



Antibióticos de última linha estão a falhar: opções para lidar com esta ameaça urgente aos doentes e sistemas de saúde

Síntese

O surgimento e a propagação de bactérias altamente resistentes, em especial daquelas resistentes a «antibióticos de última linha» como, por exemplo, os carbapenemes e a colistina, constituem um problema grave para a saúde pública e uma ameaça à segurança dos doentes e às economias da Europa e do mundo. Quando os antibióticos de última linha deixam de ser eficazes, isso significa que deixa de haver antibióticos para tratar os doentes, tornando estas infeções potencialmente fatais em adultos e crianças. A resistência a antibióticos de última linha compromete também a eficácia de intervenções médicas que salvam vidas, tais como tratamentos para o cancro e transplantes de órgãos. Por conseguinte, é imperativo que a disseminação destas bactérias altamente resistentes seja contida agora, em particular porque não se verifica o desenvolvimento de novos antibióticos e é provável que assim seja nos próximos anos.

Os doentes infetados com bactérias resistentes a antibióticos têm uma probabilidade mais elevada de desenvolverem complicações, sendo até três vezes mais provável que morram em resultado da infeção [1]. Estima-se que, em 2050, o peso global das mortes possa atingir os 10 milhões por ano se não forem tomadas medidas¹ [2]. Isto constitui um sério desafio ao funcionamento dos sistemas de saúde e representa custos económicos elevados para a sociedade.

Esta nota informativa pretende chamar a atenção dos decisores políticos para exemplos de medidas que podem ser tomadas a nível nacional e local para impedir a disseminação destas bactérias altamente resistentes. São ainda destacados estudos de casos que ilustram a implementação bem sucedida de tais medidas, com resultados positivos.

¹ As estimativas do impacto da resistência sobre a morbilidade e mortalidade baseiam-se em projeções que têm em conta todos os agentes antimicrobianos e não apenas os antibióticos.

O problema

O surgimento e a rápida disseminação global de bactérias altamente resistentes, em especial daquelas resistentes a antibióticos de última linha, constitui uma ameaça grave aos doentes, aos sistemas de saúde e à economia. Antibióticos como os carbapenemes e a colistina são considerados de «última linha» por serem os únicos antibióticos que ainda são eficazes no tratamento de infeções por bactérias resistentes a todos os outros antibióticos.

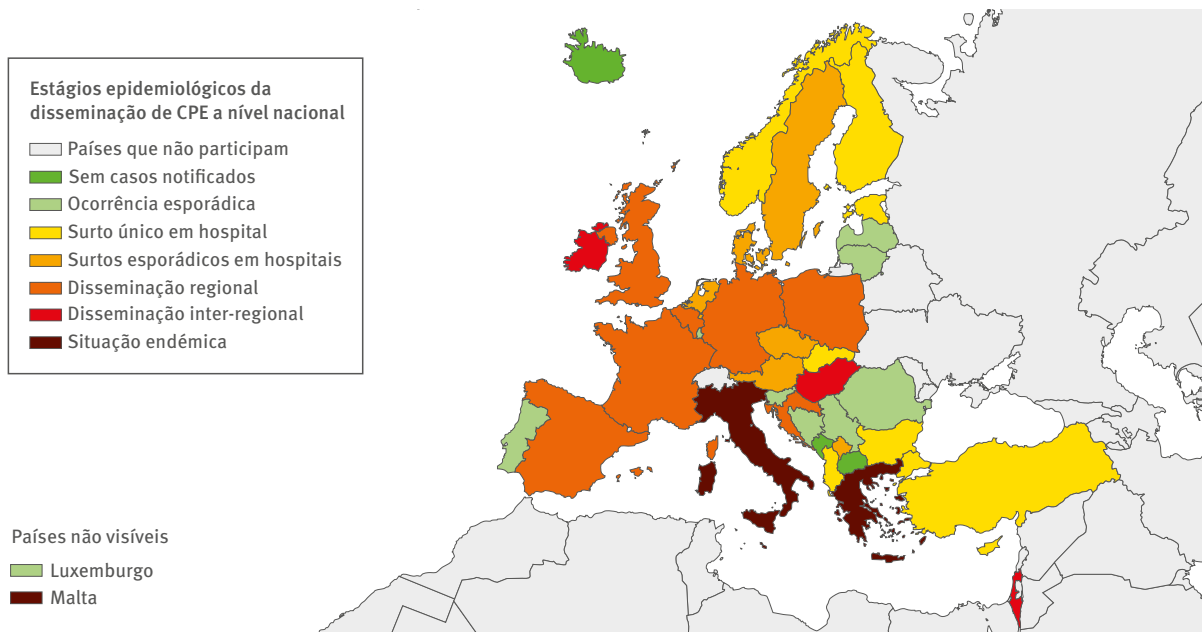
A propagação destas bactérias altamente resistentes encontra-se em diferentes fases nos vários países europeus (Figuras 1 e 2). Surto de bactérias resistentes aos carbapenemes têm vindo a ocorrer em diversos Estados-Membros da UE [3,4]. A colistina é o antibiótico de eleição quando os carbapenemes deixam de funcionar. O consumo humano de colistina quase duplicou na Europa entre 2010 e 2014, em particular em países que reportam níveis elevados de resistência aos carbapenemes [6]. Agora, a resistência à colistina também está a aumentar.

Apenas uma implementação concertada de medidas em todo o mundo, incluindo melhorias no controlo e na prevenção de infeções em hospitais e outras instituições de saúde, e também a utilização mais prudente de antibióticos, pode oferecer uma solução de longo prazo.

Implicações da inação

As infeções por bactérias altamente resistentes estão associadas a maus resultados para os doentes, a morbilidade e mortalidade mais elevadas, a custos mais altos e ao prolongamento da permanência dos doentes em hospitais. Estas bactérias constituem, assim, uma ameaça à segurança dos doentes [5]. Taxas de mortalidade elevadas, que variam entre 26 % e 44 % [6,7], estão diretamente associadas a infeções por estas bactérias altamente resistentes. Num estudo realizado em Israel,

Figura 1 Ocorrência de Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemase² em 38 países europeus, utilizando uma escala epidemiológica que indica a disseminação a nível nacional, 2013



verificou-se que os doentes infetados por estas bactérias tinham uma probabilidade quatro vezes mais alta de morrer da infeção que os doentes infetados por bactérias não resistentes [8].

Na Europa e na América do Norte, os hospitais gastam, em média, entre 10 000 a 40 000 euros adicionais no tratamento de cada doente infetado com uma bactéria resistente. O impacto associado de perda de produção económica devido à redução da eficiência da força de trabalho, a doenças prolongadas e a mortes provavelmente duplica esta estimativa [1].

A nível global, calcula-se que cerca de 700 000 mortes por ano³ possam ser atribuídas a infeções resistentes, incluindo não só estirpes de infeções bacterianas comuns, mas também o VIH, a tuberculose e a malária [9]. Se não forem invertidas as tendências atuais no que respeita a infeções e à resistência, tem vindo a ser sugerido que, em 2050, o número global de mortes possa atingir os 10 milhões todos os anos [2]. Este facto poderá também afetar a economia europeia e resultar na redução entre 1 % e 4,5 % do PIB europeu em 2050 [10].

O que pode ser feito?

É importante desenvolver uma estratégia em vários níveis que possa reduzir a entrada e a propagação destas bactérias altamente resistentes nos hospitais. Esta encontra-se delineada na Recomendação do Conselho da União Europeia (UE) sobre a segurança dos doentes, que inclui a prevenção e o controlo de infeções associadas aos cuidados de saúde [5]. Exemplos de medidas para a prevenção da disseminação de bactérias altamente resistentes são:

1. É essencial a criação de um grupo de trabalho multidisciplinar nacional composto por peritos na matéria e com o adequado apoio político. Este grupo de trabalho será responsável pela criação de políticas, recolha de dados e intervenção, quando necessário, ao nível nacional e hospitalar.

2. Assegurar que os hospitais têm um número adequado de profissionais com a formação apropriada no controlo de

² As Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemase são bactérias altamente resistentes que resistem aos carbapenemes por produzirem uma enzima, a carbapenemase.

³ As estimativas do impacto da resistência sobre a morbilidade e mortalidade baseiam-se em projeções que têm em conta todos os agentes antimicrobianos e não apenas os antibióticos.

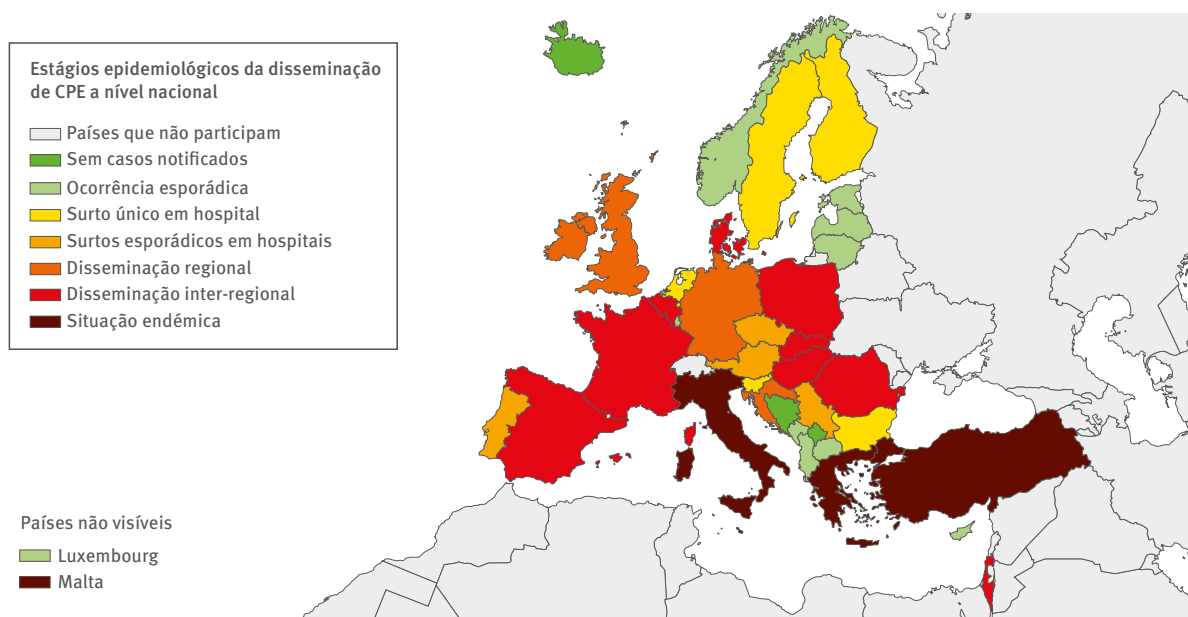
infeções (PCI) em relação ao número de camas. Um quociente de 1 PCI por cada 250 camas [11] tem sido o padrão; novas evidências poderão suportar um quociente de 1 PCI por cada 100 camas [12,13]. O quociente de PCI por número de camas é extremamente variável nos hospitais de toda a Europa [14].

3. Uma triagem ativa de doentes «de risco» na admissão hospitalar é um método eficaz para detetar se os doentes são portadores de bactérias altamente resistentes. Esta é crucial para a prevenção da sua propagação nos hospitais [15], uma vez que a deteção de um doente portador de bactérias altamente resistentes permite implementar de imediato medidas de prevenção da infeção [16,17]. Isto apenas é possível quando associado a um sistema de comunicação atempada de resultados positivos por parte do laboratório de microbiologia. Esta medida é especialmente relevante para os Estados-Membros da UE, uma vez que existe maior mobilidade de doentes entre os países para a receção de cuidados de saúde [18].

«Uma triagem ativa deve ser realizada em todos os doentes em risco de serem portadores destas bactérias altamente resistentes. O controlo da resistência aos antibióticos deve focar-se na implementação de medidas de controlo das infeções e no uso apropriado de antibióticos em hospitais e unidades de cuidados prolongados», afirma Andreas Voss (médico, PhD), Professor de Controlo de Infeções, Centro Médico da Universidade Radboud, Nijmegen, Países Baixos.

4. O isolamento dos doentes portadores de bactérias altamente resistentes, idealmente em quartos individuais ou, em alternativa, em áreas separadas tais como «enfermarias para isolamento de coortes», é uma importante medida de contenção da propagação destas bactérias [14,16]. Em 2012, a percentagem mediana de camas hospitalares em quartos individuais era de apenas 9,9 %, em média, na Europa, e abaixo de 5 % em oito países da UE/EEE [6].

Figura 2 Ocorrência de Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemase em 38 países europeus, utilizando uma escala epidemiológica que indica a disseminação a nível nacional, 2015



5. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a higiene das mãos é a «medida verdadeiramente mais importante» para a prevenção da transmissão de bactérias em hospitais [19,20]. O custo da promoção da higiene das mãos representa menos de 1 % do custo do tratamento de doentes com infeções associadas aos cuidados de saúde [19]. Observa-se uma ampla variação no consumo de higienizadores para as mãos à base de álcool nos hospitais de toda a Europa [14]. A implementação de uma higiene das mãos corretamente realizada tem de ser continuamente monitorizada e apoiada através de educação e auditorias.

A Recomendação do Conselho da UE relativa à utilização prudente de agentes antimicrobianos na medicina humana [21] enfatiza que o controlo da resistência aos antibióticos só pode ser conseguido através de uma combinação de prevenção de infeções e medidas de controlo associada à utilização prudente de antibióticos. Uma abordagem «Uma Só Saúde» é importante para assegurar a cooperação estreita entre a medicina humana e veterinária, para reduzir a utilização de antibióticos de última linha em animais destinados à produção de alimentos [22] [23].

Recursos úteis do ECDC:

Rápida avaliação dos riscos: Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemes [4]

Rápida avaliação dos riscos: Resistência à colistina mediada por plasmídeos em Enterobacteriaceae [23]

Revisão sistemática da eficácia das medidas de controlo de infeções para a prevenção da transmissão de Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemase (CPE) através da transferência transfronteiriça de doentes. Estocolmo: ECDC; 2014.

Estudos de casos

1. Triagem ativa no controlo de um grande surto hospitalar nos Países Baixos [24]

Num hospital dos Países Baixos, um grande surto de bactérias altamente resistentes inadequadamente controlado durante dois anos foi alvo de uma estratégia de contenção do surto em todo o hospital, incluindo:

- definição de categorias de doentes em risco de serem portadores de bactérias altamente resistentes;
- triagem ativa dos doentes de risco;
- isolamento preventivo de doentes de risco no momento da admissão;
- apoio imediato para o controlo do surto por parte do Instituto Nacional de Saúde Pública e do Ambiente e do Departamento de Microbiologia Médica do hospital.

A implementação de uma triagem ativa de doentes de risco em relação a bactérias altamente resistentes neste hospital foi uma medida fundamental para o controlo bem sucedido deste surto. Além disso, outras instituições de saúde da região foram informadas e aconselhadas a triar os doentes quanto à possibilidade de serem portadores de bactérias altamente resistentes quando admitidos no hospital afetado durante o surto.

2. Medidas tomadas para controlar um surto local na enfermaria de um hospital na Grécia [25]

Numa enfermaria de um hospital grego, implementou-se uma intervenção multifacetada para o controlo de infeções durante um período de três anos, como forma de controlar a propagação de bactérias altamente resistentes.

O programa consistiu em:

- triagem ativa de todos os doentes em relação a estas bactérias altamente resistentes na altura da sua admissão na enfermaria;
- triagem semanal de todos os doentes com resultados negativos no momento da admissão;

- colocação de todos os doentes portadores em quartos individuais ou enfermarias para isolamento de coortes;
- pessoal de enfermagem dedicado;
- utilização de precauções de contacto;
- monitorização da implementação correta da higiene das mãos.

Esta intervenção resultou numa redução significativa das infeções causadas por bactérias altamente resistentes. Dezoito meses depois da implementação da intervenção, a prevalência de doentes portadores destas bactérias reduziu-se de 12,3 % para 0 %. O sucesso desta intervenção a nível local demonstra que podem ser atingidos bons resultados mesmo em países que apresentam níveis elevados de resistência em termos globais.

3. Uma estratégia para controlar um surto a nível nacional em Israel [26]

Em Israel, o Ministério da Saúde lançou uma intervenção multifacetada a nível nacional para conter a propagação de bactérias altamente resistentes que tinha lugar nos hospitais de todo o país.

Esta intervenção a nível nacional consistiu em três componentes principais:

- Comunicação obrigatória de todos os doentes portadores de bactérias altamente resistentes às autoridades de saúde pública;
- Isolamento obrigatório dos portadores hospitalizados em quartos individuais ou enfermarias para isolamento de coortes;
- Criação de uma *taskforce* profissional multidisciplinar reportando diretamente ao Ministério da Saúde. Esta *taskforce* recebeu autoridade estatutária para recolher dados diretamente dos hospitais e intervir no controlo dos surtos. No âmbito deste enquadramento, todos os laboratórios de microbiologia foram obrigados a aderir às orientações de uniformização de padrões de deteção e relatórios.

Nos hospitais de cuidados agudos em Israel, a incidência mensal de infeções por bactérias altamente resistentes reduziu-se de 55,5 para 11,7 casos por cada 100 000 doentes-dias no prazo de um ano. Além disso, a adesão a esta intervenção evitou o aparecimento de novos casos.

O empenho político ao mais alto nível, bem como a dedicação e cooperação dos decisores políticos e dos profissionais de saúde, tornaram esta intervenção num sucesso.

Fontes

Este documento foi elaborado com base nos seguintes relatórios, artigos e bibliografia:

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action. Paris: OECD; 2015.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: The Review on Antimicrobial Resistance; 2016.
3. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Euro Surveill. 2015;20(45).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-8 April 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
5. Council of the European Union. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Official Journal of the European Union (OJ C 151,

- 3.7.2009, p. 1).
6. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis. 2014 Jul;20(7):1170-5.
7. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Oct;30(10):972-6.
8. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Mar;52(3):1028-33.
9. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: The Review of Antimicrobial Resistance; 2014.
10. KPMG LLP. The global economic impact of anti-microbial resistance. London: KPMG; 2014. Available from: <https://www.kpmg.com/UK/en/IssuesAndInsights/ArticlesPublications/Documents/PDF/Issues%20and%20Insights/amr-report-final.pdf>
11. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol. 1985 Feb;121(2):182-205.
12. O'Boyle C, Jackson M, Henly SJ. Staffing requirements for infection control programs in US health care facilities: Delphi project. Am J Infect Control. 2002 Oct;30(6):321-33.
13. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. Lancet Infect Dis. 2015 Feb;15(2):212-24.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
15. Lerner A, Romano J, Chmelnitsky I, Navon-Venezia S, Edgar R, Carmeli Y. Rectal swabs are suitable for quantifying the carriage load of KPC-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1474-9.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
17. Lowe CF, Katz K, McGeer AJ, Muller MP. Efficacy of admission screening for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae. PLoS ONE. 2013;8(4).
18. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare. Official Journal of the European Union (OJ L 88, 4.4.2011, p. 45–65).
19. World Health Organization. Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multidrug resistant organisms in health-care settings. Geneva: WHO; 2014. Available from: http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO_literature-review.pdf
20. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Geneva: WHO; 2009. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf
21. Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Official Journal of the European Communities. 2002 (45):13-6.
22. European Medicines Agency. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. London: EMA; 2016.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2016.
24. Dautzenberg MJ, Ossewaarde JM, de Kraker ME, van der Zee A, van Burgh S, de Greeff SC, et al. Successful control of a hospital-wide outbreak of OXA-48 producing Enterobacteriaceae in the Netherlands, 2009 to 2011. Euro Surveill. 2014;19(9).
25. Spyridopoulou K, Psychogiou M, Sypsa V, Goukos D, Miriagou V, Markogiannakis A, et al. Successful control of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae (CP-Kp) transmission in a haematology unit: The pivotal role of active surveillance. 25th ECCMID: Copenhagen, Denmark; 2015.
26. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis. 2011 Apr 1;52(7):848-55.

As notas informativas do ECDC são artigos curtos que destacam um problema de saúde pública específico e propõem ideias fundamentadas sobre o que pode ser feito para a sua resolução, e destinam-se aos decisores políticos e personalidades influentes a nível europeu, nacional e regional. Os ficheiros InDesign são publicados juntamente com a versão PDF para que o documento possa ser adaptado para utilização a nível nacional, por exemplo, através da tradução do texto para outras línguas. Citação sugerida: Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças. Antibióticos de última linha estão a falhar: opções para lidar com esta ameaça urgente aos doentes e sistemas de saúde Estocolmo: ECDC; 2016. Número de catálogo: TQ-06-16-176-PT-N ISBN: 978-92-9498-002-1 DOI: 10.2900/77924 Capa: Eric Bridiers, Missão EUA em Genebra. Creative Commons (CC BY 2.0) © Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças, 2016 Reprodução autorizada mediante indicação da fonte.