

Impacto do antibiograma seletivo nas uroculturas em cuidados primários

Impact of urinary selective antibiogram in primary care

Margarida Pereira; Gabriela Poças; Valquíria Alves

Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Porto, Portugal.

RESUMO

Introdução: A notificação seletiva dos resultados do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos (antibiograma seletivo) é conhecida como uma das estratégias-chave dos programas de apoio à prescrição de antibióticos. O objetivo deste estudo foi determinar o impacto do antibiograma seletivo no consumo de ciprofloxacino e a suscetibilidade da bactéria *Escherichia coli* ao ciprofloxacino nos cuidados primários. **Material e métodos:** A política de notificação seletiva foi criada e implementada em 2011 e envolveu a não transmissão, no antibiograma, da suscetibilidade da família *Enterobacteriaceae* ao ciprofloxacino em amostras urinárias quando existia suscetibilidade a outros agentes com menor espectro. Os desfechos avaliados foram consumo de ciprofloxacino e evolução da suscetibilidade de *E. coli* ao ciprofloxacino entre janeiro de 2011 e dezembro de 2018. **Resultados:** Nesse período, um aumento foi detectado na taxa de suscetibilidade de *E. coli* ao ciprofloxacino, de 79% a 87% ($p < 0,001$). A taxa de incidência de *E. coli* resistente ao ciprofloxacino diminuiu de 2,52 para 0,87 ($p < 0,001$). O consumo de ciprofloxacino teve uma queda de 0,75 doses diárias definidas (DHD) para 0,36 DHD. Simultaneamente, um aumento compensatório foi observado no consumo de nitrofurantoína e fosfomicina. **Discussão:** Nosso estudo demonstrou que a utilização do antibiograma seletivo influenciou a prática de prescrição dos antimicrobianos e incentivou os clínicos gerais a selecionar antimicrobianos de espectro de ação mais reduzido e com melhor relação custo-benefício. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que a utilização de antibiogramas seletivos deve ser considerada uma estratégia eficaz na redução do consumo de determinados antimicrobianos.

Unitermos: programas de apoio à prescrição de antibióticos; *Escherichia coli*; ciprofloxacino.

ABSTRACT

Introduction: Selective reporting of antibiotic susceptibility test results (selective antibiogram), is increasingly recognized as one of the key strategies of antibiotic stewardship programs. The objective of this study is to determine the impact of selective susceptibility reporting on ciprofloxacin utilization and *Escherichia coli* susceptibility to ciprofloxacin in the outpatient setting. **Material and methods:** A selective reporting policy was created and implemented in 2011. The policy involves the non-reporting of ciprofloxacin susceptibility to *Enterobacteriaceae* isolated in a urine sample when there was susceptibility to other agents with narrow spectrum. The outcomes evaluated were outpatient ciprofloxacin utilization and *E. coli* susceptibility to ciprofloxacin between January 2011 and December 2018. **Results:** Between 2011 and 2018 we detected an increased susceptibility rate of *E. coli* to ciprofloxacin from 79% to 87% ($p < 0.001$) and a decreased incidence rate of *E. coli* resistant to ciprofloxacin from 2.52 to 0.87 ($p < 0.001$). The ciprofloxacin dropped from 0.75 defined daily doses (DHD) to 0.36 DHD and there was a compensatory increase in nitrofurantoin and fosfomicin utilization. **Discussion:** Our study showed that selective reporting can influence prescribing practice in a community level and encourages clinicians to select more narrow-spectrum and cost-effective antimicrobial agents in UTIs. **Conclusion:** Our results suggest that selective antibiogram should be considered an effective prevention strategy to reduce targeted antimicrobial utilization.

Key words: antimicrobial stewardship; *Escherichia coli*; ciprofloxacin.

RESUMEN

Introducción: La notificación selectiva de resultados de la prueba de susceptibilidad bacteriana (antibiograma selectivo) es conocida como una de las estrategias clave de los programas de optimización de antimicrobianos. El objetivo de este estudio fue determinar el impacto del antibiograma selectivo en el consumo de ciprofloxacino y la sensibilidad de la bacteria *Escherichia coli* al ciprofloxacino en la atención básica. **Material y métodos:** La política de informe selectivo fue creada e implementada en 2011 e incluyó la no transmisión, en el antibiograma, de sensibilidad de Enterobacteriaceae al ciprofloxacino en muestras urinarias cuando había sensibilidad a otros agentes de espectro reducido. Los desenlaces evaluados fueron el consumo de ciprofloxacino y la evolución de sensibilidad de *E. coli* al ciprofloxacino entre enero de 2011 y diciembre de 2018. **Resultados:** En ese período, se detectó un aumento en la tasa de sensibilidad de *E. coli* al ciprofloxacino, del 79% al 87% ($p < 0,001$). La tasa de incidencia de *E. coli* resistente al ciprofloxacino descendió de 2,52 a 0,87 ($p < 0,001$). El consumo de ciprofloxacino tuvo un descenso de 0,75 dosis por mil habitantes día (DHD) a 0,36 DHD. Al mismo tiempo, un aumento compensatorio se observó en el consumo de nitrofurantoína y fosfomicina. **Discusión:** Nuestro estudio demostró que el uso del antibiograma selectivo influyó en la práctica de prescripción de antimicrobianos y animó a los médicos generales a elegir antimicrobianos de espectro más reducido y con mejor relación de costo-beneficio. **Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que la utilización de antibiogramas selectivos debe ser considerada una estrategia efectiva en la reducción del consumo de determinados antimicrobianos.

Palabras clave: programas de optimización del uso de antimicrobianos; *Escherichia coli*; ciprofloxacino.

INTRODUÇÃO

A gestão de antimicrobianos consiste em um grupo de intervenções integradas que se empregam para otimizar o uso dessa classe de fármacos nas unidades de saúde⁽¹⁾.

Os benefícios dos programas de uso responsável de antimicrobianos são: melhor evolução dos pacientes, menos eventos adversos, incluindo infecção por *Clostridium difficile*, melhora nas taxas de sensibilidade a antimicrobianos escolhidos, além de otimização na utilização de recursos durante todo o tratamento⁽²⁾.

A notificação seletiva dos resultados do teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) é cada vez mais reconhecida como uma das estratégias-chave dos programas de manejo de antimicrobianos e foi incluída na lista de intervenções recomendadas pela Infectious Diseases Society of America (IDSA) e pela Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), mesmo com o nível de evidência que apoia essa medida sendo bastante reduzido⁽³⁾.

O laudo em cascata no laboratório de microbiologia, como definido pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), é uma estratégia de reportar resultados de testes de susceptibilidade antimicrobiana nos quais agentes secundários (p. ex.: de amplo espectro, mais caros) só podem ser reportados se um organismo é resistente a agentes primários dentro de uma classe particular de drogas (laudo em cascata é um tipo de notificação seletiva)⁽⁴⁾.

O objetivo principal é reduzir o consumo de antimicrobianos, particularmente o uso de agentes de amplo espectro, a fim de minimizar o potencial de resistência. A notificação seletiva ajuda os médicos a escolher o agente antimicrobiano mais apropriado com base em um padrão de suscetibilidade⁽⁵⁾.

Os programas de otimização do uso de antimicrobianos almejam não somente limitar a antibioticoterapia a infecções bacterianas não autolimitantes provadas ou altamente suspeitas, mas reduzir o uso de antibióticos de amplo espectro, tais como fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração. Logo, dois objetivos são perseguidos: evitar uso desnecessário de antibióticos e limitar sua prescrição indevida⁽⁶⁾.

O objetivo deste estudo é determinar o impacto da notificação seletiva de suscetibilidade sobre o uso de ciprofloxacino e a suscetibilidade da *Escherichia coli* ao ciprofloxacino no ambiente ambulatorial.

MATERIAL E MÉTODOS

Local

A Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM) compreende o Hospital Pedro Hispano, com 348 leitos, e 15 centros de atenção primária, além de prestar assistência ao município de Matosinhos, com aproximadamente 180 mil habitantes.

Delimitação do estudo

Antes da intervenção, no caso de pacientes adultos, a prática do laboratório de microbiologia era notificar a suscetibilidade de todas as *E. coli* ao ciprofloxacino independentemente da suscetibilidade a outros agentes. Uma política de notificação seletiva foi criada e implementada pelo laboratório de microbiologia no final de 2011, após comunicação verbal e escrita articulada sobre antibiogramas seletivos entre o laboratório de microbiologia e o clínico em relação ao conteúdo de notificação seletiva do TSA para amostras urinárias. Essa política envolve a introdução de suscetibilidade a fosfomicina no TSA urinário e a simultânea não notificação de suscetibilidade ao ciprofloxacino por *Enterobacteriaceae* isoladas em uma amostra de urina, quando há suscetibilidade a agentes de menor espectro (amoxicilina, nitrofurantoína e fosfomicina). A política de notificação seletiva foi informatizada. Nosso laboratório de microbiologia sempre relata em TSA toda a resistência a antimicrobianos passível de ser usada em infecções do trato urinário e os mecanismos de resistência [*Enterobacteriaceae* produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL) e *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemase].

Desfechos

O desfecho primário foi a utilização ambulatorial de ciprofloxacino medido em doses diárias definidas por mil habitantes/dia (DHD), tabuladas anualmente entre janeiro de 2011 e dezembro de 2018. O total de prescrições médicas em centros de atenção primária foi a fonte dos dados de utilização da droga.

O desfecho secundário foi a suscetibilidade de *E. coli* ao ciprofloxacino. Esta análise foi conduzida após a eliminação de duplicatas de acordo com a norma M39-A4 do CLSI.

Análise dos dados

Para cada ativo farmacêutico, a DHD foi calculada por meio da fórmula: número do Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)/doses diárias definidas (DDD) \times total de comprimidos/(total de habitantes/mil habitantes \times 365 dias). O Centro Colaborador para Metodologias Estatísticas de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS) forneceu o número de ATC/DDD de cada antimicrobiano.

Para avaliar a efetividade da implementação de nossa notificação seletiva, apresentamos a taxa de suscetibilidade de *E. coli* ao ciprofloxacino (número de *E. coli* suscetível ao ciprofloxacino/número total de *E. coli*) e a taxa de incidência (número de *E. coli* por total de habitantes a cada ano). A fim de

testar as hipóteses de independência de variáveis categóricas, o teste do qui-quadrado de independência foi aplicado.

Para determinar o risco de infecção a cada ano, a razão de chances (RC) e seus intervalos de confiança (IC) de 95% foram determinados por regressão logística. A análise foi efetuada com o programa de análise estatística Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) v. 21.0.

RESULTADOS

E. coli ($n = 7.515$) foi responsável por 80% de todas as infecções urinárias ($n = 9.328$) durante o tempo da análise. Entre 2011 e 2018, detectamos aumento na taxa de suscetibilidade de *E. coli* ao ciprofloxacino, de 79% a 87% ($p < 0,001$).

A utilização de ciprofloxacino caiu de 0,75 DHD para 0,36 DHD após a implementação da notificação seletiva. Na análise da série temporal pós-intervenção, houve uma redução imediata e sustentada no uso do ciprofloxacino em 2013 ($p < 0,001$). Adicionalmente, houve um declínio acentuado na tendência de utilização ($p = 0,002$) após a intervenção. Ocorreu elevação significativa no uso de nitrofurantoína de 0,56 DHD para 0,62 DHD entre 2011 e 2018. Na análise da série temporal, houve uma utilização máxima em 2014 (0,68 DHD).

A análise pós-intervenção mostrou aumento no uso de fosfomicina. A utilização média de fosfomicina antes da intervenção foi 0,08 DHD/mil habitantes, enquanto depois da intervenção aumentou para 0,13 DHD (**Figura 1**).

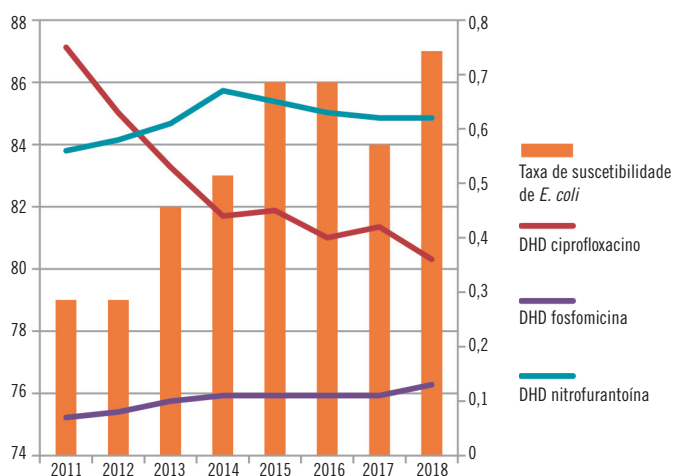


FIGURA 1 – Taxa de suscetibilidade de *Escherichia coli* e DHD por mil habitantes/ano. DHD: doses diárias definidas.

Encontramos uma redução significativa na taxa de incidência de *E. coli* resistente a ciprofloxacino de 2,52 para 0,87 ($p < 0,001$), como apresentado na **Figura 2**.

O risco de contrair *E. coli* resistente a ciprofloxacino também é muito mais baixo em 2018 e declinou progressivamente em relação a 2011, como mostrado na **Tabela**.

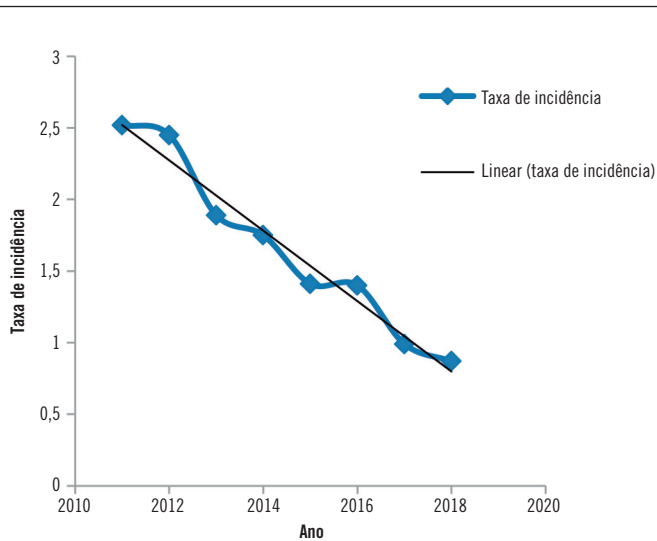


FIGURA 2 – Taxa de incidência de *E. coli* resistente ao ciprofloxacino entre 2011 e 2019

TABELA – RC para *E. coli* resistente a ciprofloxacino

| Ano | RC | IC 95% |
|------|-------|-------------|
| 2011 | 1* | |
| 2012 | 0,97 | 0,834-1,129 |
| 2013 | 0,747 | 0,636-0,877 |
| 2014 | 0,693 | 0,588-0,815 |
| 2015 | 0,588 | 0,469-0,662 |
| 2016 | 0,555 | 0,468-0,656 |
| 2017 | 0,393 | 0,322-0,469 |
| 2018 | 0,395 | 0,309-0,429 |

RC: razão de chance; IC: intervalo de confiança; *2011: ano de referência [antes da completa implementação da fosfomicina em teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) urinário e notificação seletiva].

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, o uso (ou abuso) de tratamento empírico para infecções do trato urinário (ITUs) por clínicos gerais e especialistas tem contribuído para um aumento significativo da resistência bacteriana no mundo todo. Isso é especialmente relevante para os uropatógenos mais importantes: *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae*⁽⁷⁾.

Está provado que a notificação seletiva de suscetibilidade altera decisões de prescrição no nível individual do paciente⁽⁸⁾. Entretanto, a notificação seletiva de resultados do TSA é amplamente subutilizada e mostra grande variabilidade entre laboratórios de microbiologia na Europa e em Israel⁽³⁾.

Muitos estudos mostraram uma relação entre notificação seletiva do TSA e alterações de prescrições por médicos⁽⁹⁾.

Um estudo conduzido em 2013 demonstrou associação entre práticas laboratoriais de notificação de suscetibilidade e prescrição de antibióticos específicos para o tratamento de ITUs. A notificação de sensibilidade a quinolonas ou cefalosporinas por um laboratório de microbiologia foi associada a um aumento de 50% na prescrição de cada antibiótico pelos clínicos gerais pesquisados nesse estudo, enquanto a diferença na prescrição de nitrofurantoína foi substancialmente maior⁽⁹⁾.

Um estudo realizado na Espanha descreve as tendências na prescrição de antibióticos e analisa sua possível relação com a evolução da sensibilidade antimicrobiana de patógenos respiratórios isolados na área da saúde em Zamora, Espanha. Uma recuperação de sensibilidade a antibióticos foi vista em patógenos respiratórios em paralelo a um declínio progressivo na prescrição daqueles antibióticos⁽¹⁰⁾.

Um estudo levado a efeito por Langford *et al.* (2016)⁽⁸⁾ encontrou uma diminuição no uso de ciprofloxacino depois de o laboratório de microbiologia começar a rotineiramente suprimir a suscetibilidade de *Enterobacteriaceae* a ciprofloxacino quando havia falta de resistência a outros antibióticos no painel de Gram-negativos.

Mais recentemente, Binda F *et al.* (2018)⁽⁶⁾ fizeram um estudo em um ambiente ambulatorial francês, dirigido a ITUs causadas por *E. coli*. Foi o primeiro estudo controlado prospectivo intervencionista avaliando a efetividade da notificação seletiva de resultados de TSA para reduzir a prescrição de antibióticos de amplo espectro. Os dados foram coletados para cada TSA executado em culturas de urina positivas para *E. coli* em 2017 (antes do período) e 2019 (depois do período) em todos os laboratórios. Ainda não foi publicado nenhum dado preliminar.

Até onde sabemos, nosso estudo é o primeiro a mostrar um impacto do TSA seletivo na prescrição de antibióticos em ITUs no nível comunitário. Um aumento na taxa de suscetibilidade de *E. coli* ao ciprofloxacino foi associado a uma imediata e sustentada redução no uso desse antibiótico. Conforme o uso de ciprofloxacino declinava, parecia haver um aumento compensatório na utilização de nitrofurantoína e fosfomicina.

A comunicação, incluindo seminários sobre antibiogramas seletivos em centros de atenção primária e orientação por telefone entre o laboratório de microbiologia e clínicos gerais, foi determinante para o sucesso da implementação desse protocolo.

Há várias limitações nesse estudo: 1. não é objetivo do estudo avaliar a adequação das prescrições de antibióticos; 2. alguns clínicos só podem enviar amostras de urina para o tratamento de ITUs complicadas, que requerem tratamento antibiótico empírico diferente, uma limitação que Tan *et al.* (2003)⁽⁹⁾ também encontraram; 3. embora a política de notificação seletiva fosse automatizada, houve algumas situações em que o ciprofloxacino foi notificado aos clínicos, o que pode ter levado à prescrição desse medicamento, assim alterando os resultados; 4. os dados sobre a prescrição de agentes antimicrobianos foram obtidos da plataforma de prescrição online do Serviço Nacional

de Saúde (SNS), não incluindo, portanto, informações sobre automedicação ou prescrição manual, pelo que podemos supor um consumo maior de agentes antimicrobianos que o obtido; 5. nossa política de notificação seletiva foi complementada com outras intervenções de gestão de antimicrobianos. Desse modo, é difícil determinar com certeza se a notificação seletiva foi a única causa de redução do uso de ciprofloxacino.

CONCLUSÃO

Nossos resultados sugerem que a notificação seletiva de TSA deve ser considerada uma estratégia de prevenção efetiva para reduzir a utilização de antimicrobianos específicos como parte de um programa maior de otimização do uso de antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

1. Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial stewardship: how the microbiology laboratory can right the ship. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30: 381-407.
2. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(10): 51-77.
3. Pulcini C, Tebano G, Mutters NT, et al. Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey. *Int J Antimicrob Agents.* 2017; 49(2): 162-6.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data: approved guideline. M39-A4. 4 ed. Wayne, PA; 2014.
5. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Al-Habboubi F, Dancer SJ. Restrictive reporting of selected antimicrobial susceptibilities influences clinical prescribing. *J Infect Public Health.* 2015; 8: 234-41.
6. Binda F, Fougnot S, de Monchy P, et al. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results in urinary tract infections in the outpatient setting: a protocol for a pragmatic, prospective quasi-experimental trial. *BMJ Open.* 2018; 8: e025810.
7. Concia E, Cornaglia G, Novelli A. Actual role of older oral antibiotics in the treatment of resistant urinary tract infections (UTIs). *J Chemother.* 2017; 29 sup: 1-1.
8. Langford BJ, Seah J, Chan A, Johnstone J, Matukas LM. Antimicrobial stewardship in the microbiology laboratory: impact of selective susceptibility reporting on ciprofloxacin utilization and susceptibility of Gram-negative isolates to ciprofloxacin in a hospital setting. *J Clin Microbiol.* 2016. 54(9):2343-7
9. Tan TY, McNulty C, Charlett A, Nessa N, Kelly C, Beswick T. Laboratory antibiotic susceptibility reporting and antibiotic prescribing in general practice. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51: 379-84.
10. Draz A, Ochoa C, Brezmes MF, López-Urrutia L, Rivas N. [Correlación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Zamora]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27(3): 153-9.

AUTOR CORRESPONDENTE

Margarida Pereira  0000-0001-8213-7593
e-mail: amargarida2008@hotmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.