

# Programa de Gerenciamento de Terapia com Antimicrobianos

A experiência do *New York Methodist Hospital* para assegurar menos infecções e mais segurança para pacientes

Entrevista

Marcos Chu - Graduado em Farmácia pela Universidade de São Paulo com atualização pelo *St Johns University* (EUA). Farmacêutico clínico do *New York Methodist Hospital*. Membro do *American College of Clinical Pharmacy* e *Society of Critical Care Medicine*.

Marcus Luiz - Farmacêutico-Bioquímico pela Universidade Estadual Paulista (Unesp). Mestre em Farmacologia pelo Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Aperfeiçoamento técnico no *New York Methodist Hospital*. Doutorando em Farmacologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Membro do *American College of Clinical Pharmacy* e da *American Society of Nephrology*.

Infecções estão entre as principais causas de internação hospitalar ao redor do mundo, conduzindo a um elevado consumo de antimicrobianos (ATMs). Com isso, torna-se comum o surgimento de problemas relacionados a ATMs, incluindo resistência e eventos adversos.

Muitas cepas de bactérias resistentes a ATMs já foram identificadas. *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp* e *Escherichia coli*), definidas pela sigla *escape*, *candida sp* e *Stenotrophomonas maltophilia* têm causado grande preocupação nos hospitais e, conseqüentemente, investimentos anuais de milhares de dólares são realizados para enfrentar esses microrganismos.

Não somente mecanismos bioquímicos de microrganismos explicam a resistência às ATMs, mas também práticas equivocadas de profissionais de saúde, como a prescrição de doses subterapêuticas de ATMs. Diante do fenômeno da resistência, cresceu a necessidade de maior controle sobre o uso de antimicrobianos.

Nesse contexto, surgiu o Programa de Gerenciamento da Terapia com Antimicrobianos (PGTA), termo adotado pelos autores deste artigo dentre vários na literatura. Em inglês, esse programa é chamado *Antimicrobial Stewardship Program* e está amplamente distribuído pelos Estados Unidos da América (EUA), sendo inclusive Lei Estadual no Estado da Califórnia (EUA). Reino Unido, Europa, Austrália e Japão igualmente possuem esse programa muito bem consolidado.

O PGTA é definido como um



conjunto de atividades integradas realizado por diversos profissionais de saúde com o objetivo de organizar e cuidar do uso de ATMs em um estabelecimento de saúde<sup>1</sup>. A fim de esclarecer o termo e facilitar o entendimento do artigo como um todo, definiremos *Stewardship*. De acordo com o *MacMillan English Dictionary Online*, *Stewardship* é o caminho pelo qual uma pessoa organiza e cuida de algo. *Steward* é a pessoa que realiza a atividade de cuidar e proteger algo.

Muitas atividades estão envolvidas na organização e controle (gerenciamento) do uso de ATMs em estabelecimentos de saúde. Essas não envolvem apenas a preocupação com resistência, mas também preocupações com desvios de qualidade em produtos e processos, inefetividade terapêutica, erros de medicação, reações adversas e outros eventos adversos a medicamentos.

O PGTA requer uma abordagem

multiprofissional. No *New York Methodist Hospital (NYM Hospital)*, é constituído por médicos, microbiologistas, enfermeiros, profissionais de informática e farmacêuticos. Neste artigo, abordamos a atuação do farmacêutico clínico norte-americano nesse programa.

#### **Entenda como funciona**

Nos EUA, o farmacêutico desempenha um papel-chave no PGTA, sendo, por isso, muito requisitado. Programas de certificação da *Making a Difference in Infectious Disease (MAD-ID)* e *The Society of Infectious Diseases Pharmacists* são os mais procurados para especialização do farmacêutico clínico na área. No *NYM Hospital*, o farmacêutico clínico da Infectologia é certificado em *Board Certified Pharmacotherapy Specialist (BCPS)*, *MAD-ID* e com residência de dois anos (*Postgraduate Year-2*) em Pacientes Críticos.

#### **O que é PGTA?**

Conjunto de atividades integradas com o objetivo de organizar e cuidar do uso de ATMs em um estabelecimento de saúde

## Processos do PGTA

Nesta seção, mencionamos processos relevantes adotados no *NYM Hospital*, permitindo a melhoria da qualidade da assistência à saúde e o aumento da segurança de pacientes.

### a. Seleção e aquisição de ATMs

A seleção e aquisição de ATMs no hospital dependem do perfil microbiológico encontrado na instituição. Nesse ambiente, cada microrganismo identificado é informado ao departamento de Intervenção Farmacêutica – IF e um perfil dos microrganismos é traçado com bases nas frequências de ocorrência e sensibilidade a ATMs. Esse perfil, denominado *Antibiogram* em inglês, é atualizado anualmente. A partir desse perfil, define-se a padronização de ATMs, extensivamente discutida entre os profissionais envolvidos no PGTA.

No *NYM Hospital*, identificam-se cepas de bactérias multirresistentes diariamente em um relatório impresso na farmácia através de uma interface com o laboratório de microbiologia. Para melhor uso de ATMs, o acesso à Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos microrganismos é restrito aos profissionais do PGTA. Consequentemente, a terapia com ATMs também é definida por profissionais do PGTA, com participação ativa do farmacêutico. A restrição dessa informação sobre o microrganismo tem sido fundamental no *NYM Hospital* para se evitar o uso irracional de ATMs.

### c. Prescrição de ATMs

A adoção de políticas e protocolos relacionados ao uso de medicamentos dentro de hospitais é amplamente difundida nos países desenvolvidos. Diversos hospitais norte-americanos os seguem rigorosamente, pois os benefícios a eles associados são claros.

O *NYM Hospital* utiliza três estratégias para prescrição racional de antimicrobianos: prescrição restrita de ATMs, *Pathways* e *Antibiotic Order Sets*.

Os ATMs padronizados são restritos e dependem da autorização dos médicos determinados pela PGTA para sua liberação ao paciente. Esses médicos são da divisão de IF ou são intensivistas das UTIs. Sem a autorização desses médicos, a Farmácia somente dispensa ATMs por 24 horas ao paciente.

*Pathways* e *Antibiotic Order Sets* são tratamentos de infecções pré-definidos pela PGTA e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica com ATMs adaptados das diretrizes norte-americanas, mas adequados à Instituição de acordo com os ATMs padronizados e o antibiograma. Qualquer médico ou residente de medicina pode utilizar os *Pathways* sem aprovação prévia da IF ou dos médicos intensivistas por um período de três dias. Para melhor entendimento, *Pathways* podem ser comparados a uma receita culinária, e o *Antibiotic Order Sets* equivale aos ingredientes.

No *NYM Hospital*, há lista de *Pathways* e *Antibiotic Order Sets* para tratamento das seguintes infecções: pneumonia comunitária e nosocomial, meningite bacteriana, sepse sem foco aparente, infecção urinária, infecção de cateter, infecção de pele e tecidos moles e infecção intra-abdominal. A Tabela 1 mostra um exemplo de *Pathway* e *Antibiotic Order Set*.

Outro aspecto relevante na terapia com antimicrobianos é o uso de *loading dose*. Em português, o termo foi traduzido como dose de ataque. *Loading dose* é uma dose considerada alta, se comparada com doses convencionais, utilizada no início do tratamento com alguns ATMs específicos a fim de atingir a Concentração Inibitória Mínima (CIM) mais rápido. Como pode ser observado no *Antibiotic Order Set* da Tabela 1.

Quanto à análise da prescrição, é imperativo mencionar que o farmacêutico pode vetar o uso de um medicamento quando considera que determinada situação pode prejudicar o paciente e tem, para isso, todo suporte legal de seu hospital. Esse poder, adquirido pelo farmacêutico nos EUA, aumenta muito a segurança nas terapias com ATMs.

### b. Diagnóstico de infecções e identificação de microrganismos

Nos EUA, o diagnóstico de infecções e a identificação de microrganismos a elas associados geralmente são rápidos por meio do uso de testes rápidos para identificação de bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus* e *Streptococci* (em 30 minutos), sendo comum no mercado americano, mas o *NYM Hospital* possui somente teste rápido para *Clostridium difficile*.

A grande desvantagem dos testes rápidos é o custo que, muitas vezes, inviabiliza sua utilização. Por outro lado, os exames de cultura e antibiograma são rapidamente realizados, com resultados sendo liberados em dois ou três dias para bactérias Gram-positivas. Outros microrganismos possuem crescimento mais lento, e sua identificação é mais demorada.

A utilização de testes rápidos tende a ganhar mais importância no futuro, em razão do impacto sobre a assistência à saúde. Diagnósticos mais rápidos significam economia de recursos, redução do tempo de internação e redução do consumo de ATMs.

| Infecção do Trato Urinário (ITU) com Sepse – Urosepse |  |         |
|---|--|---------|
|   | Sugestão de Tratamento   | Duração |
| Sugestão 1  | piperacilina/tazabactam 4,5 g IV 8/8 h +<br>gentamicina 15 mg/kg/dose IV 8/8 h | 3 dias  |
| Sugestão 2 <sup>a</sup>                               | meropeném 1 g IV 8/8 h<br>+ gentamicina 15 mg/kg/dose IV 8/8 h                 | 3 dias  |
| Sugestão 3 <sup>b</sup>                               | aztreonam 1 g IV 8/8 h<br>+ gentamicina 15 mg/kg/dose IV 8/8 h                 | 3 dias  |

Tabela 1 – *Pathway e Antibiotic Order Set* para tratamento de Infecção do Trato Urinário em Pacientes Não Grávidas. Legenda: g – grama; mg/kg/dose – dose do medicamento em miligramas (mg) por quilograma (kg); IV – por via endovenosa:

a) tratamento em caso de suspeita de microrganismo ESBL (*extended spectrum beta-lactamase*). b) Tratamento em caso de paciente alérgico à penicilina.

#### d. Preparo de ATMs

Na Central de Misturas Endovenosas, ou sala limpa, é preparada a maioria dos ATMs do hospital. Nesse ambiente, são preparadas as doses unitárias de medicamentos endovenosos com a adequada segurança microbiológica que não pode ser encontrada em outros ambientes dentro do hospital. Além disso, nesse ambiente alguns ATMs preparados são duplamente checados a fim de evitar danos à saúde dos pacientes. Alguns antivirais, como ganciclovir, são preparados e duplamente checados por farmacêuticos, reduzindo a ocorrência de eventos adversos.

#### e. Dispensação

Uma característica importante do processo de dispensação na maior parte dos hospitais americanos é o baixo índice de atraso (*delay*). Os ATMs são rapidamente destinados aos pacientes após receberem o aval do farmacêutico.

No *NYM Hospital*, há uma política que define o acesso ao tratamento com antimicrobianos 24 horas por dia. Essa política atende ao princípio de que Tempo é Vida (*Time is Life*). Quanto antes se inicia uma terapia com ATMs, o risco de morte dos pacientes é reduzido.

#### f. Administração de ATMs

O modo de administração de ATMs é essencial para o alcance dos objetivos terapêuticos, maximização dos benefícios da terapia e minimização dos riscos associados. Por esse motivo, em vários hospitais norte-americanos o tipo de administração de ATMs depende de suas características farmacocinéticas/farmacodinâmicas (PK/PD)<sup>2-3</sup>. No *NYM Hospital*, é utilizada a infusão contínua/estendida de ATMs **como cefepima, meropeném e piperacilina-tazobactam para população adulta do hospital**.

A adoção dessa prática se baseia no fato de que o tempo no qual a concentração livre de um antimicrobiano fica acima da CIM é o melhor preditor de morte bacteriana. Vários estudos clínicos farmacocinéticos e farmacodinâmicos têm demonstrado que infusões contínuas ou estendidas de algumas classes de ATMs aumentam a chance de as concentrações plasmáticas de ATMs ficarem acima da CIM, promovendo maiores taxas de cura clínica, redução do tempo de internação e da mortalidade associada a infecções.



**O farmacêutico clínico realiza o acompanhamento diário dos resultados dos exames de cultura e antibiograma dos pacientes a fim de realizar as intervenções necessárias**

#### Monitoramento de ATMs

O farmacêutico clínico realiza o acompanhamento diário dos resultados dos exames de cultura e antibiograma dos pacientes a fim de realizar as intervenções necessárias o mais rápido possível.

Os resultados são liberados pelo laboratório de análises clínicas diariamente. Diante da necessidade de alteração de prescrições, os médicos são contatados pessoalmente, por telefone ou via mensagem de texto, dependendo da gravidade de cada caso.

ATMs são escalonados ou descalonados de acordo com a necessidade do paciente. Outros relatórios são gerados diariamente como o auxílio do time de Computação e Laboratório de Microbiologia: ATMs para ajuste de dosagem renal, ATMs de amplo espectro determinado pelo PGTA, todas as culturas positivas de sangue, todas as culturas de microrganismos multirresistentes.

Além disso, o farmacêutico realiza o monitoramento de concentrações plasmáticas de antimicrobianos ( $CP_m$ ).

Caso a  $CP_m$  seja subterapêutica, a intervenção farmacêutica é prontamente registrada no sistema de prescrição eletrônica. Por esse sistema, o prescritor é avisado, e a dose necessária de antimicrobiano é prescrita, reavaliada pelo farmacêutico e rapidamente dispensada ao paciente. "Fiquei impressionado com a rapidez na resolução de problemas. Não se espera uma próxima visita (*round*) para resolver o problema, e o prescritor, informado eletronicamente ou por *beeper*, rapidamente resolve a questão da dose subterapêutica", menciona Dr. Marcus Luiz.

Ainda no monitoramento da terapia com ATMs, o farmacêutico clínico avalia o melhor momento para a conversão de ATMs da via endovenosa para via oral (*IV to PO Route Conversion*). Essa conversão aumenta a segurança do tratamento com ATMs, visto que reduz os eventos adversos relacionados.

No *NYM Hospital*, a conversão *IV to PO* é destinada a todos os pacientes fora da Unidade de Terapia Intensiva. Uma lista de ATMs determinada pelos membros da PGTA é inserida no sistema, e um relatório é impresso diariamente para análise da conversão *IV* para via oral.

Outro aspecto que merece ser mencionado neste artigo é o monitoramento de pacientes alérgicos a ATMs. Os sistemas de prescrição eletrônica norte-americanos comumente mostram os pacientes que são alérgicos a fármacos ou alguma substância que compõe algum medicamento. Por essa razão, o médico e o farmacêutico são informados pelo sistema e, por segurança, o sistema impede a prescrição de tais medicamentos.

Entretanto, na era da resistência a ATMs, em que as alternativas terapêuticas estão cada vez mais

escassas, os farmacêuticos norte-americanos também auxiliam a equipe médica no processo de dessensibilização a ATMs. No *NYM Hospital*, esse processo geralmente leva um dia e é realizado na unidade de terapia intensiva.

O PGTA do *NYM Hospital* possui três protocolos de dessensibilização a ATMs (para penicilina, para carbapenem e para sulfas). O princípio se baseia na administração de doses muito pequenas de ATMs para induzir tolerância a uma substância.

### Educação continuada a profissionais de saúde

Constantemente, os profissionais de saúde são educados em novos protocolos a fim de se garantir que os procedimentos hospitalares sejam desenvolvidos com maior qualidade e segurança.

“Quando estive no *NYM Hospital*, a AIDS Info havia recentemente publicado as novas diretrizes para tratamento do vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV) em mulheres grávidas. Logo após a publicação das diretrizes, o *NYM Hospital* iniciou discussão para implantação de protocolo de tratamento desses pacientes”, informa dr. Marcus Luiz.

Outro aspecto relacionado à extensiva educação continuada e que hoje é parte integrante da cultura hospitalar é a higienização das mãos. O procedimento de lavagem simples das mãos é amplamente difundido e executado pelos profissionais de saúde que trabalham no *NYM Hospital*. Adicionalmente, nas portas de acesso

às unidades de internação, existem recipientes contendo álcool em gel ou em espuma para que as pessoas que acessem estas dependências realizem o procedimento de higienização das mãos. Todos são lembrados de que, em casos de pacientes com *Clostridium difficile*, o uso de água e sabão é o meio a ser utilizado, pois o álcool não atua nos esporos deste microrganismo.

### Registro das intervenções realizadas no PGTA

O ideal seria que todas as intervenções feitas pelo PGTA fossem catalogadas, descritas detalhadamente, analisadas estatisticamente, avaliadas, seus custos fossem mensurados, o impacto sobre a saúde do paciente fosse identificado e, finalmente, todas as intervenções fossem apresentadas em reuniões de controle de qualidade e aos respectivos comitês. Contudo, avaliações minuciosas requerem capital humano, e, conseqüentemente, muitos hospitais não conseguem realizar esse tipo de avaliação.

No momento, o PGTA do *NYM Hospital* utiliza um relatório de custo mensal dos ATMs como uma medida de controle do programa.

Hospitais em que o programa de gerenciamento de terapia com ATMs não está adequadamente implementado têm maior risco de desenvolverem bactérias multirresistentes em suas instalações, elevando a taxa de infecção hospitalar e podendo aumentar, consideravelmente, a possibilidade de causar dano aos pacientes internados ■

**Os profissionais de saúde são educados em novos protocolos a fim de se garantir que os procedimentos hospitalares sejam desenvolvidos com maior qualidade e segurança**

#### REFERÊNCIAS

1. MacDougall, C.; Polk, R.E. Antimicrobial Stewardship Program in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4) 638-656.
2. Lodise, T.P.; Lomaestro, B.M.; & Drusano, J.L. Application of Antimicrobial Pharmacodynamic Concepts into Clinical Practice: Focus on b-Lactam Antibiotics: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2006;26(9): 1320-1332.
3. Lodise Jr., T.P.; Lomaestro, B.; Drusano, G.L. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44:357-63.