

**POLÍTICA DE ANTIMICROBIANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – 2010
COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR**

*ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, 2010
INFECTION CONTROL COMMITTEE*

Rodrigo Pires dos Santos¹, Fabiano Nagel¹, Sandra Ludwig Gastal¹, Guilherme Becker Sander¹,
Thalita Silva Jacobi¹, Loriane Rita Konkewicz¹, Nádia Moira Kuplich¹, Carem Gorniak Lovatto¹,
Márcia Rosane Pires¹, Maria Luisa Aronis², Sérgio Pinto Ribeiro³

RESUMO

Programas de controle de antimicrobianos (PCAs) têm o objetivo de promover o uso racional de antibióticos. O uso racional de antimicrobianos melhora a eficácia do tratamento, reduz os custos relacionados aos medicamentos, minimiza eventos adversos, e reduz o potencial surgimento de resistência bacteriana. A estrutura destes PCAs foi publicada pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas. Uma combinação de educação, formulários de restrição de prescrição, auditoria prospectiva em antimicrobianos, feedback ao corpo clínico, são formas de estabelecer um programa de sucesso. A adesão por parte dos médicos da instituição é fundamental para o bom andamento do programa. Os PCAs devem atingir a todos os médicos na instituição independentemente da função ou experiência do profissional. Para tanto, uma diretriz de uso de antimicrobianos deve ser criada para servir de embasamento para as condutas estabelecidas e os médicos devem ter acesso a estas diretrizes. Descreveremos, a seguir, a política de antimicrobianos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para o ano de 2010.

Palavras-chave: Política de antimicrobianos; antibióticos; controle de infecção

ABSTRACT

Antimicrobial stewardship programs (ASPs) promote the appropriate use of antimicrobials. The appropriate use of antimicrobials has the potential to improve efficacy, reduce treatment-related costs, minimize drug-related adverse events, and limit the potential for emergence of antimicrobial resistance. The structure for antimicrobial stewardship programs has been published by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. A combination of education, formulary restriction and pre-authorization, prospective audit with intervention and feedback are forms of establishing a successful program. Gaining physicians acceptance is crucial and ASPs must apply to all physicians irrespective of experience or function in the hospital. An evidence based antimicrobial guideline must be constructed with hospital leaders and accessed by all physicians to help to disseminated antimicrobial policies. We describe Hospital de Clínicas de Porto Alegre antibiotic policies for the year of 2010.

Keywords: Antimicrobial stewardship programs; antibiotic; infection control

Rev HCPA 2010;30(1):13-21

Programas de controle de antimicrobianos têm como objetivo primeiramente proporcionar os melhores desfechos para o paciente em termos de cura de infecções e redução de mortalidade. Secundariamente estes programas visam estabilizar a resistência bacteriana, prevenir eventos adversos e reduzir os custos com o tratamento. Em revisão sistemática, doze de dezesseis estudos incluídos sobre programas diversos de controle de antimicrobianos, tiveram resultados favoráveis com a intervenção implementada (1).

A prescrição de antimicrobianos nos hospitais se baseia primeiramente na efetividade do medicamento. Vários estudos demonstram que uma terapia empírica agressiva de amplo espectro e precoce, se correlaciona com melhores desfechos (2-4). Por outro lado, o uso desnecessário de antibióticos de amplo espectro aumenta a chance do surgimento de bactérias resistentes no ambiente hospitalar (5,6). O uso

racional de antimicrobianos propõe-se a oferecer um equilíbrio entre estas duas variáveis - terapia de amplo espectro e risco de resistência bacteriana.

A diretriz sobre o uso racional de medicamentos criado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1985, recomenda que os pacientes devem receber medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas, por período suficiente e ao menor custo para si e para a comunidade.

Várias estratégias têm sido implementadas para garantir o uso racional de antimicrobianos: estratégias educativas, restritivas, *feedback* aos prescritores, baseadas em programas de computadores, rodízio de antibióticos, etc (7,8). A melhor forma de se por em prática estas estratégias em uma política de controle de antimicrobianos não está definida, mas um programa multidisciplinar, baseado em diretrizes, com acompanhamento prospectivo de

1. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

2. Serviço de Infectologia, HCPA.

3. Vice-Presidência Médica, HCPA.

Contato: Rodrigo Pires dos Santos. E-mail: rpsantos@hcpa.ufrgs.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

prescrições e *feedback* aos médicos prescritores, parece ser uma opção efetiva. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, propôs as diretrizes que regem os programas de controle de antimicrobianos (9).

Conforme lei federal nº 9.431/97 e portaria GM/MS nº 2.616, anexo 1, artigo 3.1.4, os programas de controle de infecção se tornam obrigatórios em hospitais do Brasil. O controle de antimicrobianos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é realizado desde 1992. Da lista de medicamentos selecionados do HCPA, aproximadamente 70% dos antimicrobianos (a exceção de amoxicilina, ampicilina, benzilpenicilina, penicilina G cristalina, benzilpenicilina potássica, oxacilina, gentamicina, sulfadiazina, SMT+TMP, doxicilina, ácido nalidíxico, eritromicina, dapsona, nitrofurantoína e cetoconazol) necessitam justificativa preenchida no sistema informatizado do hospital (Aplicativo para Gestão Hospitalar - AGH) para que a prescrição seja finalizada.

Com o auxílio do AGH, todas as prescrições são avaliadas pelos profissionais da Comissão de Controle de Infecção (CCIH) em até 24 horas de sua realização (com exceção dos finais de semana). Atualmente, há uma média de 150 prescrições-dia avaliadas pela comissão. A comissão é composta por 4 profissionais médicos, 4 enfermeiras e uma farmacêutica.

Em 2006, levantamento realizado na instituição, com relação às prescrições de quinolonas e carbapenêmicos, evidenciou inadequações de prescrição em vários momentos da tomada de decisão quanto ao uso destes antimicrobianos (10). Neste estudo, de 10 de março até 9 de abril de 2003, através de uma auditoria prospectiva, avaliaram-se 202 novas prescrições de ciprofloxacina e 64 prescrições de carbapenêmicos no HCPA. Nove por cento dos pacientes que utilizaram ciprofloxacina não tinham uma indicação precisa de uso e em 21% outra opção poderia ter sido iniciada. Para os carbapenêmicos em 26% das prescrições outra opção poderia ter sido escolhida. Considerando todos os passos avaliados somente 34% das prescrições de ciprofloxacina e 63% das prescrições de carbapenêmicos foram consideradas totalmente adequadas. Outros estudos também demonstraram inadequações de prescrições em hospitais (11,12).

O HCPA utiliza-se de Protocolos Assistenciais para padronizar e divulgar condutas dentro da instituição. No que se refere ao tratamento de infecções bacterianas, 6 protocolos estão disponíveis: protocolo de neutropenia febril (2003), tuberculose em adultos (2003), pneumonias adquiridas na comunidade (2006), pneumonia associada à ventilação mecânica (2007), prevenção e

tratamento de infecção urinária associada à cateterização vesical em adultos (2008), sepse grave/choque séptico (2008). A seguir, revisaremos a política de antimicrobianos da instituição para o ano de 2010, baseada nos protocolos assistenciais já existentes e nas recomendações atuais da CCIH.

POLÍTICA DE ANTIMICROBIANOS DO HCPA – 2010

Os objetivos da política de antimicrobianos da instituição vêm ao encontro das diretrizes de uso racional de antimicrobianos: oferecer o melhor tratamento com o mínimo possível de pressão de seleção de resistência bacteriana e a custos reduzidos.

RECOMENDAÇÕES GERAIS

- Sempre que possível, obter culturas previamente ao início do tratamento.
- Revisar o esquema iniciado empiricamente, modificando o tratamento conforme os resultados dos testes de sensibilidade (13).
- A transição parenteral-oral precoce é estimulada por ser efetiva, evitar a necessidade de acesso venoso ou de manipulação destes acessos, facilitar a mobilização do paciente, reduzir custos e permitir alta mais rápida. Azitromicina, clindamicina, metronidazol, fluconazol, fluoroquinolonas, sulfa-trimetoprim apresentam boa biodisponibilidade por via oral (14).
- A duração do tratamento deve respeitar as diretrizes estabelecidas, por exemplo, para o tratamento de pneumonias hospitalares a recomendação é de uso por no máximo 7-8 dias de antibióticos (15).
- A microbiota endógena do paciente deve ser preservada. Antibióticos de espectro desnecessariamente amplo facilitam a colonização e posterior infecção por germes multirresistentes e fungos.
- A escolha dos antimicrobianos deve ser baseada no perfil de sensibilidade local (16). No HCPA é possível consultar o perfil de sensibilidade dos germes no AGH.

RECOMENDAÇÕES ESPECÍFICAS

CEFALOSPORINAS

O uso de sucessivas gerações de betalactâmicos tem ocasionado um aumento na resistência bacteriana especialmente em *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e o surgimento de novas betalactamases (17). A produção de betalactamases é a principal defesa de microrganismos Gram-negativos contra os antibióticos betalactâmicos. Caracteristicamente, os germes produtores de betalactamases de espectro ampliado, são

resistentes às cefalosporinas de terceira geração, aos monobactâmicos (aztreonam) e possivelmente às cefalosporinas de quarta geração. As cefalosporinas, mas principalmente as cefalosporinas de terceira geração, são indutoras de betalactamases de espectro ampliado (6-8).

Recomendação: No HCPA, as cefalosporinas de primeira geração (cefazolina) são reservadas para a profilaxia cirúrgica. As cefalosporinas de segunda geração (cefuroxima), estão indicadas no tratamento de pneumonias comunitárias e infecções urinárias comunitárias e hospitalares. Cefoxitina (cefalosporina de segunda geração) também é preservada para profilaxia cirúrgica (cirurgias de cólon e reto), devido ao risco elevado de indução de resistência bacteriana. Preservamos as cefalosporinas de terceira geração, em favor de um maior uso das cefalosporinas de quarta geração (cefepime). Cefepime tem melhor espectro de ação e penetração nos tecidos semelhante às cefalosporinas de terceira geração, sendo o medicamento de escolha para tratamento empírico de pacientes com neutropenia febril e tratamento empírico de infecções hospitalares.

QUINOLONAS

As quinolonas se associam com o desenvolvimento de bactérias resistentes. Em revisão sistemática as quinolonas se associaram com maior risco de desenvolvimento de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (RR 3,0; IC 95%, 2,5-3,5) (18). Estudo de casos e controles identificou as quinolonas como fator de risco para indução de germes produtores de betalactamases de espectro ampliado – ESBL (OR 1,85; IC 95%, 1,07-3,19) (19).

As quinolonas vêm sendo utilizadas em larga escala para o tratamento de infecções urinárias. Com isso, resistência a esta classe vem aumentando, podendo chegar até a 25% em alguns centros (20). No HCPA, a resistência de *E. coli* em uroculturas de pacientes internados fora dos Centros de Terapia Intensiva (CTI) foi de 20% para cefuroxima e 42% para norfloxacin/ciprofloxacina em 2007.

Recomendação: O uso de quinolonas no ambiente hospitalar é desestimulado. Para tratamento de infecções urinárias em pacientes que não estejam nos CTIs, o medicamento de escolha para uso empírico é cefuroxima. Para os pacientes internados em CTI, pode ser utilizado ciprofloxacina ou amicacina, conforme o protocolo assistencial de prevenção e tratamento da infecção urinária associada à cateterização vesical em adultos, de julho de 2008 e perfil de sensibilidade da instituição.

VANCOMICINA

A vancomicina é o antibiótico de escolha para o tratamento de estafilococo resistente à oxacilina ou MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Outras classes de antimicrobianos têm sido desenvolvidas para esta indicação, mas nenhuma até o momento supera a vancomicina em eficácia, segurança e experiência de uso (21,22). Quando identificados isolados de *Staphylococcus aureus* sensíveis à penicilina, embora incomum em nosso meio, penicilina deve ser utilizada. Quando há resistência à penicilina, mas sensibilidade à oxacilina, a oxacilina mostra-se mais eficaz que vancomicina, tendo melhor atividade bactericida contra o estafilococo quando comparada à vancomicina (23).

O uso desnecessário de vancomicina está associado ao desenvolvimento de cepas de enterococo resistentes à vancomicina.

Recomendação: O uso criterioso de vancomicina é fundamental para o adequado controle do desenvolvimento de resistência das bactérias hospitalares. A sensibilidade à vancomicina no HCPA é avaliada pelo método de microdiluição, que permite a estimativa da concentração inibitória mínima, mas é mais demorado, motivo pelo qual seu resultado é liberado alguns dias após a liberação da identificação da bactéria. Nenhum isolado de estafilococo no HCPA, até o momento, foi resistente à vancomicina, definida por uma concentração inibitória mínima maior ou igual a 4 µg/ml. Concentrações inibitórias mínimas próximas a 2,0 µg/ml podem estar associadas à menor eficácia do tratamento.

CARBAPENÊMICOS

Os carbapenêmicos são antimicrobianos da classe dos betalactâmicos, com uma ampla cobertura para germes Gram-positivos, Gram-negativos e anaeróbios. Têm boa ação contra os Gram-positivos, inclusive *Staphylococcus* spp. sensíveis à oxacilina. *Enterococcus faecalis* sensíveis à penicilina também são sensíveis à imipenem, embora esse tenha atividade bacteriostática contra enterococo. Os carbapenêmicos em geral, têm excelente ação contra a maioria das enterobactérias, bacilos Gram-negativos não-fermentadores e são altamente efetivos contra os anaeróbios. Ertapenem não tem ação contra *Pseudomonas* spp.. Embora não haja ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia dos carbapenêmicos no tratamento de infecções por germes produtores de ESBL, essa classe é considerada de escolha para o tratamento de infecções por estas bactérias (estudos observacionais) (24). Outras opções ainda

poderiam ser utilizadas dependendo do sítio de infecção e do inóculo bacteriano, tais como ciprofloxacina e piperacilina+tazobactam, se sensíveis pelo teste de sensibilidade (24-26).

Recomendação: Os carbapenêmicos padronizados no HCPA são o meropenem e o imipenem. Recentemente, ertapenem foi retirado da lista de medicamentos selecionados, devido ao custo elevado e ausência de evidências de um benefício superior às opções padronizadas. A recomendação é de uso de imipenem, exceto em pacientes em diálise venovenosa contínua devido ao acúmulo do componente cilastatina do imipenem e em suspeitas de meningites devido à melhor penetração de meropenem no SNC (27), quando a escolha for por um medicamento desta classe.

ANTIMICROBIANOS BETA-LACTÂMICOS EM INFUSÃO PROLONGADA

A atividade bactericida dos beta-lactâmicos é dependente de tempo de exposição à droga e de um efeito pós-antibiótico variável. O tempo ao qual a droga excede a concentração inibitória mínima para qualquer bactéria se correlaciona com a erradicação da mesma.

Em estudo retrospectivo em pacientes com pneumonia relacionada à ventilação mecânica, o uso de meropenem em infusão contínua teve taxas de cura maiores (90,5% versus 59,6%; $P < 0,001$) quando comparado com infusão intermitente (28). Os carbapenêmicos podem ser infundidos em até 2-3 horas, devido à instabilidade do medicamento.

Estudos com piperacilina+tazobactam (29,30), também demonstraram efeitos benéficos da infusão estendida dos beta-lactâmicos. Estudo de corte comparou o uso em infusão estendida de piperacilina + tazobactam (3,375 g EV infundidos por 4 horas a cada 8 horas) com infusão intermitente (3,375 g EV por 30 min a cada 4 ou 6 horas) para tratamento de infecções por *Pseudomonas* spp. (30). Para os pacientes mais graves houve diferença de mortalidade em favor da terapia estendida (12% vs 32%; $P = 0,04$), além de uma redução nos custos do tratamento com a terapia em infusão estendida.

Recomendação: Apesar da ausência de ensaios clínicos mais definitivos, há um número de evidências favoráveis ao uso de antimicrobianos beta-lactâmicos em infusão estendida. Temos recomendado o uso de piperacilina+tazobactam 4,5 g de 8/8h endovenoso em infusão de 4 horas. Para os carbapenêmicos e demais beta-lactâmicos o uso em infusão prolongado fica a critério da equipe assistente.

PROFILAXIA CIRÚRGICA

Para profilaxia cirúrgica as cefalosporinas são os medicamentos mais utilizados. Preferencialmente, a primeira dose do medicamento deve ser infundida na indução anestésica (em até 1h antes da incisão). Menores índices de infecção são encontrados em pacientes que recebem a profilaxia com menos de 2 horas antes do início da cirurgia. Estes índices aumentam quando a infusão é utilizada 2 a 24 horas antes ou quando feita após a incisão (3 ou mais horas). A dose inicial deve ser alta. No caso da cefazolina, 1 a 2 g de acordo com o peso, sendo indicado 2 g para pacientes com mais de 80 kg e 20 a 30 mg/kg para crianças. Para procedimentos que durem menos de 2-3 horas, doses adicionais do medicamento não são necessárias. Para aqueles que tenham duração maior, deve ser feito uma nova dose da medicação a cada 1 ou 2 meias-vida da droga, no caso da cefazolina a cada 2 ou 3 horas (31-33).

A profilaxia cirúrgica não deve ultrapassar 24 horas. Vários estudos compararam o uso de dose única com múltiplas doses e não houve benefício adicional quando do uso de múltiplas doses (33). A presença de drenos, próteses, cateteres e sondas não alteram a duração da profilaxia. Para cirurgias cardíacas recomenda-se o uso por 24 horas independentemente do tempo cirúrgico.

Recomendação: Cefazolina é o medicamento de escolha para uso no HCPA. Deve ser administrada em até 1 hora da incisão, não devendo permanecer por mais de 24 horas em uso. Cefoxitina fica reservada para cirurgias de cólon e reto. Clindamicina é a opção para os pacientes alérgicos a cefalosporinas (600- 900 mg endovenoso).

TRATAMENTO EMPÍRICO DE INFECÇÕES HOSPITALARES

Para definição do melhor esquema de antibióticos para tratamento empírico de infecções hospitalares é necessário que se tenha a identificação do germe ou uma suposição de quais os germes mais prevalentes para determinada condição clínica do paciente. Para isso a informação sobre fatores de risco de multirresistência (uso prévio de antibióticos, internação em unidade de terapia intensiva, internação prévia em outro hospital, tempo de internação), epidemiologia local das infecções, imunizações, perfil de sensibilidade dos organismos mais prevalentes, devem ser bem conhecidas. Pacientes com internação de menos de 72-96 horas, provavelmente ainda estejam colonizados com bactérias comunitárias, portanto, podem ser tratados com antibióticos de menor espectro. Ainda, devemos

avaliar a gravidade do paciente. Pacientes graves devem receber terapia de maior espectro. Não se recomenda o uso de aminoglicosídeos como medicamento sinérgico, com exceção se a suspeita for de infecção por *Pseudomonas* spp., em que esta classe pode ser utilizada em terapia, embora não haja definição na literatura sobre este tópico (34,35). O uso de aminoglicosídeos pode ter o objetivo de ampliação de espectro e neste caso deve ser utilizado.

Recomendação: De uma forma geral, para tratamento de infecções hospitalares no HCPA, recomenda-mos o uso de terapia antipseudomonas (cefepime, piperacilina+tazobactam, imipenem), associado ou não à vancomicina para coberturas de *S. aureus* ou *S. coagulase* negativa resistentes à oxacilina. O uso de polimixina B fica reservado para pacientes com identificação de *Acinetobacter* spp. pan-resistentes, ou forte suspeita de infecção por este microrganismo. Após a identificação do germe em cultura, a terapia obrigatoriamente deve ser ajustada conforme o resultado do teste. Consulte o perfil de sensibilidade dos germes do HCPA na página inicial do HCPA - intranet (Institucional – Comissões – Comissões Permanentes – Comissão de Controle de Infecção – Perfil de Sensibilidade).

PNEUMONIAS ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE

O tratamento antibiótico deve ser administrado o mais rápido possível. A troca da via de administração de endovenosa para via oral, deve ser realizada assim que o paciente tiver condições de ingerir o medicamento, estiver hemodinamicamente estável, apresentar melhora clínica (estabilidade dos sinais vitais).

A recomendação da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (36) é de uso de uma quinolona “respiratória” (moxifloxacina, gemifloxacina ou levofloxacina na dose de 750 mg/dia) como primeira escolha no tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade em pacientes portadores de comorbidades. Outra opção de tratamento seria o uso de um betalactâmico associado a um macrolídeo para cobertura de germes atípicos (amoxicilina em altas doses mais um macrolídeo). Na diretriz britânica, a recomendação é de uso de amoxicilina ou outro betalactâmico endovenoso em doses altas associado a um macrolídeo. As quinolonas são consideradas alternativas para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, nesta diretriz (37). Recomendação brasileira coloca as quinolonas ou um betalactâmico mais um macrolídeo como escolha no tratamento de pacientes internados com pneumonia comunitária (38).

Recomendação: A fim de preservar o uso de quinolonas, no HCPA recomendamos o uso de betalactâmicos e macrolídeos no tratamento de pneumonias da comunidade que necessitem internação. Dá-se preferência para o uso de ampicilina+sulbactam associado à azitromicina por no máximo 5-7 dias. Outra opção pode ser o uso de cefuroxima associado à azitromicina. Em caso de suspeita de infecção por *Pseudomonas* spp., recomenda-se o uso de cefepime associado ou não à aminoglicosídeo. Para infecções leves pode ser utilizado penicilina ou amoxicilina em doses elevadas, ou doxiciclina.

PNEUMONIAS HOSPITALARES

Conceitualmente, a pneumonia hospitalar é aquela que se desenvolve em pacientes admitidos há mais de 72-96 horas. Este prazo é arbitrário, e tem o objetivo de auxiliar na categorização dos germes causativos. Contudo, parece haver evidência de que tal dicotomização (antes ou depois de 96 horas de internação) não se reflete em perfis microbiológicos distintos (39). Alguns fatores estão associados com o desenvolvimento de pneumonia hospitalar, como a realização de cirurgias eletivas e emergenciais, presença de tubo nasogástrico e uso de inibidores da bomba de prótons e bloqueadores H2 (40).

Recomendação: Recomenda-se uso de cefepime e vancomicina para cobertura de germes hospitalares, até disponibilidade da cultura de escarro, quando viável. Em pacientes com uso prévio de antimicrobianos, a piperacilina-tazobactam é uma alternativa, reservando-se os carba-penêmicos para pacientes com má evolução ou colonização conhecida por germe multirresistente. O tempo de tratamento recomendado é de 7-8 dias de uso. Para infecções por *Pseudomonas* spp. a terapia pode ser estendida para 14 dias.

PNEUMONIAS ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) ocorre em 8 a 28% dos pacientes sob suporte ventilatório invasivo, como uma mortalidade associada que pode ultrapassar 50% (41). Classicamente, dividem-se a PAV em duas categorias: de início precoce e de início tardio. As pneumonias de início tardio, geralmente, contemplam o paciente já colonizado por germes hospitalares. É importante destacar que a ocorrência de germes multirresistentes está fortemente associada ao uso prévio de antimicrobianos, entre outros fatores (42).

Não parece haver diferença quanto ao uso de monoterapia versus combinação de antimicrobianos no tratamento de PAV. Ensaio clínico envolvendo 740 pacientes com PAV não demonstrou diferenças na mortalidade em 28 dias

entre as duas abordagens (meropenem + ciprofloxacina versus meropenem isolado) (43). No subgrupo de pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e bacilos Gram-negativos multirresistentes, evidenciou-se uma maior erradicação microbiológica com a associação de antimicrobianos, mas sem repercussão favorável na mortalidade.

Recomendação: O HCPA dispõe de um protocolo para tratamento de PAV. Em termos gerais, os pacientes com mais de 96 horas de internação devem ser tratados com piperacilina-tazobactam ou carbapenêmico, associado à vancomicina caso a probabilidade de infecção por MRSA seja elevada. O tempo de duração preconizado da terapia é de 7-8 dias, com exceção dos casos nos quais são identificados bacilos Gram-negativos não fermentadores (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, entre outros), situação na qual o tratamento pode ser prolongado por até 14 dias. No caso de PAV causada por MRSA, o tempo de tratamento dependerá da resposta clínica, preconizando-se uma terapia entre 7 e 14 dias.

NEUTROPENIA FEBRIL

Uso de aciclovir profilático em pacientes neutropênico febril.

Recomendação: Aciclovir na dose de 200-400 mg duas vezes ao dia é o medicamento de escolha, no pós-transplante imediato, para profilaxia de infecções virais em pacientes pós-transplantes de medula óssea, fígado e pulmão com sorologia positiva herpes vírus. Na leucemia mielóide aguda e outros tipos de imunossupressões severas, aciclovir também pode ser utilizado, desde que o paciente tenha sorologia positiva ou história de infecção prévia por herpes. Este fármaco apresenta uma atividade marginal contra o citomegalovírus (CMV), sendo utilizado muitas vezes como profilaxia de infecções por CMV (44).

Uso de fluconazol profilático em pacientes neutropênico febril.

Metanálise demonstrou redução de mortalidade comparada com placebo (NNT 43), com o uso de terapia antifúngica profilática, para pacientes com transplante de medula óssea autólogo e alogênico. Nos pacientes com leucemia aguda (principalmente nos pacientes em quimioterapia) este benefício foi limítrofe em termos de significância (45). A epidemiologia local das infecções fúngicas mais prevalentes é de suma importância na definição da profilaxia adequada.

Recomendação: Fluconazol é o medicamento recomendado no HCPA, nas doses de 200-400 mg ao dia, para pacientes pós-transplantes de medula óssea e pacientes com leucemia mielocítica aguda, ou para aqueles em imunossupressão severa.

Uso empírico de monoterapia com antibióticos de amplo espectro para o tratamento de pacientes neutropênico com febre.

Metanálise envolvendo 7642 pacientes, demonstrou que na comparação de betalactâmico e aminoglicosídeo e betalactâmico somente, não houve diferença de mortalidade (RR 0,85; IC 95% 0,72-1,02). Falência terapêutica também foi igual nos dois grupos (RR 1,12; IC 95% 0,96-1,29). Eventos adversos foram significativamente menores no grupo que recebeu monoterapia (RR 0,83; IC 95% 0,72-0,97), principalmente menos nefrotoxicidade (46). Portanto o uso de antibióticos em monoterapia deve ser o tratamento padrão da neutropenia febril sem foco.

Recomendação: Recomendamos tratamento com anti-bióticos de amplo espectro com atividade antipseudomonas em monoterapia para o tratamento empírico inicial de pacientes com neutropenia febril.

Uso empírico de cefepime como primeira escolha no tratamento de neutropenia febril.

Recente metanálise publicada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (47), contrapôs metanálise publicada anteriormente que associava o uso de cefepime com maior mortalidade em pacientes neutropênico (48). Na análise do FDA, em que 24 estudos em pacientes neutropênico foram incluídos, o desfecho com cefepime foi semelhante ao grupo comparador. A mortalidade em 30 dias foi de 7,86% para o grupo que recebeu cefepime contra 6,85% para o grupo comparador.

Recomendação: Conforme o protocolo do HCPA, datado de agosto de 2003, cefepime, ainda é a primeira escolha para tratamento de neutropênico febril (contagem de neutrófilos < 500 células/mm³) sem foco. A dose recomendada é de 4-6 g ao dia. Para ampliar o espectro para os Gram-negativos, na ausência de resposta ao cefepime, recomendamos uso de piperacilina+tazobactam ou imipenem, conforme lista de medicamentos padronizados no HCPA.

Uso empírico de vancomicina em pacientes com neutropenia febril que não respondem ao primeiro esquema instituído.

Não há demonstração do benefício de uso de vancomicina em pacientes com câncer e febre (49). Em ensaio clínico duplo-cego, 165 pacientes que tiveram persistência de febre com uso de piperacilina+tazobactam, foram randomizados para receberem vancomicina ou placebo. A defervescência e o período para defervescência foi semelhante nos dois grupos.

Recomendação: Vancomicina é uma das opções terapêuticas no protocolo de neutropenia febril do HCPA, para aqueles pacientes que não respondem ao esquema inicial instituído. É importante avaliar fatores de risco para infecções por MRSA e infecções por *S. coagulase negativa* resistentes à oxacilina, como lesões cutâneas e presença de cateteres venosos centrais. Na ausência de resposta à instituição de vancomicina e culturas negativas, recomenda-se suspensão de vancomicina.

Uso de empírico antifúngicos em pacientes neutropênicos febris.

O uso empírico de antifúngicos em pacientes neutropênicos febris deve ser realizado naqueles pacientes em que não haja melhora da febre após o uso de antibióticos de amplo espectro de cobertura.

Recomendação: O medicamento de escolha, no HCPA, é a anfotericina B deoxicolato, na dose de 0,7-1,0 mg/kg/dia. Devido aos efeitos nefrotóxicos, em pacientes de maior risco para nefrotoxicidade, recomenda-se uso em infusão em 24 horas da dose usual (50).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para implementação de uma política de antimicrobianos os atores deste processo devem trabalhar em consonância. As diretrizes de prescrição de antimicrobianos devem estar claras em protocolos assistenciais, devem se basear no melhor nível de evidências possível, e esses devem ser revisadas periodicamente. A compreensão da importância da adesão ao programa por parte do corpo clínico da instituição é fundamental para a efetividade do mesmo. Preferencialmente esta adesão deve ser mensurada para que se possa modificar as estratégias de trabalho para se atingir taxas de adesão ainda mais elevadas. A política de antimicrobianos deve abranger todos os profissionais do hospital sem restrição quanto ao tipo de profissional, tempo de serviço, função ou equipe assistencial específica.

A atuação da Comissão de Controle de Infecção na redução da resistência bacteriana vai além do controle de antimicrobianos. A vigilância epidemiológica das infecções, as políticas de manejo dos pacientes portadores de germes multirresistentes também devem estar

bem estabelecidas para que se somem à política de antimicrobianos, a fim de se obter um resultado sinérgico em termos de redução da resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

1. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12:211-6.
2. Kollef MH. Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front. *Clin Infect Dis.* 2008; 47 Suppl 1:S3-13.
3. Fraser A, Paul M, Almanasreh N, et al. Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay. *Am J Med.* 2006; 119:970-6.
4. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003; 115:529-35.
5. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61:26-38.
6. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or fluoroquinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis.* 2004; 38 Suppl 4:S341-5.
7. Kim JY, Sohn JW, Park DW et al. Control of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62:416-21.
8. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA et al. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21:455-8.
9. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:159-77.
10. Seligman B, Ribeiro R, Kuchembecker RS, et al. Critical steps in fluoroquinolones and carbapenems prescriptions: results from a prospective clinical audit. *Int J Clin Pract.* 2007; 61:147-52.
11. Heineck I, Ferreira MB, Schenkel EP. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for 3 commonly performed surgeries in a teaching hospital in Brazil. *Am J Infect Control.* 1999; 27:296-300.
12. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 19:CD003543.

13. De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, Blot SI, Decruyenaere J, Vogelaers D. De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: Fiction or reality? *J Crit Care*. 2010. [Epub ahead of print].
14. Cunha BA. Oral antibiotic therapy of serious systemic infections. *Med Clin North Am*. 2006; 90:1197-222.
15. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 290:2588-98.
16. Paterson DL. Impact of antibiotic resistance in Gram-negative bacilli on empirical and definitive antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 Suppl 1:S14-20.
17. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med*. 2005; 352:380-91.
18. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61:26-38.
19. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE et al. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 1317-24.
20. Viray, M., D. Linkin, J. N. Maslow, D. D. Stieritz, L. S. Carson, W. B. Bilker, and E. Lautenbach. Longitudinal trends in antimicrobial susceptibilities across long-term-care facilities: emergence of fluoroquinolone resistance. *Infect Cont Hosp Epidemiol*. 2005; 26:56-62.
21. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, and Kollef MH. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther*. 2003; 25: 980-92.
22. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR and Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006; 355:653-65.
23. Fortun J, Navas E, Martinez-Beltran J, Perez-Molina J, Martin-Davila P, Guerrero A, and Moreno S. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:120-5.
24. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8:159-66.
25. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45:3548-54.
26. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr, et al. Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:2244-7.
27. Mohr 3rd JF. Update on the efficacy and tolerability of meropenem in the treatment of serious bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:S41-S51.
28. Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, Jimenez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother*. 2006; 40:219-223.
29. Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Tavakoli H, Gholami K, et al. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28:122-7.
30. Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 357-63.
31. Blatzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1706.
32. Patchen Dellinger, E. Prophylactic antibiotics: Administration and timing before operation are more important than administration after operation. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:928.
33. The Medical Letter. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Treat Guidel Med Lett*. 2009; 7: 1-6.
34. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004; 328:668.
35. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteremia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4:519-27.
36. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 (Suppl 2):S27-72.
37. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax*. 2001; 56 Suppl 4:1-64.
38. da Cunha CA, Sader HS, Nicodemo AC; Brazilian Society for Infectious Diseases Practice Guidelines Committee. Antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia in adults. *Braz J Infect Dis*. 2002; 6:82-7.
39. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C. Early- and Late-Onset Pneumonia: Is This Still a Useful Classification? *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 2714-18.
40. Wolkewitz M, Vonberg RP, Grundmann H et al. Risk factors for the development of nosocomial

- pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. *Critical Care*. 2008, 12: R44.
41. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165: 867–903.
 42. Nouér SA, Nucci M, Oliveira M et al. Risk Factors for Acquisition of Multidrug- Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Producing SPM Metallo-Beta- Lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49: 3663-7.
 43. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J et al. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008; 36:737–44.
 44. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, et al. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med*. 2005;143:870-80.
 45. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg A, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2007;34:5471-89.
 46. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 3:CD003038.
 47. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm167254.htm>.
 48. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7:338-48.
 49. Cometta A, Kern WV, De Bock R, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:382-9.
 50. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ*. 2001; 322:579–82.

Recebido: 25/02/10

Aceito: 28/03/10