

## **Avaliação da prevalência e impacto do descalonamento antimicrobiano no tratamento da sepse em pacientes internados em um hospital universitário**

**Evaluation of the prevalence and impact of antimicrobial de-escalation in the treatment of sepsis in patients admitted to a university hospital**

**Evaluación de la prevalencia e impacto de la desescalada antimicrobiana en el tratamiento de la sepsis en pacientes ingresados en un hospital universitario**

Recebido: 18/10/2022 | Revisado: 28/10/2022 | Aceitado: 29/10/2022 | Publicado: 04/11/2022

**Francielle Schremeta Humacayo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5033-738X>

Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil

E-mail: francielle.humacayo@uepg.br

**Gerusa Clazer Halila Possagno**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1821-1047>

Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil

E-mail: Gerusach@hotmail.com

**Edmar Miyoshi**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6159-0532>

Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil

E-mail: Edmar@uepg.br

### **Resumo**

O objetivo do estudo foi avaliar a prevalência e impacto do descalonamento antimicrobiano realizado no tratamento da sepse em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital universitário. Foi um estudo observacional retrospectivo em um hospital universitário do Paraná, Brasil, com dados coletados de prescrições médicas e prontuários eletrônicos. A análise farmacoeconômica utilizou preços disponíveis na lista da CMED. Os resultados foram comparados entre os grupos: descalonamento, escalonamento e manutenção. Entre os 84 pacientes incluídos, o descalonamento foi implementado em 57,2% deles, sendo em 91,7% por estreitamento de espectro. Não houve diferença de mortalidade e tempo de internação em UTI entre os grupos ( $p > 0,05$ ). O tempo de internação hospitalar foi maior no grupo descalonamento ( $p= 0,028$ ). O custo médio de tratamento antimicrobiano foi de US\$ 547,22 por paciente. Os custos do tratamento dirigido foram menores no grupo descalonamento *versus* escalonamento ( $p= 0,001$ ). Não houve diferença significativa no custo total da terapia antimicrobiana entre os grupos descalonamento e escalonamento ( $p= 0,204$ ). Em 40% dos tratamentos descalonados por estreitamento de espectro foram realizados de forma inadequada. O grupo manutenção apresentou o menor custo final de tratamento. Neste estudo foi demonstrada uma alta prevalência de descalonamento antimicrobiano, sem impacto na mortalidade e tempo de internação em UTI. Apesar de não ter sido encontrado diferença significativa entre os grupos, o grupo descalonamento teve um menor custo total comparado ao grupo escalonamento.

**Palavras-chave:** Unidade de Terapia Intensiva; Antibacterianos; Farmacoeconomia.

### **Abstract**

The objective of the study was to evaluate the prevalence and impact of antimicrobial de-escalation performed in the treatment of sepsis in patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of a university hospital. It was a retrospective observational study at a university hospital in Paraná, Brazil, with data collected from medical prescriptions and electronic medical records. The pharmacoeconomic analysis used prices available on the CMED list. The results were compared between the groups: de-escalation, escalation and maintenance. Among the 84 patients included, de-escalation was implemented in 57.2% of them, in 91.7% due to spectrum narrowing. There was no difference in mortality and length of ICU stay between the groups ( $p > 0.05$ ). The length of hospital stay was longer in the de-escalation group ( $p=0.028$ ). The mean cost of antimicrobial treatment was US\$547.22 per patient. Targeted treatment costs were lower in the de-escalation versus de-escalation group ( $p=0.001$ ). There was no significant difference in the total cost of antimicrobial therapy between the de-escalation and escalation groups ( $p=0.204$ ). In 40% of the treatments de-escalated by spectrum narrowing were performed inappropriately. The maintenance group had the lowest final treatment cost. In this study, a high prevalence of antimicrobial de-escalation was demonstrated, with no impact on mortality and length of stay in the ICU. Although no significant difference was found between the groups, the de-escalation group had a lower total cost compared to the de-escalation group.

**Keywords:** Intensive Care Unit; Antibacterial agents; Economics, pharmaceutical.

## Resumen

El objetivo del estudio fue evaluar la prevalencia y el impacto de la desescalada antimicrobiana realizada en el tratamiento de la sepsis en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de un hospital universitario. Fue un estudio observacional retrospectivo en un hospital universitario de Paraná, Brasil, con datos recolectados de recetas médicas y registros médicos electrónicos. El análisis farmacoeconómico utilizó precios disponibles en la lista CMED. Se compararon los resultados entre los grupos: desescalada, escalada y mantenimiento. De los 84 pacientes incluidos, se implementó la desescalada en el 57,2% de ellos, en el 91,7% por estrechamiento del espectro. No hubo diferencias en la mortalidad y la duración de la estancia en la UCI entre los grupos ( $p > 0,05$ ). La estancia hospitalaria fue mayor en el grupo de desescalada ( $p=0,028$ ). El costo promedio del tratamiento antimicrobiano fue de US\$547,22 por paciente. Los costos del tratamiento objetivo fueron más bajos en el grupo de desescalada versus desescalada ( $p = 0,001$ ). No hubo diferencia significativa en el costo total de la terapia antimicrobiana entre los grupos de reducción y escalada ( $p = 0,204$ ). En el 40% de los tratamientos se realizaron desescaladas por estrechamiento de espectro de forma inadecuada. El grupo de mantenimiento tuvo el costo final del tratamiento más bajo. En este estudio se demostró una alta prevalencia de desescalada antimicrobiana, sin impacto en la mortalidad y estancia en UCI. Aunque no se encontró una diferencia significativa entre los grupos, el grupo de desescalada tuvo un costo total más bajo en comparación con el grupo de desescalada.

**Palabras clave:** Unidad de Terapia Intensiva; Antibacterianos; Economía farmacéutica.

## 1. Introdução

A sepse é uma doença de extrema preocupação mundial devido a sua alta prevalência, mortalidade e elevados custos associados ao tratamento (Cecconi, et al., 2018; Conde, et al., 2013). De acordo com o estudo SPREAD, um terço dos leitos das unidades de terapia intensiva (UTI) brasileiras são ocupados por pacientes com sepse e choque séptico, apresentando uma letalidade global de 55,7% (Machado, et al.; 2017). O Instituto Latino Americano de Sepse realizou um estudo estimando os custos hospitalares de pacientes sépticos internados em UTIs de hospitais brasileiros e encontrou um custo médio de US\$ 9.632 por paciente, ou seja, um ônus financeiro significativo para tais instituições (Sogayar, et al., 2008; Jost, et al., 2019). O custo elevado da sepse se justifica por vários fatores, entre eles a necessidade de muitos medicamentos com custo elevado, como os antimicrobianos (Purba, et al., 2020). Dessa forma, o reconhecimento precoce e um tratamento adequado são pontos críticos para mudança do cenário atual.

O antimicrobiano empírico de amplo espectro, administrado preferencialmente dentro da primeira hora do reconhecimento da sepse, é o tratamento inicial de escolha recomendado pelas diretrizes atuais (Evans, et al.; 2021; Howel, et al., 2017). Sabe-se que os resultados microbiológicos demandam tempo e atrasos no tratamento da sepse estão diretamente associados com o aumento da mortalidade (Asner, et al., 2021; Ferrer, et al., 2014). Porém, a exposição inadequada aos antimicrobianos de amplo espectro é um fator de risco importante para o desenvolvimento de resistência microbiana. Os esforços para reduzir o uso irracional de tais medicamentos são estratégias importantes no tratamento de pacientes com sepse (Anvisa, 2017). O uso irracional de antimicrobianos interfere de forma significativa no ambiente hospitalar, favorecendo o surgimento de cepas multirresistentes, impactando em aumento do tempo de hospitalização, custos com internação, procedimentos e medicamentos, assim como elevação da taxa de mortalidade (ILAS, 2022; Santos, et al., 2016).

Neste contexto, o descalonamento antimicrobiano é uma estratégia de extrema relevância para otimização da terapia antimicrobiana, definido como o estreitamento do espectro ou redução do número de antimicrobianos utilizados, direcionado após resultados microbiológicos (Tabah, et al.; 2016). De acordo com as recomendações da Surviving Sepsis Campaign (2021), deve-se reavaliar diariamente a terapia antimicrobiana para o descalonamento, quando possível, ao invés do uso de durações fixas de tratamento (Evans, et al.; 2021). Tal estratégia é considerada segura, pode oferecer economia de custos quando antibióticos desnecessários são descontinuados e o risco reduzido de resistência antimicrobiana pode ser importante (De Bus, et al., 2020; Martínez, et al., 2020).

Ainda faltam informações sobre a frequência com que o descalonamento antimicrobiano é realizado na prática clínica dos hospitais brasileiros e seu real impacto na sobrevida e custos do tratamento. Assim, este trabalho foi proposto com intuito

de verificar a prevalência do descalonamento antimicrobiano de pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico internados em UTI adulto de um hospital público e seu impacto no desfecho, tempo de internação e custos com antimicrobianos, além de identificar e caracterizar os pacientes com sepse ou choque séptico, uso de antimicrobianos e microrganismos isolados em UTI.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, realizado por meio da análise documental do sistema informatizado da Farmácia (GSUS) de um Hospital Universitário localizado no Paraná (Pereira, et al., 2018). O hospital universitário atua na assistência de média e alta complexidade e presta atendimento exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A UTI Adulto era composta por 21 leitos no período do estudo.

A população do estudo foi composta por usuários de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) Adulto com diagnóstico de sepse ou choque séptico no período de janeiro de 2019 à março de 2020. Foram considerados portadores de sepse e choque séptico aqueles pacientes com documentação de diagnóstico no prontuário eletrônico. Foram excluídos do estudo pacientes que não possuíam disponíveis em prontuário pontuação em escore SOFA (Sequential Organ Dysfunction Score), culturas e antibiogramas ou que apresentaram resultados de culturas negativas. O escore SOFA é utilizado para avaliar a morbidade de pacientes em UTI com base na quantificação do grau de disfunção orgânica. Esse escore é baseado na avaliação dos seis sistemas: respiratório, cardiovascular, hepático, renal, neurológico e de coagulação (Fuchs, et al., 2020).

A coleta dos dados foi lançada em planilha no programa Microsoft Office Excel 2010®, que continha informações sobre características sociodemográficas (sexo e idade), motivo do internamento hospitalar, escore SOFA, dias de internação hospitalar/ UTI, resultados de culturas e antibiogramas, focos infecciosos, antimicrobianos prescritos (dose, via, duração da terapia e número de doses administradas), conduta após resultados de culturas e antibiograma, e desfecho (alta ou óbito). Os pacientes foram divididos em três grupos conforme conduta após resultados de culturas: pacientes com descalonamento, escalonamento ou manutenção. Foi considerado como descalonamento: o estreitamento de espectro, redução do número de antimicrobianos e a retirada precoce do antimicrobiano (Moraes, et al; 2016). O grupo escalonamento foi incluído pacientes que tiveram o espectro de ação do antimicrobiano aumentado após resultados de culturas. O grupo manutenção incluiu pacientes que tiveram o antimicrobiano empírico mantido após resultados de culturas.

Para a análise farmacoeconômica, foi calculado o custo total da terapia antimicrobiana dos pacientes. Inicialmente, foi obtido o valor do antimicrobiano por unidade através do preço disponível na lista de consulta de preços da CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), padronizando o menor preço independente do fabricante e considerando o ICMS 18%. A consulta de preços foi realizada em julho de 2022. Posteriormente, foi multiplicado o custo por unidade do medicamento pelo número de doses administradas por dia, e pela duração da terapia antimicrobiana. Os valores foram convertidos para o dólar (US\$), considerando o valor de R\$ 3,7138, cotado em 4 de janeiro de 2019.

Os dados foram analisados no programa estatístico Graphpad Prism Software 9.4.1, LLC. Realizou-se a análise quantitativa, com apresentação dos valores das medianas e intervalo interquartil, e da frequência absoluta e relativa das variáveis categóricas. Foi realizado o teste de normalidade dos dados através da análise de D'Agostino e Pearson. Posteriormente, para identificar as diferenças entre as variáveis, relacionadas à comparação entre os grupos descalonamento, escalonamento e manutenção, foram realizados o teste Kruskal- Wallis para variáveis sem distribuição normal, e o teste de ANOVA ou qui-quadrado em caso de variáveis com distribuição normal. O nível de significância utilizado foi de  $p < 0,05$ .

O estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa - UEPG, sob o parecer nº 5.375.880 (CAAE 57912122.0.0000.0105). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

foi dispensado pelo comitê por se tratar de um estudo observacional e retrospectivo.

### 3. Resultados

Foram identificados 84 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão no período do estudo, sendo 71,4% do sexo masculino e 28,6% do sexo feminino. A idade média dos pacientes foi de  $65 \pm 15,3$  anos. No grupo de pacientes com descalonamento antimicrobiano, a população do sexo masculino também prevaleceu (75%), com idade média de  $63,3 \pm 15,9$  anos. Os dados da Tabela 1 apresentam as características clínico-epidemiológicas dos pacientes do grupo Descalonamento *versus* Sem descalonamento (escalonamento/manutenção).

**Tabela 1** - Características clínico-epidemiológicas da população do estudo.

Variáveis	Descalonamento (n= 48)	Sem descalonamento (n= 36)	Valor de p
<b>Sexo</b>			p > 0,05
Feminino	12 (25%)	12 (33,3%)	
Masculino	36 (75%)	24 (66,7%)	
<b>Idade (anos)</b>	$63,3 \pm 16$	$67,4 \pm 14$	p > 0,05
<b>Diagnóstico à admissão</b>			p > 0,05
Doença do sistema circulatório	11 (22,9%)	6 (16,7%)	
Doença infecciosa	11 (22,9%)	9 (25%)	
Doença do sistema gastrointestinal	5 (10,4%)	1 (2,8%)	
Procedimento operatório	4 (8,3%)	4 (11,1%)	
Doença do sistema respiratório	2 (4,2%)	6 (16,7%)	
Outros	15 (31,3%)	10 (27,8%)	
<b>Severidade clínica</b>			
SOFA	$6,5 \pm 4$	$6,4 \pm 4$	p > 0,05
<b>Focos sépticos</b>			p < 0,05
Pulmonar	38 (79,1%)	20 (55,6%)	
Urinário	3 (6,3%)	13 (27,1%)	
Pele e partes moles	3 (6,3%)	1 (2,8%)	
Corrente sanguínea	1 (2,1%)	-	
Abdominal	3 (6,3%)	1 (2,8%)	
Mais de um foco	-	1 (2,8%)	
<b>Microrganismos isolados</b>			p < 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (16,7%)	12 (33,3%)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 (31,3%)	1 (2,8%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (12,5%)	3 (8,3%)	
<i>Escherichia coli</i>	3 (6,3%)	8 (22,2%)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (2,1%)	1 (2,8%)	
<i>Enterobacter sp.</i>	4 (8,3%)	4 (11,1%)	
<i>Enterococcus s</i>	-	1 (2,8%)	
<i>Proteus</i>	3 (6,3%)	4 (11,1%)	
Outros	8 (16,7%)	5 (13,9%)	
<b>Tempo de permanência</b>			
Hospital (dias)	$36,4 \pm 27,3$	$27,9 \pm 24,9$	< 0,05
UTI (dias)	$19,1 \pm 10,1$	$13,9 \pm 9$	> 0,05

Desfecho			
Alta	33 (68,7%)	21 (58,4%)	> 0,05
Óbito	15 (31,3%)	15 (41,7%)	> 0,05

SOFA - *Sequential Organ Dysfunction Score*. Resultados expressos por média  $\pm$  desvio padrão, número (%).Fonte: Autora (2022)

O foco séptico predominante foi o pulmonar, presente em 69% dos pacientes, seguido do foco urinário em 19%. Entre os microrganismos mais isolados nas culturas, 19 (22,6%) foram *Klebsiella pneumoniae*, 13 (15,5%) *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina (MSSA), 11 (13,1%) *Escherichia coli* e 9 (10,7%) foram *Pseudomonas aeruginosa*. A prevalência dos germes isolados entre os grupos pode ser visualizada na Tabela 1.

Entre os microrganismos isolados, 29,8% eram multirresistentes e 1,2% pan-resistentes. O padrão de resistência aos antibióticos pode ser visualizado na Tabela 2. Os antimicrobianos ampicilina + sulbactam (69,7%), ceftriaxona (43,4%), piperacilina + tazobactam (35,6%) e ciprofloxacino (30,5%) apresentaram as maiores taxas de resistência. Não houve diferença significativa de isolamento de bactérias multirresistentes entre os grupos descalonamento, escalonamento e manutenção (25%, 50%, 25%, respectivamente;  $p= 0,107$ ).

**Tabela 2** – Frequência de resistência microbiana em microrganismos isolados de pacientes em seps.

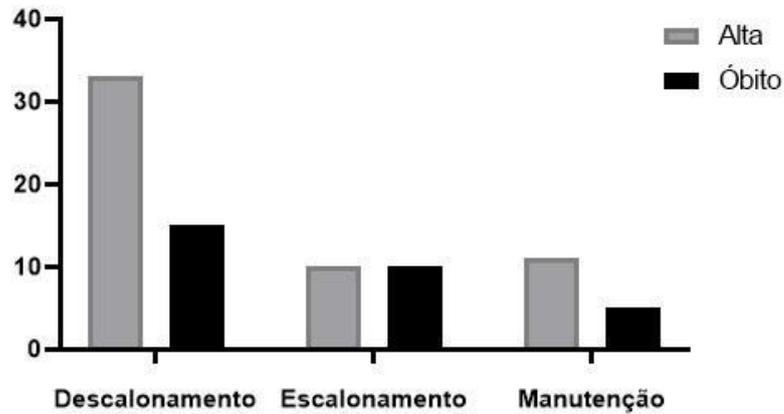
	% de resistência (número de culturas resistente/ número testado)
Ampicilina + sulbactam	69,7
Ceftriaxona	43,4
Piperacilina + tazobactam	35,6
Ciprofloxacino	30,5
Cefepima	28,3
Oxacilina	26,7
Gentamicina	24,6
Meropenem	6,8
Amicacina	3,3

Fonte: Autores (2022).

Dos 84 pacientes incluídos no estudo, em 48 (57,2%) a terapia antimicrobiana foi descalonada após identificação do microrganismo patogênico, em 20 (23,8%) foi escalonado e em 16 (19%) o antimicrobiano empírico foi mantido. Entre os pacientes com tratamento antimicrobiano descalonado, 44 (91,7%) tiveram estreitamento de espectro antimicrobiano, 3 (6,3%) redução do número de antimicrobianos e apenas 1 (2%) houve retirada precoce do antimicrobiano.

A mortalidade total dos pacientes do estudo foi de 35,7%, não havendo diferença estatisticamente significativa de mortalidade entre os pacientes que tiveram o tratamento antimicrobiano descalonado, escalonado ou mantido (31,2% vs 50% vs 31,2%;  $p = 0,311$ ). Em relação a frequência de altas da unidade, também não houve diferença entre os grupos (68,7% vs 50% vs 68,7%,  $p= 0,311$ ). A Figura 1 apresenta a distribuição de óbitos e altas entre os grupos estudados.

**Figura 1** – Desfecho entre os grupos de pacientes com tratamento antimicrobiano descalonado, escalonado e mantido.

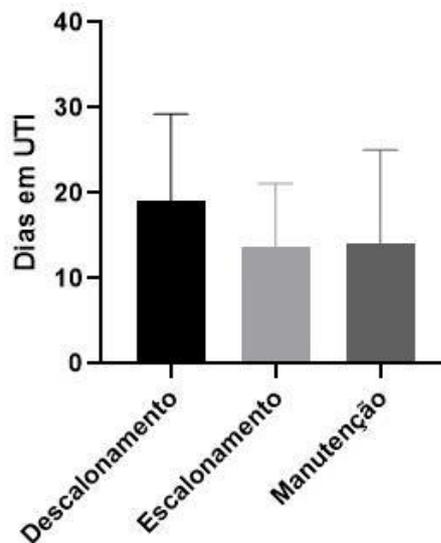


Fonte: Autores (2022).

Apesar de não haver diferença estatística entre os desfechos, pode-se observar na Figura 1 que o grupo escalonamento apresentou uma frequência de óbitos e altas iguais. Em contrapartida, o grupo descalonamento e manutenção apresentaram uma maior frequência de altas da unidade e menor frequência de óbitos.

Não houve diferença estatística no tempo de internação em UTI entre pacientes com descalonamento, escalonamento e manutenção do tratamento antimicrobiano (19,1 dias *versus* 13,6 dias *versus* 14,1 dias, respectivamente). A Figura 2 representa o tempo médio de internação em UTI entre os grupos.

**Figura 2** – Tempo médio de internação em UTI (dias) comparando os grupos de pacientes com tratamento antimicrobiano descalonado, escalonado e mantido.

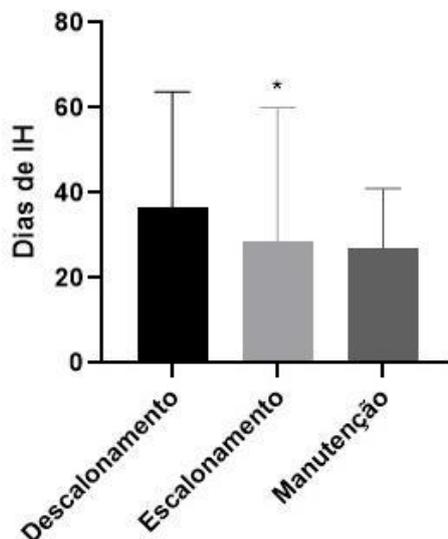


UTI - Unidade de Terapia Intensiva.

Fonte: Autores (2022).

De acordo com a Figura 2 pode-se observar que houve similaridade entre os grupos em relação ao tempo de internação em UTI ( $p > 0,05$ ). Porém, em relação ao tempo de internação hospitalar o grupo de descalonamento apresentou maior tempo de internação comparado ao grupo escalonamento (36,4 dias *versus* 28,6 dias;  $p = 0,0289$ ), conforme Figura 3.

**Figura 3** – Tempo médio de internação hospitalar (dias) comparando os grupos de pacientes com tratamento antimicrobiano descalonado, escalonado e mantido.



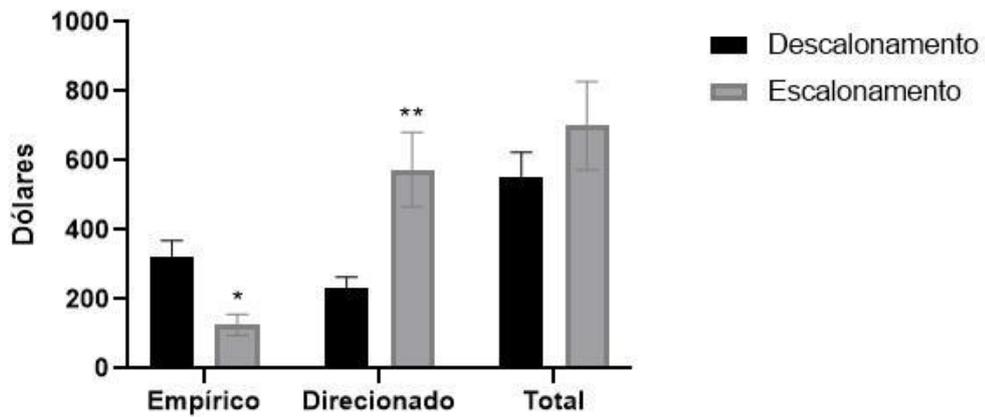
UTI - Unidade de Terapia Intensiva.

Fonte: Autores (2022).

Em relação à terapia antimicrobiana empírica, 67,8% dos casos foi utilizado monoterapia e em 32,2% associação de antimicrobianos. Entre eles, os antibióticos prescritos com maior frequência foram piperacilina + tazobactam (39,2%), ceftriaxona (29,8%), meropenem (23,8%), vancomicina (9,5%) e cefepima (2,4%). Em relação aos pacientes que tiveram a terapia descalonada, os antibióticos prescritos com maior frequência foram cefepima (33,3%), oxacilina (25%), ceftriaxona (10,4%) e ciprofloxacino (4,2%).

O custo total dos antimicrobianos prescritos em todos os pacientes foi de US\$ 45.966,81, e o custo médio foi de US\$ 547,22 por paciente. A Figura 4 apresenta as diferenças do custo médio com tratamento antimicrobiano empírico, direcionado e total entre o grupo descalonamento *versus* escalonamento. Houve diferença estatisticamente significativa entre os custos médios do tratamento empírico do grupo descalonamento e escalonamento (US\$ 321 *versus* US\$126;  $p= 0,009$ ). Houve também diferença significativa entre os custos médios do tratamento dirigido entre o grupo descalonamento e escalonamento (US\$ 237,63 *versus* US\$ 574,56,  $p= 0,001$ ).

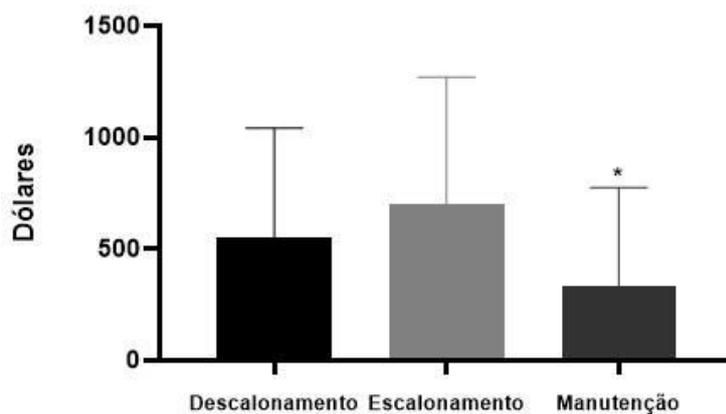
**Figura 4** – Custos médios com tratamento antimicrobiano empírico, direcionado e total comparando os grupos de pacientes com tratamento descalonado *versus* escalonado.



Fonte: Autores (2022).

Pode-se visualizar na Figura 4 que apesar do custo da terapia empírica ter sido maior no grupo descalonamento, após a direção da terapia guiada por cultura, este grupo apresentou um menor custo médio comparado ao grupo escalonamento ( $p=0,01$ ), sugerindo que o descalonamento do antimicrobiano influenciou fortemente uma queda nos gastos com antimicrobianos. Em relação ao custo total da terapia antimicrobiana, não houve diferença significativa entre os grupos descalonamento e escalonamento (US\$ 553,70 *versus* US\$ 700,60;  $p=0,204$ ), apesar do custo final ter sido maior no grupo escalonamento. A Figura 5 apresenta o custo médio total do tratamento antimicrobiano entre os 3 grupos: descalonamento, escalonamento e manutenção.

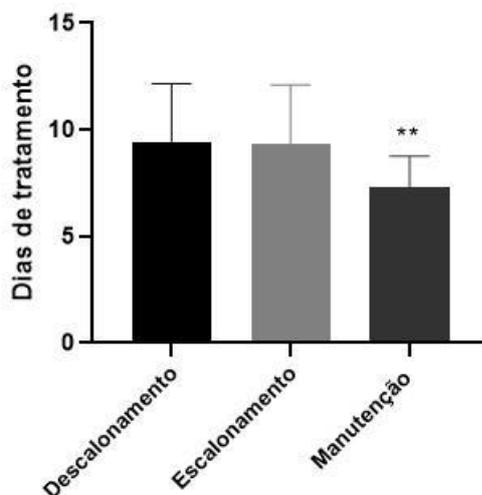
**Figura 5** – Custo médio total do tratamento antimicrobiano comparando os grupos de pacientes com tratamento descalonado, escalonado e mantido.



Fonte: Autores (2022).

De acordo com a Figura 5, observa-se que houve diferença significativa apenas entre o grupo escalonamento *versus* manutenção (US\$ 700,58 *versus* 336,08,  $p=0,0108$ ). O grupo manutenção apresentou o menor custo final de tratamento antimicrobiano entre os grupos. Em relação ao tempo de tratamento antimicrobiano, a Figura 6 apresenta o tempo médio de duração da terapia nos grupos descalonamento, escalonamento e manutenção.

**Figura 6** – Média de dias de tratamento antimicrobiano comparando os grupos de pacientes com tratamento descalonado, escalonado e mantido.



Fonte: Autores (2022).

Pode-se observar que o grupo manutenção apresentou um menor tempo médio de tratamento comparado ao grupo descalonamento (7,3 dias *versus* 9,4 dias;  $p=0,005$ ) e escalonamento (7,3 dias *versus* 9,3 dias;  $p=0,007$ ), o que pode justificar o menor custo total encontrado neste grupo. Além disso, foi identificado que em 40,9% dos pacientes que tiveram descalonamento por estreitamento de espectro, a contagem dos dias de tratamento foi reiniciada equivocadamente após o descalonamento. Dessa forma, é possível observar na Figura 6 a similaridade de tempo de duração de tratamento entre os grupos descalonamento e escalonamento (9,4 dias *versus* 9,3 dias).

#### 4. Discussão

Esse é o primeiro estudo que avalia, especificamente, os custos do tratamento antimicrobiano em pacientes com sepse e choque séptico e os compara entre pacientes que tiveram o tratamento antimicrobiano descalonado, escalonado e mantido. Os resultados obtidos neste estudo demonstram que o descalonamento antimicrobiano ocorreu em 57,2% dos pacientes com sepse internados na UTI, sendo em sua maioria (91,7%) por estreitamento de espectro antimicrobiano, corroborando com dados da literatura. A prevalência do uso da estratégia de descalonamento varia bastante nos estudos, oscilando de 25% até 80% (Tabah, et al., 2016; Moraes, et al., 2016; De Bus, et al., 2020). Além disso, não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao sexo, idade ou motivo do internamento hospitalar, sugerindo que tais fatores não influenciaram na implementação do descalonamento.

Estudos indicam uma correlação entre altas taxas de descalonamento antimicrobiano em pacientes com menor gravidade da doença, sugerindo uma maior segurança do clínico para descalonar a terapia antimicrobiana nesses casos (Lakbar, et al., 2020). O presente estudo demonstrou que não houve diferença significativa de escore SOFA entre os grupos descalonamento, escalonamento ou manutenção ( $p=0,152$ ), sugerindo que a decisão não foi guiada pela gravidade do paciente. O escore SOFA é uma ferramenta para avaliação de gravidade de morbidade e grau da disfunção orgânica de pacientes em UTI, onde altos valores de pontuação nesse escore estão associados a maiores taxas de mortalidade (Fuchs, et al., 2020).

Uma das causas mais descritas em estudos como motivo de não- descalonamento é o receio de implementá-lo em portadores de sepse ou choque séptico, dada a gravidade dos casos, especialmente quando as infecções são causadas por bactérias multirresistentes (Battula, et al., 2021; Gonzalez, et al., 2013). O presente estudo não demonstrou diferença

significativa de isolamento de bactérias multirresistentes entre os grupos avaliados ( $p=0,107$ ). O estudo realizado por Routsis et al. (2020) avaliou o descalonamento em pacientes com sepse internados em UTI com alta carga de resistência microbiana (62,9%), demonstrando uma taxa de descalonamento de 36,3%, associado a menor mortalidade por todas as causas em 28 dias (13,3% versus 36,7%,  $p < 0,01$ ). Sendo assim, mesmo em ambientes com grande prevalência de bactérias resistentes, o descalonamento pode ser uma estratégia segura e eficaz na otimização do tratamento.

Foi observado nesse estudo que, em apenas 2% dos pacientes, o descalonamento foi realizado por retirada precoce do antibiótico, semelhante ao observado no estudo de Moraes et al. (2016), que apresentou uma taxa de 7% nessa modalidade, sendo a menor taxa entre as categorias de descalonamento. A implementação de estratégias que visem incrementar tais taxas podem ser úteis nesse cenário, como por exemplo, o uso do biomarcador procalcitonina (PCT) para orientar a suspensão precoce do tratamento antimicrobiano. A procalcitonina é um biomarcador que se eleva rapidamente no organismo, dentro de 2 a 4 horas, em resposta a uma infecção bacteriana. Consequentemente, os níveis séricos da PCT diminuem à medida que os pacientes melhoram clinicamente da infecção (Covington, et al., 2018). A literatura atual enfatiza tal uso em combinação com o julgamento clínico, principalmente em infecções respiratórias, demonstrando ser eficaz na identificação de pacientes elegíveis para a suspensão precoce da terapia antimicrobiana, sem efeitos prejudiciais na mortalidade ou em recidivas da infecção (Covington, et al., 2018; Bartoletti, et al., 2018).

Entre os principais focos sépticos identificados, mais da metade foram pulmonar (69%), seguido do urinário (19%), semelhante ao encontrado em outros estudos (Carvalho, et al., 2021; Oliveira, et al., 2020; Westphal, et al., 2019). Embora não tenha sido avaliado neste trabalho, sabe-se que o uso de dispositivos invasivos, como a ventilação mecânica, cateter venoso central, sonda vesical de demora, podem aumentar o risco de infecção, por permitir que microrganismos acessem o organismo do paciente (Costa, et al., 2019).

O Brasil tem uma das maiores taxas de letalidade por sepse no mundo, calculada em 55,7%, de acordo com dados do estudo SPREAD (Machado, et al., 2017). A mortalidade total dos pacientes com sepse encontrados neste estudo foi de 35,7%, mas deve-se levar em conta que foi considerada apenas uma pequena amostra da população. Ao contrário de outros estudos disponíveis na literatura, não foi encontrado diferença significativa de mortalidade entre os grupos descalonamento, escalonamento e manutenção, sugerindo que o descalonamento não está associado a uma mudança significativa na mortalidade. Em contraste, um estudo realizado por Pedroso et al. (2021) incluindo 91 pacientes, demonstrou que o descalonamento guiado por hemoculturas para pacientes com sepse aumentou a sobrevida dos pacientes comparado aqueles com continuação do antimicrobiano empírico de amplo espectro (48,5% versus 56,9%;  $p < 0,01$ ). Dessa forma, ainda faltam estudos mais robustos para definir o real impacto na mortalidade.

Sabe-se que o custo para tratamento da sepse é elevado para os sistemas de saúde. Comparando as regiões brasileiras, segundo estudo de Silva et al. (2019), a região Sul mostrou ser a segunda região brasileira com maior custo diário com um paciente séptico, R\$ 308,30 por paciente/dia. Esse valor se justifica por vários fatores, entre eles pela necessidade de medicamentos caros como os antimicrobianos. O presente estudo demonstrou um gasto total com antimicrobianos para pacientes com sepse e choque séptico de US\$ 45.966,81 (R\$ 170.711,54), e um custo médio de US\$ 547,22 (R\$ 2.032,27) por paciente, um ônus financeiro significativo para as instituições, considerando a alta prevalência de sepse no Brasil. Além disso, não foi considerado gastos adicionais com soluções para diluição, materiais e equipos para administração e profissionais qualificados, o que aumentaria mais esses valores.

Apesar do custo médio da terapia empírica ter sido maior no grupo descalonamento, após a direção da terapia por resultados de culturas, este grupo apresentou um custo menor comparado ao grupo do escalonamento (US\$ 237,63 versus US\$ 574,56,  $p=0,001$ ), demonstrando que sua implementação influencia fortemente uma queda nos gastos com antimicrobianos. O motivo de o tratamento empírico ter sido maior no grupo descalonamento não foi estudado, mas um dos fatores que pode ter

influenciado são atrasos nos resultados de culturas. O grupo manutenção apresentou o menor custo médio total (US\$ 336,08) comparado aos demais, o que pode ser justificado pelo menor tempo de duração da terapia encontrado nesse grupo. Em contrapartida, não foi encontrada diferença significativa do custo total da terapia antimicrobiana entre os grupos descalonamento e escalonamento (US\$ 553,70 versus US\$ 700,60;  $p= 0,204$ ), embora, o custo final tenha sido menor no primeiro grupo.

O presente estudo identificou que em 40,9% dos pacientes que tiveram o tratamento antimicrobiano descalonado por estreitamento do espectro de ação, este foi realizado de forma inadequada, sendo reiniciada a contagem dos dias de tratamento após a implementação do descalonamento, mesmo com o espectro de ação do antimicrobiano empírico cobrindo o microrganismo identificado. Tal descoberta justifica o fato de não ter sido demonstrado diferença significativa no custo total da terapia antimicrobiana entre esses grupos, e a similaridade de tempo de duração de tratamento entre os grupos descalonamento e escalonamento (9,4 dias versus 9,3 dias). Ainda assim, o grupo descalonamento apresentou um menor custo total comparado ao grupo escalonamento, sugerindo que se implementado de forma correta, provavelmente teria um impacto significativo no custo.

Altas taxas de prescrições de antibióticos inadequados ou desnecessários são encontradas em hospitais, o que contribui para efeitos negativos sobre o desenvolvimento de resistência e custos elevados (Razzaque, 2021). Nesse sentido, esse estudo demonstra a importância e necessidade de implementação, pelos hospitais brasileiros, de programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos para promover reduções no uso irracional desses medicamentos (Chrysou, et al., 2022). A implementação desses programas, além de aumentar a segurança do paciente e garantir bons resultados clínicos do uso de antimicrobianos, pode minimizar efeitos adversos e resistência microbiana, reduzindo custos para os serviços de saúde (Anvisa, 2017).

Este estudo possui algumas limitações. A população heterogênea de pacientes do estudo em termos de idade, tipo de infecção e antimicrobiano utilizado. A coleta de dados dos pacientes foi realizada de forma retrospectiva por revisão de prontuários eletrônicos, tais dados não foram projetados para fins de pesquisa, e pode haver ausência de informações relevantes. Ainda, deve-se considerar que trata-se de um estudo unicêntrico, envolvendo um pequeno número de pacientes de um único hospital no Paraná, portanto nossos resultados podem não refletir a realidade de outras instituições. Além disso, as estimativas de custos neste estudo não incluíram outros custos associados com o tratamento antimicrobiano, como o custo de soluções e materiais (por exemplo, cateteres, bombas de infusão, curativos) e o custo com o tempo de trabalho dos profissionais. Isso pode subestimar os gastos com tratamento antimicrobiano obtido nesse estudo.

## 5. Considerações Finais

Os resultados deste estudo demonstraram uma alta prevalência de descalonamento antimicrobiano de pacientes com sepse e choque séptico internados em um hospital universitário do Paraná. A implementação do descalonamento não impactou negativamente na mortalidade e tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva. O tempo de internação hospitalar foi maior no grupo descalonamento comparado aos demais grupos. Fatores como sexo, idade, pontuação no escore SOFA ou motivo de internação não foram fatores que influenciaram no descalonamento. Ademais, não houve diferença significativa de isolamento de bactérias multirresistentes entre os grupos.

Foi demonstrado que o descalonamento influenciou no custo total do tratamento antimicrobiano, apesar de não ter sido encontrado diferença significativa entre os grupos. Os custos do tratamento dirigido foram significativamente menores no grupo descalonamento comparado ao escalonamento, demonstrando que sua implementação reduziu custos. Além disso, em grande parte dos pacientes com descalonamento antimicrobiano, foi reiniciada a contagem de dias de tratamento equivocadamente após implementação, o que justifica não ter sido demonstrado diferença no custo total entre esses grupos, e a

similaridade de tempo de duração do tratamento. Ainda assim, o grupo descalonamento apresentou um menor custo total comparado ao grupo escalonamento.

Este estudo enfatiza a importância da implementação de programas de gerenciamento de antibióticos para garantir um uso racional desses medicamentos em ambientes hospitalares. Espera-se que tais informações possam ser usadas pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar para a tomada de decisões, visando melhorias desse cenário. Além disso, que este estudo possa servir de incentivo a novas pesquisas que visem o uso racional de antimicrobianos.

Como perspectiva de futuros trabalhos, seria interessante realizar a análise de custos considerando os gastos totais com internação hospitalar, e avalia-los após a implementação de um programa de gerenciamento de antimicrobianos na instituição, a fim de averiguar seu impacto no custo total do tratamento.

## Referências

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (2017). Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de antimicrobianos em Serviços de Saúde.
- Asner, S. A., Desgranges, D., Schrijver, I. T., & Calandra, T. (2021). Impact of the timeliness of antibiotic therapy on the outcome of patients with sepsis and septic shock. *Journal of Infection*, 82(5), 125-134.
- Bartoletti, M., Antonelli, M., Bruno Blasi, F. A., Casagrande, I., Chiericato, A., Fumagalli, R., & Pea, F. (2018). Procalcitonin-guided antibiotic therapy: an expert consensus. *Clin Chem Lab Med*, 56(8), 1223-1229.
- Battula, V., Krupanandan, R. K., Nambi, P. S., & Ramachandran, B. (2021). Safety and Feasibility of Antibiotic De-escalation in Critically Ill Children With Sepsis - A Prospective Analytical Study From a Pediatric ICU. *Front Pediatr*, 8(9).
- Carvalho, P. P., Porto, M. G., Barros, J. F., Magalhães, A. F., Nunes, L. S., Silva, I. C., & Mendes, T. S. (2021). Avaliação de pacientes críticos com suspeita de sepse em um hospital universitário. *Research, Society and Development*, 10(3).
- Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A. (2018). Sepsis and septic shock. *Lancet*, 392(10141), 75-87.
- Chrysou, K., Zarkotou, O., Kalofolia, S., Papagiannakopoulou, P., Mamali, V., Chrysos, G., & Pournaras, S. (2022). Impact of a 4-year antimicrobial stewardship program implemented in a Greek tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 41, 127-132.
- Conde, K. A., Silva, E., Silva, C. O., Ferreira, E., Freitas, F. G., Castro, I., & Machado, F. R. (2013). Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study. *PLoS One*, 8(6).
- Costa, M. B. M., Ponte, K. M. A., Frota, K. C., & Moreira, A. C. A. (2019). Características epidemiológicas de pacientes com sepse em unidade terapia intensiva. *Revista de epidemiologia e controle de infecção*, 9(4).
- Covington, E. W., Roberts, M. Z., & Dong, J. (2018). Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*, 38(5), 569-581.
- De Bus, L., Depuydt, P., Steen, J., Dhaese, S., De Smet, K., Tabah, A., & De Waele, J. J. (2020). Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med*, 46(7), 1404-1417.
- De Jong, E., Oers, J. A. V., Beishuizen, A., Vos, P., Vermeijden, W. J., Haas, L. E., & Lang, D. W. (2016). Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(7), 819 - 827.
- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., & Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 47, 1181-1247.
- Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S., Dellinger, R. P., Artigas, A., Schorr, C., & Levy, M. M. (2014). Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*, 42(8), 1749-1755.
- Fuchs, P. A., Czech, I. J., & Krzych, Ł. J. (2020). Mortality Prediction Using SOFA Score in Critically Ill Surgical and Non-Surgical Patients: Which Parameter Is the Most Valuable? *Medicina (Kaunas)*, 56(6), 273.
- Gonzalez, L., Cravoisy, A., Barraud, D., Conrad, M., Nace, L., Lemarié, J., Bollaert, P. E., & Gibot, S. Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients. *Crit Care*, 17(4), 140.
- Howell, M. D., & Davis, A. M. (2017). Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA*, 317(8), 847-848.
- Instituto Latino Americano da Sepse (ILAS). (2022). Guia prático de terapia antimicrobiana na sepse.
- Jost, M. T., Machado, K. P. M., Oliveira, A. P. A., Linch, G. F. C., Paz, A. P., Caregnato, R. C. A., & Blatt, C. R. (2019). Morbimortalidade e custo por internação dos pacientes com sepse no Brasil, Rio Grande do Sul e Porto Alegre. *Rev. epidemiol. controle infecç*, 9(2), 149-154.

- Lakbar, I., De Waele, J. J., Tabah, A., Einav, S., Martin-Loeches, I., & Leone, M. (2020). Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence. *Adv Ther.*, 37(7), 3083-3096.
- Machado, F. R., Cavalcanti, A. B., Bozza, F. A., Ferreira, E. M., Carrara, F. S. A., Sousa, J L., & Azevedo, L. C. P. (2017). The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *The Lancet Infectious Diseases*,17(11), 1180 – 1189.
- Martínez, M. L., Plata-Menchaca, E. P., Ruiz-Rodríguez, J. C., & Ferrer, R. (2020). An approach to antibiotic treatment in patients with sepsis. *J. Thorac. Dis.*, 12(3), 1007–1021.
- Moraes, R. B., Guillén, J. A. V., Zabaleta, W. J. C., & Borges, F. K. (2016). Descalonamento, adequação antimicrobiana e positividade de culturas em pacientes sépticos: estudo observacional. *Rev Brasil de Terapia Intensiv*, 28(3), 315-322.
- Oliveira, V. M., Lewis, M. L., Moretti, M. M. S., Nascimento, A. P., Lobo, L. G., Urbanetto, J. S. (2020). Associação dos fatores demográficos e clínicos com a gravidade e desfecho da seps. *Research, Society and Development*, 9(9).
- Pedroso, J. V. M., Motter, F. R., Koba, S. T., Camargo, M. C., Toledo, M. I., Del Fiol, F. S., Silva, M. T., & Lopes, L. C. (2021). Feasibility of De-Escalation Implementation for Positive Blood Cultures in Patients With Sepsis: A Prospective Cohort Study. *Front. Pharmacol.*, 11.
- Pereira A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. Santa Maria/RS: UAB/NTE/UFMS.
- Razzaque, M. S. (2021). Implementation of antimicrobial stewardship to reduce antimicrobial drug resistance. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 19(5), 559-562.
- Routsi, C., Gkoufa, A., Arvaniti, K., Kokkoris, S., Tourtoglou, A., Theodorou, V., & Giamarellou, H. (2020). De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(12), 3665–3674.
- Santos, R. G., Alves, C. D. S., Lemos, L. B., Jesus, I. S., & Lemos, G. S. (2016). Prescrições de antimicrobianos de uso restrito de pacientes internados em um hospital de ensino. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*, 7(1), 8-12.
- Silva, L. M. N., Raposo, L. M., Oliveira, L. P. L., Carneiro, R. F., Oliveira, T. A., & Sugita, D. M. (2019). Levantamento do custo da internação por septicemia com base em protocolo atual de manejo da doença. *Revista Educação em Saúde*, 7(1), 47-57.
- Sogayar, A. M., Machado, F. R., Rea-Neto, A., Dornas, A., Grion, C. M., Lobo, S. M., & Silva, E. (2008). A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*, 26(5), 425-434.
- Tabah, A., Cotta, M. O., Garnacho-Montero, J., Schouten, J., Roberts, J. A., Lipman, J., & Waele, J. J. (2016). A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis*, 62(8), 1009-1017.
- Westphal, G. A., Pereira, A. B., Fachin, S. M., Barreto, A. C. C., Bornschein, A. C. G. J., Filho, M. C., & Koenig, A. (2019). Características e desfechos de pacientes com seps. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 31, 71-78.