mg a cada 8 horas (VO 1 a 2 semanas, podendo usar até 4 semanas, se resolução lenta).
Uso prévio de antibióticos nos últimos 30 dias: Clindamicina 300mg a cada 8 horas + Ciprofloxacino 500mg a cada 12 horas (VO) OU Moxifloxacino 400mg a cada 24 horas (VO 1 a 2 semanas, podendo usar até 4 semanas, se resolução lenta).

• *Quadro moderado a grave*

Comunitário: Clindamicina 600mg a cada 6 horas + Ciprofloxacino 400mg a cada 12 horas OU Ceftriaxone 1g a cada 12 horas + Metronidazol 500mg a cada 6 horas (Inicialmente EV, e após melhora clínica VO por 2 a 4 semanas)

Uso prévio de antibióticos nos últimos 30 dias: Piperacilina-Tazobactam 4 g a cada 6 horas + Vancomicina 1g a cada 12 horas ou Teicoplanina (se alteração prévia função renal) 400mg a cada 12 horas por 3 doses e após 400mg a cada 24 horas.

3.5 INFECÇÕES NECROTIZANTES

O diagnóstico pode não ser aparente. Algumas situações sugerem envolvimento de tecidos profundos: dor desproporcional aos achados clínicos; falência ao responder aos esquemas iniciais de antibioticoterapia; toxicidade sistêmica, geralmente com alteração do nível de consciência; crepitações indicando presença de gás; lesões bolhosas, necrose e equimoses. Diagnóstico bacteriológico pode ser definido por: Gram e cultura de tecidos profundos obtidos cirurgicamente ou por hemoculturas. Aspiração direta por agulha pode fornecer material para Gram e cultura.

Didaticamente estas infecções podem ser classificadas:

- Celulite clostrídica - Agente causal: *Clostridium perfringens*; Fatores predisponentes: Trauma local ou cirurgia; Quadro clínico: gás na pele, fáscia poupada, pouca repercussão sistêmica.
- Gangrena gasosa - Agente causal: *Clostridium perfringens*, *C. histolyticum* e *C. septicum*; Fatores predisponentes: Trauma, injeções de epinefrina e neutropenia; Quadro clínico: mionecrose, formação de gás, toxicidade sistêmica e choque.
- Fasceíte necrotizante do tipo I - Agente causal: Flora mista anaeróbia, Gram negativos e Enterococos; Fatores predisponentes: Cirurgia, diabetes, doença vascular periférica; Quadro clínico: destruição de gordura e fáscia, envolvimento da área perineal na síndrome de Fournier.
- Fasceíte necrotizante do tipo II - Agente causal: *Streptococcus* do tipo A; Fatores predisponentes: Feridas penetrantes, procedimentos cirúrgicos, queimaduras, trauma; Quadro clínico: toxicidade sistêmica, dor local intensa, gangrena, choque, falência de múltiplos órgãos.

3.5.1 TRATAMENTO

Avaliação do cirurgião deve ser feita para pacientes com infecções agressivas com sinais sistêmicos ou suspeita de fasceíte necrotizante ou gangrena gasosa. Coleta de material, hemocultura e antibioticoterapia. Drenagem ampla através de incisões para exposição de fáscias e/ou músculos. Se infecção não controlada, reavaliar desbridamento/antibioticoterapia.



- *Fasceíte necrotizante do tipo I* - Flora mista intestinal (Fournier):

Piperacilina-tazobactam 4g a cada 6 horas, EV. Modificar esquema se definição de etiologia.

- *Fasceíte necrotizante do tipo II* - Agente causal: *Streptococcus* do tipo A:

Clindamicina 600mg a cada 6 horas + Penicilina cristalina 4 milhões de unidades a cada 4 horas ou Ceftriaxone 1g a cada 12 horas, EV.

- *Clostridium* (celulite clostrídica e gangrena gasosa):

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 8 de 17

Clindamicina 600mg a cada 6 horas + Penicilina cristalina 4 milhões de unidades a cada 4 horas ou Ceftriaxone 1g a cada 12 horas, EV.

NOTA: As doses recomendadas são baseadas em pacientes adultos com cerca de 70 kg e com a função renal normal.

BIBLIOGRAFIA

- Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções relacionados à assistência à saúde. /coordenação Anna Sara S. Levin...[et al.]. 6. ed. -- São Paulo: Hospital das Clínicas, 2014.
- Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, eds. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 44th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy; 2014.
- Stevens, Dennis L. et al., Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2014;59(2):e10–52.

4 PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE (PAC) GRAVE EM ADULTOS

4.1 INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) mantém-se como a doença infecciosa aguda de maior impacto médico-social quanto à morbidade e a custos relacionados ao tratamento. Os grupos etários mais suscetíveis de complicações graves situam-se entre os extremos de idade, fato que tem justificado a adoção de medidas de prevenção dirigidas a esses estratos populacionais. Pneumonias são doenças inflamatórias agudas de causa infecciosa que acometem os espaços aéreos e são causadas por vírus, bactérias ou fungos. A PAC se refere à doença adquirida fora do ambiente hospitalar ou de unidades especiais de atenção à saúde ou, ainda, que se manifesta em até 48 h da admissão à unidade assistencial. Os pacientes com diagnóstico de PAC devem ser avaliados quanto à gravidade da doença, o que orientará a decisão do local de tratamento, a intensidade da investigação etiológica e a escolha do antibiótico. Fatores sociais e econômicos devem ser levados em consideração nesta decisão. Do ponto de vista prático, a PAC grave é definida como aquela em que há uma probabilidade maior de deterioração do quadro clínico ou alto risco de morte. A indicação de admissão à unidade de terapia intensiva (UTI) é mandatória para o manejo adequado deste grupo de pacientes. A presença de choque séptico e a necessidade de ventilação mecânica são critérios absolutos de admissão à UTI.



- Critérios de definição de pneumonia adquirida na comunidade grave.

- Critérios maiores: a presença de um critério indica a necessidade de UTI
 - Choque séptico necessitando de vasopressores
 - Insuficiência respiratória aguda com indicação de ventilação mecânica
- Critérios menores: a presença de dois critérios indica a necessidade de UTI
 - Hipotensão arterial
 - Relação PaO_2/FiO_2 menor do que 250
 - Presença de infiltrados multilobulares

UTI: unidade de terapia intensiva.

4.2 RECOMENDAÇÕES

- A terapia combinada deve ser recomendada para pacientes com PAC grave, sobretudo na presença de bacteremia, insuficiência respiratória ou choque (Evidência B).

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 9 de 17

- A terapia com dois antibióticos eficazes reduz a mortalidade na pneumonia pneumocócica bacterêmica em comparação à monoterapia (Evidência B).
- A antibioticoterapia para pacientes com PAC grave deve ser instituída o mais precocemente possível, preferencialmente na primeira hora após o diagnóstico da sepse, com o potencial de reduzir as taxas de mortalidade, o tempo de permanência hospitalar e os custos (Evidência C).

4.3 TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA

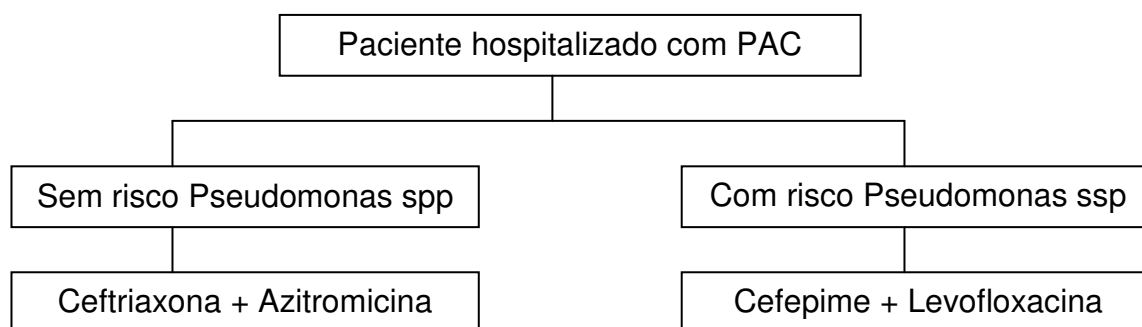
A antibioticoterapia empírica é habitualmente dirigida aos microrganismos mais prevalentes. Não raramente, mais de um patógeno pode estar presentes, incluindo os atípicos, o que exige uma cobertura empírica mais ampla, sobretudo nos casos de maior gravidade.

- **Sem fator de risco para *Pseudomonas sp*:**

Tratamento: Ceftriaxone + Azitromicina (Ceftriaxone 1g EV 12/12h por 7 a 10 dias + Azitromicina 500mg EV 24/24h por 3 a 5 dias)

- **Com fator de risco para *Pseudomonas sp*** (Internação hospitalar recente, doença pulmonar crônica, uso prolongado de corticosteróides e/ou outros imunossupressores)

Tratamento: Cefepime + Levofloxacina (Cefepime 2g EV 8/8h por 7 a 10 dias + Levofloxacina 500 / 750mg EV 24/24h por 7 a 10 dias)



NOTA: As doses recomendadas são baseadas em pacientes adultos com cerca de 70 kg e com a função renal normal.



BIBLIOGRAFIA

- Corrêa RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL, Diretriz LFeS(GT). Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes - 2009. J Bras Pneumol. 2009;35(6):574-601
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Clinical Infectious Diseases 2007;44 (Suppl) 2

5 PNEUMONIA ADQUIRIDA NO HOSPITAL E AS ASSOCIADAS A VENTILAÇÃO MECÂNICA (VM)

5.1 INTRODUÇÃO

A pneumonia nosocomial e as associada à ventilação mecânica (VM) são complicações freqüentes em pacientes hospitalizados, principalmente naqueles admitidos em Unidades de Terapia Intensiva. Sua importância é evidente pelo fato de constituir-se em um determinante independente de mortalidade e falência múltipla de órgãos nos pacientes criticamente enfermos. Vários fatores de risco específicos, que predispoem ao desenvolvimento de pneumonias, têm sido identificados, dentre eles, uso prévio de antimicrobianos, administração de antiácidos e bloqueadores de receptores H2, necessidade de

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 10 de 17

reintubação, posição supina, uso de cânula nasogástrica, presença de traqueostomia, e transporte dentro do hospital.

5.2 PNEUMONIA NOSOCOMIAL

A pneumonia nosocomial é aquela que ocorre após 48h da admissão hospitalar, geralmente tratada na unidade de internação (enfermaria/apartamento), não se relacionando à intubação endotraqueal e VM; podendo, entretanto, ser encaminhada para tratamento em UTI, quando se apresenta ou evolui de forma grave.

5.3 PNEUMONIA ASSOCIADA A VENTILAÇÃO MECÂNICA (PAVM)

A pneumonia associada a ventilação mecânica é aquela que surge 48-72 h após intubação endotraqueal e instituição da ventilação invasiva.

5.4 PNEUMONIA ASSOCIADA A CUIDADOS DE SAÚDE

A pneumonia relacionada a cuidados de saúde ocorre em pacientes com as seguintes características: residentes em asilos ou tratados em sistema de internação domiciliar, pacientes que receberam antimicrobianos por via endovenosa, ou quimioterapia, nos 30 dias precedentes à atual infecção, pacientes em terapia renal substitutiva, e aqueles que foram hospitalizados em caráter de urgência por dois ou mais dias, nos últimos 90 dias antes da infecção.

5.5 RECOMENDAÇÕES

- Administrar primeira dose do antimicrobiano o mais precocemente possível, por via endovenosa (EV), após a prescrição e coleta de culturas, de modo que as doses subseqüentes poderão ser ajustadas para horário padronizado pela enfermagem, não ultrapassando o intervalo preconizado entre doses.
- Recomenda-se coleta de 01 amostra de hemocultura, não devendo retardar a primeira dose do antimicrobiano.
- Recomenda-se coleta de amostras clínicas proveniente de via aérea inferior por método não-invasivo (aspirado traqueal) ou método invasivo (lavado broncoalveolar, escovado protegido) com pesquisa de Gram e cultura quantitativa.

5.6 TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA



Vários estudos demonstraram que o tratamento inicial com um regime antimicrobiano adequado está associado com menores taxas de mortalidade. Desta forma, a decisão de se iniciar prontamente os antibióticos, após o diagnóstico clínico da pneumonia, é de fundamental importância, e a escolha adequada passa pelo conhecimento da prevalência dos agentes e os respectivos perfis de sensibilidade.

- **Sem fatores de risco para patógenos resistentes:** < 5 dias de internação, < 72 horas de intubação orotraqueal, sem uso de antibióticos nos últimos 15 dias, sem fatores de risco para *Pseudomonas sp.*

Tratamento: Ceftriaxona + Moxifloxacina (Ceftriaxona 1g EV 12/12h por 7 a 10 dias + Moxifloxacina 400mg EV 24/24h por 7 a 10 dias)

- **Com fatores de risco para patógenos resistentes:** ≥ 5 dias de internação, uso de antimicrobianos nos últimos 15 dias, neurocirurgia, uso corticosteróides, ventilação mecânica prolongada, outros fatores de risco para *Pseudomonas SP*

Tratamento: Cefepime OU Cefepime + Vancomicina* (Cefepime 2g EV 8/8h por 7 a 10 dias**, Vancomicina 1g EV 12/12h por 10 a 14 dias).

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 11 de 17

* Considerar associar vancomicina para cobertura de *Staphylococcus spp* meticilino-resistente nas seguintes situações: pós-operatório de neurocirurgia, hemotórax ou presença de dreno pleural, grande queimado.

Vancomicina: dose de ataque (25mg/kg, não ultrapassando 2g) e dose de manutenção (15mg/kg de 12/12h, não ultrapassando 1g de 12/12h, enquanto a instituição não disponibilizar de vancocinemia)

OBS: Pacientes que utilizaram diversos esquemas antimicrobianos deverão ter seu tratamento individualizado junto ao Serviço de Controle de Infecção Hospitalar.

NOTA: As doses recomendadas são baseadas em pacientes adultos com cerca de 70 kg e com a função renal normal.

BIBLIOGRAFIA

- Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica - 2007
- Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia - 2005

6 SEPSE SEM FOCO DETERMINADO

6.1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico de infecção num paciente séptico é de fundamental importância. Embora nem sempre seja fácil detectar o foco primário, esta deve ser uma preocupação constante para o controle da sepse grave. A correta individualização do local primário do processo infeccioso possibilita a realização de exames específicos, que podem conduzir à identificação dos microrganismos responsáveis. A conduta terapêutica, incluindo a antimicrobiana, vai diferir, substancialmente, de acordo com o local da infecção primária e a não identificação deste local possibilitará maior probabilidade de erro terapêutico. Vários trabalhos demonstram que a escolha inicial inadequada do esquema antimicrobiano pode levar a aumento significativo da taxa de mortalidade em pacientes sépticos.

6.2 RECOMENDAÇÕES

- Recomenda-se sempre a coleta de hemoculturas e outros locais suspeitos de infecção de pacientes com sepse.
- Nos pacientes graves, recomenda-se a coleta de aspirado traqueal ou de lavado brônquico, com ou sem broncoscopia.
- Recomenda-se a retirada do cateter nos casos em que se suspeita do mesmo ser a causa da infecção em pacientes com sepse grave ou choque séptico. O segmento da ponta deve ser enviado para cultura semiquantitativa ou quantitativa.
- Tão logo haja identificação do foco, seguir as recomendações referentes ao tratamento empírico dirigido.



6.3 TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA

- **Sepse de origem comunitária (sem fator de risco para patógenos resistentes e/ou *Pseudomonas spp*)**

Tratamento: Ceftriaxona (Dose ataque: Ceftriaxona 2g EV. Dose Manutenção: Ceftriaxona 1g a 2g 12/12h por 7 a 14 dias)

- **Sepse de origem hospitalar sem uso prévio de antibióticos**

Tratamento: Cefepime + Vancomicina (Cefepime 2g EV 8/8h por 7 a 14 dias + Vancomicina 1g EV 12/12h por 7 a 14 dias)

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 12 de 17

Vancomicina: dose de ataque (25mg/kg, não ultrapassando 2g) e dose de manutenção (15mg/kg de 12/12h, não ultrapassando 1g de 12/12h, enquanto a instituição não disponibilizar de vancocinemia)

- **Sepse de origem hospitalar com uso prévio de antibióticos**

Pacientes que utilizaram diversos esquemas antimicrobianos deverão ter seu tratamento individualizado junto ao SCIH.

Importante: Tão logo se identifique o foco, seguir as recomendações especificadas nos protocolos para as síndromes clínicas específicas.

NOTA: As doses recomendadas são baseadas em pacientes adultos com cerca de 70 kg e com a função renal normal.

BIBLIOGRAFIA

- Diretrizes para tratamento da seps grave/choque séptico – abordagem do agente infeccioso – diagnóstico; 134 Rev Bras Ter Intensiva. 2011; 23(2):134-144

7 SÍNDROMES INFECCIOSAS POR MICRORGANISMOS MULTIDROGARRESISTENTES (MDR)

7.1 INTRODUÇÃO

A resistência microbiana é um fenômeno mundial, que ocorre de forma natural, onde os microrganismos desenvolvem resistência à maior parte dos antimicrobianos, que eram indicados para o seu tratamento. As bactérias são consideradas Multirresistentes (MR) observando critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Atualmente, as bactérias MR estão classificadas em três classes:

- MDR (“Multidrug-resistant”): quando são resistentes a um ou mais antimicrobianos de três ou mais classes testadas.
- XDR (“Extensively drug-resistant”): quando são resistentes a um ou mais antimicrobianos em quase todas as classes (exceto uma ou duas).
- PDR (“Pandrug-resistant”): resistente a todos os agentes antimicrobianos testados.

Merece preocupação especial às bactérias Gram negativas MR, que vêm se tornando um problema de saúde pública devido às limitadas opções terapêuticas, principalmente as seguintes:

- Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (produtoras de KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, NDM, IMP, Oxa, VIM);
- *Acinetobacter* spp: resistentes aos carbapenêmicos;
- *Pseudomonas aeruginosa* com sensibilidade apenas à Polimixina e/ou Aminoglicosídeos (Gentamicina ou Amicacina).



7.2 TRATAMENTO

Sempre levar em consideração a possibilidade de colonização do paciente por estas bactérias, evitando, assim, tratamento desnecessário. Também levar em consideração o quadro clínico inicial do paciente, lembrando-se da necessidade de usar outros antimicrobianos que cubram germes isolados previamente ou altamente prováveis no foco em questão.

As opções de tratamento serão baseadas na clínica do paciente, no sítio de isolamento e no antibiograma, uma vez que, já têm sido relatadas bactérias com resistência inclusive à polimixina B. Geralmente, nestes casos, a terapia preconizada é a combinada, a qual apresentou melhor taxa de sobrevida, apesar de manter ainda altas taxas de mortalidade.

7.2.1 ENTEROBACTÉRIAS (KPC)

A opção de tratamento deve ser feita de acordo com o antibiograma.

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 13 de 17

SÍTIOS DE ISOLAMENTO:

- **Corrente sanguínea:**

- Opção 1: Polimixina + Aminoglicosídeo* + Carbapenêmico* (Imipenem/Meropenem);
- Opção 2: Polimixina + Tigeciclina + Carbapenêmico*
- Opção 3: Tigeciclina + Aminoglicosídeo* + Carbapenêmico*;

*Utilizar a droga com o menor MIC.

- **Urina**

- Infecção de Trato urinário baixa: Aminoglicosídeo*;
- Pielonefrite: Polimixina + Aminoglicosídeo*;

*Utilizar a droga de menor MIC.

- **Secreção Traqueal**

A opção do esquema terapêutico depende do tipo e gravidade da infecção:

- Opção 1: Polimixina + Tigeciclina
- Opção 2: Polimixina + Aminoglicosídeo* + Carbapenêmico*;
- Opção 3: Polimixina + Tigeciclina + Carbapenêmico*
- Opção 4: Polimixina + Tigeciclina + Aminoglicosídeo*

*Utilizar droga de menor MIC

- **Pele, partes moles e ossos:**

A opção do esquema terapêutico depende do tipo e gravidade da infecção.

- Polimixina + Tigeciclina
- Polimixina + Tigeciclina + Carbapenêmico*;

*Utilizar droga de menor MIC

DOSES DAS MEDICAÇÕES:

- Polimixina: 25.000 UI/Kg/dia dividido em intervalos de 12/12h;
- Amicacina: 15mg/Kg/dia (intervalo de 24/24h);
- Gentamicina: 5,1mg/Kg/dia (intervalo de 24/24h);
- Imipenem: 1g de 8/8h;
- Meropenem: 2g de 8/8h;
- Tigeciclina: 100mg de 12/12h

NOTA: As doses recomendadas são baseadas em pacientes adultos com cerca de 70 kg e com a função renal normal.

7.2.2 *Acinetobacter spp* RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS:

A opção de tratamento deve ser feita de acordo com o antibiograma.

SÍTIOS DE ISOLAMENTO:



- **Corrente sanguínea:**

- Opção 1: Polimixina + Carbapenêmico;
- Opção 2: Polimixina + Tigeciclina;
- Opção 3: Polimixina + Tigeciclina + Carbapenêmico *

*Os estudos não são conclusivos para a recomendação da terapia tríplice.

- **Urina**

- Cistite: Amicacina;
- Pielonefrite: Polimixina + Aminoglicosídeo;

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 14 de 17

- **Secreção Traqueal**

- Traqueobronquite: Polimixina / Tigeciclina;
- Pneumonia:
 - Opção 1: Polimixina + Amicacina;
 - Opção 2: Polimixina + Tigeciclina;
 - Opção 3: Polimixina + Tigeciclina/Aminoglicosídeo + Carbapenêmico*

*Os estudos não são conclusivos para a recomendação da terapia tríplex.

- **Pele, partes moles e ossos:**

- Infecção leve: Tigeciclina
- Infecção grave: Tigeciclina + Polimixina

DOSES DAS MEDICAÇÕES:

- Polimixina: 25.000 UI/Kg/dia dividido em intervalos de 12/12h;
- Amicacina: 15mg/Kg/dia (intervalo de 24/24h);
- Gentamicina: 5,1mg/Kg/dia (intervalo de 24/24h);
- Imipenem: 1g de 8/8h;
- Meropenem: 2g de 8/8h;
- Tigeciclina: 100mg de 12/12h

NOTA: As doses recomendadas são baseadas em pacientes adultos com cerca de 70 kg e com a função renal normal.

7.2.3 Pseudomonas aeruginosa COM SENSIBILIDADE APENAS À AMINOGLICOSÍDEOS E POLIMIXINAS

A opção de tratamento deve ser feita de acordo com o antibiograma.

SÍTIOS DE ISOLAMENTO:

- **Corrente sanguínea:**

- Polimixina
- Polimixina + Aminoglicosídeo*

*A depender da gravidade da infecção

- **Urina:**

- Cistite: Amicacina;
- Pielonefrite: Polimixina + Amicacina;



- **Secreção traqueal:**

- Traqueobronquite: Polimixina;
- Pneumonia:
 - Polimixina;
 - Polimixina + Aminoglicosídeo*

*A depender da gravidade da infecção.

- **Pele, partes moles e ossos:** Polimixina

DOSES DAS MEDICAÇÕES:

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 15 de 17

- Polimixina: 25.000 UI/Kg/dia dividido em intervalos de 12/12h;
- Amicacina: 15mg/Kg/dia (intervalo de 24/24h);
- Gentamicina: 5,1mg/Kg/dia (intervalo de 24/24h);

NOTA: As doses recomendadas são baseadas em pacientes adultos com cerca de 70 kg e com a função renal normal.

REFERÊNCIAS:

- Grace C Lee and David S Burgess, Treatment of Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. Annals of clinical microbiology and antimicrobials, 2012, 11:32.
- David et al, Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. Diagn Microbial Infect Dis, 2013 february: 75(2) 115-120.
- Mathew E Falagas et al, Antibiotic treatment of Infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Systematic evaluation of available evidence. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014 february, volume 58, número 2 p. 654-663.
- Michael J Satlin et al, Comparative Effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and Tigecycline for clearance of carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia from urine. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2011 december, volume 35 número 12 p. 5893-5899.
- Haley J Morrill et al. Treatment options for carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. Oxford University Press, 2014 april,
- J Alexander Viehman et al. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infections. Division of Infectious Diseases, 2014, august, 74(12) 1315-1333.

8 TERAPIA ANTIMICROBIANA SEQUENCIAL

8.1 INTRODUÇÃO



Os processos infecciosos estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade hospitalar e os antimicrobianos são medicamentos de grande utilidade clínica, mas são também responsáveis por eventos adversos nos pacientes e pelo desenvolvimento de resistência nos microorganismos. Assim, diferentemente de outros medicamentos, não afetam significativamente somente os pacientes que os utilizam, mas também a ecologia do ambiente hospitalar². Além disso, representam alto custo para os hospitais¹.

Tradicionalmente, as infecções bacterianas graves têm sido tratadas inicialmente por via endovenosa (EV) e, posteriormente, por via oral (VO). Já se tem claro, também, que a terapia antimicrobiana sequencial (TAS) é segura e melhora a qualidade e o custo-efetividade dos cuidados à saúde^{7,8}. A TAS, que se refere à mudança da via EV para a VO, é preconizada para pacientes estabilizados clinicamente⁵. Contrariando a tendência mundial¹¹, a TAS não tem sido uma prática do HCU, motivo pelo qual há interesse de implantá-la e incluí-la neste protocolo.

As formulações orais, comparadas às endovenosas, são de menor custo, mais confortáveis ao paciente e levam à redução do tempo de preparo pela equipe de enfermagem, do desperdício de medicamento e do tempo de internação, uma vez que o tratamento por via oral pode ter sua continuidade no domicílio^{6,9,10}. A alta mais precoce e a diminuição do uso de cateteres, resultantes da TAS, reduz o risco de infecção hospitalar (IH)³ e de tromboembolismo.

A estratégia da TAS vem sendo estimulada também pela crescente pressão econômica no sentido de se reduzir o aumento dos custos com os atendimentos hospitalares.

Atualmente já existem sugestões de critérios clínicos e laboratoriais para se identificar o momento em que os pacientes estão com estabilidade clínica suficiente para que se inicie o tratamento por VO.

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 16 de 17

Critérios objetivos básicos para a TAS

1- Estabilidade Clínica

O tempo gasto para se atingir a estabilidade clínica quando a terapia é adequada varia com inúmeros fatores. Assim, buscaram-se critérios concretos para serem levados em consideração durante a fase de recuperação de infecções, para se considerar que um paciente atingiu estabilidade clínica e possa ser candidato à TAS.

1a - Evidências subjetivas e objetivas de melhora de resposta inflamatória local

produzida pela infecção: os sinais e sintomas locais de infecção devem ter apresentado melhora, ou seja, ter diminuído, por exemplo, em um paciente com pneumonia, a tosse, a produção de escarro e a dispnéia e, em um paciente com celulite, a dor, o eritema e o edema.

1b - Os valores da temperatura devem estar retornando aos padrões normais e não deve ter ocorrido febre nas últimas oito horas.

1c - O número de leucócitos deve ter apresentado melhora. Não há, entretanto, necessidade de se esperar o retorno aos valores normais.

2 - Condições de ingerir o medicamento e de absorvê-lo pelo trato gastrointestinal

(TGI): a determinação da capacidade de absorção pelo TGI é baseada em evidências clínicas. Aquele paciente que recebe alimento por VO sem vomitar ou apresentar diarreia grave é considerado como tendo ingestão oral e absorção no TGI satisfatórias.



8.2 ESCOLHA DO ANTIMICROBIANO ORAL ADEQUADO PARA A TERAPIA SEQUENCIAL

O antimicrobiano a ser utilizado por via oral, na estratégia da TAS, deve:

- ser, preferencialmente, o mesmo usado inicialmente por via EV ou, pelo menos, apresentar o mesmo espectro de ação ou ter espectro suficiente para o tratamento do patógeno isolado, se este for o caso;
- ser adequado para o tratamento da síndrome infecciosa em questão quando administrado por VO.

REFERÊNCIAS:

- 1- JOHN JF Jr, FISHMAN NO. **Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital.** Clinical Infectious Diseases 1997; 24: 471-85
- 2- MANRIQUE, E. I.; MANGINI, C. **Melhorando o uso de antimicrobianos em hospitais..** 93 p. 2002 p.01-03
- 3- AMERICAN Thoracic Society Guidelines. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. **American Journal of the Respiratory and Critical Medicine**, v. 163, p.1730-54. 2001.
- 4- BENNETT, J.V.; BRACMAN, P.S. Preface. In: ____ . **Hospital Infection.** (4.ed.). Boston, Little Brown and Company, 1998.
- 5- RAMIREZ, J. A.; SRINATH, L.; AHKEE, S.; HUANG, A.; RAFF, M. J. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. **Archives of Internal Medicine**, v. 155, p. 1273-6, 1995.
- 6- LOPES, HV. **Terapia antimicrobiana seqüencial ou “switch” terapia.** Rev Panam Infectol 2004; 7(1);45-46
- 7- BARLOW, G.D.; NATHWANI, D. Sequential antibiotic therapy. **Curr Opin Infect Dis.** V.13, n.6, p.599-607. 2000.
- 8- TAN, J. S.; FILE JÚNIOR, T. M. Management of community-acquired pneumonia: a focus on conversion from hospital to the ambulatory setting. **Am J Respir Med.** v. 2, n. 5, p. 385-94. 2003.
- 9- QUINTILIANE, R.; GRANT, E.; QUINTILIANE, R Jr. Traditional (intravenous to oral) antibiotic therapy. **Le Journal Médical Libanais**, v. 48, n. 4, p. 233-40, Jul-Aug. 2000.
- 10- McLAUGHIN, C. M.; BODASING, N.; BOYTER, A. C.; FENELON, C.; FOX, J. G.; SEATON, R. A. Pharmacy –implemented guideline on switching from intravenous to oral antibiotic: an intervention study. **Quarterly Journal of Medicine**, v. 98, n. 10, p. 745-52, Oct. 2005.
- 11- RODRIGUES, RM; SANTOS, RA; FONTES, AMS; JORGE, MT. **Tempo de permanência da terapia antimicrobiana por via endovenosa no Hospital de Clínicas de Uberlândia (HCU).** In: Anais do VI




	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA			
	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA			
	PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES INFECCIOSAS			
Código: PRO-DIRGH-06		Data: 18/11/2015	Versão: 00	Página 17 de 17

Congresso Pan-Americano e X Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, Porto Alegre, 2005.

Colaboração:

Res. Fabiana Futiwaki
Farm^a Gislaine Ferraresi Bonella

Equipe SCIH /2015

HISTÓRICO DAS VERSÕES				
Nº versão	Data	Natureza das alterações		
00	18/11/2015	Publicação Inicial		
APROVAÇÕES	Nome	Cargo	Assinatura	
Elaboração	Dra. Astrídia Marília de S, Fontes	Médica		
	Dr. Henrique de Villa Alves	Médico		
	Dr. Roger Cardoso Martins	Médico		
Consenso	Vitor Silva Rodrigues	Gerente de Processos		
Aprovação	Durval Veloso Silva	Diretor de Enfermagem		
	Dr. Luciano Martins da Silva	Diretor Técnico		
Homologação	Angélica Alves do Carmo	Administrador	