

Título: Perfil dos pacientes submetidos à prescrição de antibióticos na pancreatite aguda em um Hospital privado de Florianópolis, Santa Catarina.

Title: Profile of patients undergoing antibiotic prescription in acute pancreatitis in a private Hospital in Florianópolis, Santa Catarina.

Autores: Thaynara Karoline de Souza Pereira¹, Marianges Zadrozny Gouvêa da Costa²

Thaynara Karoline de Souza Pereira ¹
Coleta de dados, execução de pesquisa, redação de texto e análise estatística.
thaynarapereira@gmail.com
Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)
Palhoça, Santa Catarina, Brasil

Marianges Zadrozny Gouvêa da Costa²
Coleta de dados, execução de pesquisa e redação de texto.
marianges.costa@gmail.com
Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)
Palhoça, Santa Catarina, Brasil.

Florianópolis – Santa Catarina – Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum conflito de interesse a declarar.

RESUMO

Contexto: Aproximadamente 5 a 10% dos pacientes com Pancreatite Aguda (PA) desenvolvem necrose e cerca de 30% destes pacientes desenvolvem infecção, aumentando mais que o dobro o risco de mortalidade. O tratamento da PA passou por uma grande revolução nas últimas décadas e estudos recentes defendem procedimentos minimamente invasivos e tem como base a antibioticoterapia. A subutilização dos antibióticos pode levar a um tratamento inadequado, enquanto o uso excessivo estimula o surgimento da flora bacteriana resistente. **Objetivo:** Avaliar o perfil dos pacientes submetidos à prescrição de antibióticos na PA. **Método:** Estudo transversal, realizado em hospital privado de Florianópolis (SC) no período de janeiro de 2011 a julho de 2019. A coleta de dados se deu por meio de prontuários e as variáveis foram analisadas através de frequência simples, relativa e medidas de tendência central. **Resultados:** A amostra foi composta por 38 pacientes submetidos à antibioticoterapia em sua maioria do sexo feminino (60,5%), faixa etária entre 40 e 59 anos (47,3%) e classificação revisada de Atlanta grave (47,4%). Três (7,9%) pacientes foram a óbito, sendo 2 por falência orgânica decorrente da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) na fase inicial da doença e um após necrosectomia. Uma ampla gama de antibióticos foi utilizada, sendo o Meropenem o mais prescrito (39,5%), seguido da combinação de Ampicilina com Sulbactam (28,9%). Culturas positivas evidenciaram *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a Carbapenêmicos. **Conclusão:** Constatou-se a aderência do serviço à nova abordagem minimamente invasiva, reservando a necrosectomia aos casos de falha terapêutica. Pacientes com infecção (peri)pancreática receberam maior número de esquemas antimicrobianos diferentes, o que demonstra a gravidade deste grupo. Identificamos perfis de sensibilidade a antimicrobianos piores quando comparados a maioria das infecções do mesmo hospital.

Palavras-chave: Pancreatite, antibioticoterapia.

ABSTRACT

Context: Approximately 5 to 10% of Acute Pancreatitis (AP) patients develop necrosis and just about 30% of these patients evolve to infection, increasing more than twice the risk of mortality. The AP treatment has undergone a great revolution in the last decades and recent studies defends the use of a minimally invasive procedures focusing in the antibiotic therapy. The underuse of antibiotic can lead to inadequate treatment, while the overuse stimulates the emergence of resistant bacterial flora. **Objective:** To evaluate the profile of patients submitted to antibiotic prescription in AP. **Method:** Cross-sectional study, conducted in a private hospital in Florianopolis (SC) from January 2011 to July 2019. The data were collected through medical records and the variables were analyzed through simple frequency, relative frequency and measures of central tendency. **Results:** The sample was composed of 38 patients submitted to antibiotic therapy in their majority of female sex (60.5%), age group between 40 to 59 years old (47.3%) and considered severe by the revised Atlanta classification (47.4%). Three patients (7.9%) died, two of them died after an organ failure due to systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in the initial phase of the disease and the other one was after the necrosectomy. A wide range of antibiotics were used. The Meropenem was the most prescribed (39.5%), followed by the combination of Ampicillin with Sulbactam (28.9%). Positive cultures showed *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* resistant to Carbapenemics. **Conclusion:** The adherence of the service to the new minimally invasive approach was verified and the necrosectomy was reserved for cases of therapeutic failure. Patients with (peri)pancreatic infection received a greater number of different antimicrobial regimens, which demonstrates the severity of this group. We identified worse antimicrobial sensitivity profiles when compared to most infections in the same hospital.

Key words: pancreatitis, antibiotic therapy.

INTRODUÇÃO

A Pancreatite Aguda (PA) é caracterizada por processo inflamatório agudo do pâncreas com envolvimento variável de outros tecidos ou sistemas¹. O quadro clínico pode iniciar-se com dor abdominal na região epigástrica associada à distensão, acompanhada ou não de náuseas e vômitos. Em geral, há acometimento da faixa etária entre 30 a 60 anos². Os fatores etiológicos mais frequentes são os cálculos biliares e o consumo de álcool em cerca de 80% dos casos³. A incidência global da PA varia de 4,9 a 73,4 casos por ano para cada 100.000 habitantes⁴. Já a incidência no Brasil, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde varia geograficamente; sendo a média do país de 19 casos para cada 100.000 habitantes⁵⁻⁷.

A PA possui duas fases críticas, a fase inicial abrange as duas primeiras semanas após o diagnóstico e a fase tardia começa após a segunda semana. Enquanto a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e a falência orgânica (FO) dominam a fase inicial, a fase tardia é caracterizada por complicações locais como a necrose, coleções pancreáticas, incluindo a infecção que é mais prevalente nessa fase. Aproximadamente 10% dos pacientes com PA desenvolvem necrose do parênquima pancreático⁸ que está associada aos tipos moderados e graves da doença⁹ e cerca de 30% destes pacientes desenvolvem infecção como complicação¹⁰. O risco de mortalidade aumenta mais do que o dobro quando a necrose pancreática está infectada¹¹.

No passado, a intervenção cirúrgica era a primeira ou a única opção para o tratamento da necrose infectada. No entanto, estudos recentes têm defendido a chamada "Step-up approach". Nessa abordagem, o tratamento é realizado em etapas visando procedimentos minimamente invasivos tendo como base a antibioticoterapia, seguido da intervenção endoscópica ou percutânea, sendo que a intervenção cirúrgica é realizada somente quando os procedimentos iniciais não obtiveram os resultados esperados⁹.

Ao analisar o tratamento da PA infectada das últimas duas décadas, observa-se uma evolução extraordinária, uma vez que o tratamento pode ser iniciado exclusivamente com antibióticos e somente a piora clínica implicará em alguma forma de intervenção¹³. Dessa maneira, a antibioticoterapia é considerada fundamental para essa doença, na medida em que a subutilização desses medicamentos pode levar a um tratamento inadequado da infecção, enquanto o uso excessivo estimula o surgimento da flora bacteriana resistente e leva à redução das opções de tratamentos disponíveis. Na prática clínica, é provável que as razões subjacentes à prescrição de antibióticos na PA sejam complexas e multifatoriais e a utilização da antibioticoterapia de maneira adequada, particularmente evitando a prescrição excessiva, é

de extrema importância para o curso da doença¹². Dessa maneira, o presente estudo busca um melhor entendimento sobre o uso dos antibióticos no tratamento da PA, e tem como objetivo avaliar o perfil dos pacientes submetidos à prescrição de antibióticos na PA.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, realizado nas unidades de internação e emergência de um hospital privado da cidade de Florianópolis – Santa Catarina. Foram estudados pacientes com diagnóstico de PA no período de 01 de janeiro de 2011 a 31 de julho de 2019. Foram incluídos os pacientes com mais de 18 anos e com tempo de internação igual ou maior que três dias e submetidos a antibiótico terapia, sendo excluídos aqueles com suspeita de PA não confirmada.

As variáveis coletadas foram distribuídas em (1) características demográficas: faixa etária (18 a 39/ 40 a 59/ > 60 anos) e sexo (feminino/ masculino); (2) características clínicas: etiologia (biliar/ alcoólica/ hipertrigliceridemia/ pós-CPRE/ outra), classificação revisada de Atlanta (leve/ moderada/ grave); (3) evolução: tempo de internação (dias), necessidade de Unidade de Terapia Intensiva - UTI (sim/não), necrose pancreática (sim/não), quantidade de necrose (< 30%/ 30-50%/ > 50%), presença de coleções pancreáticas ou peripancreáticas (sim/não), intervenção cirúrgica (sim/não) e óbito (sim/não); (4) antibioticoterapia: uso de antibiótico (sim/não), tipo de antibiótico, motivo da prescrição do antibiótico (infecção da necrose pancreática/ infecção secundária de coleções/ infecção extrapancreática/ indicação de origem desconhecida ou não relatada), tempo de uso do antibiótico (dias), quantidade de antibiótico utilizados em cada paciente (número absoluto), número de esquemas antimicrobiano utilizados (número absoluto) - sendo que foi considerado esquema de antibiótico diferente cada troca ou adição de antimicrobiano, cultura positiva (bactéria encontrada e sensibilidade a antimicrobianos).

Os dados foram tabulados no *Software Windows Excel* e importados para o *Software Statistical Package for the Social Science* 18.0 para a análise estatística. Na análise descritiva, as variáveis qualitativas foram apresentadas em frequência simples e relativa, já as variáveis quantitativas foram analisadas através de medidas de tendência central (mediana).

O presente estudo atende aos princípios bioéticos determinados pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, através dos preceitos de beneficência, não maleficência, justiça, equidade e autonomia. Foram adotadas as normas éticas que definem o uso de dados clínicos para fins de estudos científicos. O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de

Ética da UNISUL e do Comitê de Aprovação de Projetos do Instituto Baía-Sul de Ensino e Pesquisa, sendo aprovado posteriormente sob o CAAE de número 17500719.5.0000.5369.

RESULTADOS

Dos 92 pacientes internados com diagnóstico de PA e permanência hospitalar maior que 3 dias, 38 (41,3%) foram submetidos à prescrição de antibióticos e dessa maneira, incluídos nesse estudo. A análise descritiva das variáveis demográficas, clínicas e evolução desses pacientes está apresentada na Tabela 1. Essa amostra foi composta em sua maioria por pacientes do sexo feminino (60,5%) e faixa etária entre 40 e 59 anos (47,4%).

Em relação às características clínicas, a maioria dos pacientes apresentava pancreatite de etiologia biliar (55,3%) e quadros graves segundo os critérios da classificação revisada de Atlanta (47,4%) (Tabela 1).

Quanto a evolução, 8 (21%) pacientes apresentaram necrose do tecido pancreático identificada em tomografia computadorizada (TC), dentre estes, em 7 haviam coleções associadas à necrose e além destes, outros 5 pacientes exibiram coleções pancreáticas ou peripancreáticas isoladamente, totalizando portanto presença de coleções pancreáticas ou peripancreáticas em 12 (31,6%) dos pacientes. Treze (34,2%) necessitaram de estadia em UTI e apenas 2 (5,3%) pacientes foram submetidos à cirurgia pancreática – necrosectomia. Dentre os pacientes submetidos à necrosectomia pancreática, um teve tempo de internação hospitalar de 30 dias e alta com desfecho favorável, já o segundo paciente foi a óbito após o procedimento cirúrgico contabilizando 49 dias de internação. Nesta casuística, 3 (7,9%) pacientes foram a óbito, todos apresentavam PA grave, sendo que em 2 pacientes o óbito foi por falência orgânica decorrente da SIRS na primeira semana após o diagnóstico de PA. (Tabela 1).

A análise descritiva quanto ao uso de antibióticos de acordo com a classificação revisada de Atlanta para pancreatite está apresentada na Tabela 2. Avaliados pela gravidade do episódio, 16 (42,1%) pacientes que receberam antibioticoterapia apresentavam formas leves da doença, sendo que em 12 (75%) desses pacientes a indicação foi por infecção extrapancreática descoberta durante a internação hospitalar. Por outro lado, 4 (10,5%) pacientes tratados com antibióticos manifestavam PA moderada e 18 (47,4%) PA grave, em 12 (31,5%) dos pacientes com PA grave, a indicação da antibioticoterapia ocorreu na presença de necrose ou coleções pancreáticas ou peripancreáticas. Do total de 38 pacientes, 7 (18,4%) foram submetidos à prescrição de antibióticos sem que houvesse a descrição da indicação para o seu uso relatada nos prontuários e 18 (47,3%) utilizaram esse medicamento

devido à infecção extrapancreática, sendo a colecistite aguda a indicação mais prevalente. O tempo de internação foi maior nos pacientes com PA grave com mediana de 23 dias. Quanto ao tempo de uso da antibioticoterapia a mediana foi de 15 dias na PA moderada e grave (Tabela 2).

As Tabelas 3 e 4 descrevem os tipos de antibióticos utilizados, acompanhados de sua indicação. O Meropenem, antibiótico de amplo espectro, foi o mais frequentemente prescrito (15 pacientes [39,5%]), seguido da combinação de Ampicilina com Sulbactam (11 pacientes [28,9%]). Na maioria dos casos a prescrição de Meropenem foi opção quando o paciente exibia necrose ou coleções pancreáticas ou peripancreáticas no exame de imagem. Dezoito pacientes (47,4%) utilizaram somente um esquema de antibiótico durante sua internação, enquanto 14 (36,8%) receberam dois esquemas distintos e os outros 6 (15,8%) pacientes utilizaram três ou mais regimes. A prescrição de maior número de esquemas antimicrobianos ocorreu em maior frequência nos pacientes com presença de necrose ou coleções pancreáticas ou peripancreáticas do que naqueles em que o tratamento foi prescrito por outras indicações.

Na tabela 5 estão ilustrados os diferentes patógenos isolados e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Dentre os 38 pacientes avaliados nesse trabalho, 11 (28,9%) obtiveram culturas positivas, destes, a maioria possuía necrose pancreática ou coleções identificadas em TC. Dois desses patógenos recebem destaque por serem bactérias Gram-negativas com capacidade de multirresistência a antibióticos que são: a *Klebsiella pneumoniae* (2 pacientes [18,1%]) e a *Pseudomonas aeruginosa* (2 pacientes [18,1%]). Ambas as bactérias apresentaram resistência à classe dos antibióticos Carbapenêmicos (Ertapenem, Meropenem e Imipenem) e potentes Betalactâmicos associadas a inibidores de Beta-lactamase como a Piperacilina mais Tazobactam. Já a *Escherichia coli*, bactéria também Gram-negativa, apresentou resistência somente às Quinolonas (Ciprofloxacino e Norfloxacino).

DISCUSSÃO

Na população de pacientes internados por PA, a frequência de 41,3% de prescrição de antibióticos é semelhante à encontrada na literatura e reflete a indicação, não somente por suspeita de infecção de áreas de necrose pancreática ou de coleções pancreáticas e peripancreáticas, mas também por infecções extrapancreáticas identificadas. Na revisão de literatura publicada por Baltatzis *et al.* em 2016, ocorrem por vezes percentuais ainda maiores de prescrição de antibióticos do que no presente estudo, devido à indicação por profilaxia¹², o que não foi identificado nos prontuários dessa pesquisa. O perfil demográfico e clínico dos pacientes submetidos à antibioticoterapia na vigência da PA desse estudo está de acordo com

a literatura uma vez que a maior parte dos pacientes está na faixa etária entre 40 a 59 anos (47,4%) e possuem etiologia de origem biliar (55,3%), dado que esta é a faixa etária mais comumente acometida por esta doença e a etiologia biliar é a mais frequente^{5,12}. Foram classificados com PA grave 47,4% dos pacientes incluídos neste estudo, o que se justifica por tratar-se de pacientes infectados, o que acarreta morbimortalidade aos acometidos¹⁴.

Durante a evolução clínica, dos 8 (21%) pacientes que foram diagnosticados com necrose do parênquima pancreático, somente 2 evoluíram com piora clínica após início do tratamento e assim submetidos à necrosectomia, sendo que um desses pacientes foi a óbito após o procedimento cirúrgico. Esses achados se correlacionam com a abordagem atual “Step up approach” visto que a necrosectomia é considerada um trauma cirúrgico significativo e de pior evolução em pacientes em estado crítico, pois apresenta altas taxas de morbidade (34-95%), mortalidade (13-39%) e insuficiência pancreática. Dessa maneira, uma nova abordagem ganhou espaço nas discussões científicas e na prática clínica nas últimas duas décadas^{13,15}.

O *Trial* PANTER, estudo multicêntrico e randomizado, comparou o tratamento por necrosectomia aberta com a “Step up approach”, que consiste em uma terapêutica por etapas e tem como primeira intervenção invasiva a drenagem percutânea. A partir deste trabalho, disseminou-se o conceito de abordagem minimamente invasiva, reservando-se a necrosectomia aos casos de falha terapêutica¹⁶. Outros estudos corroboram com essa nova maneira de intervir no tratamento da PA, Runzi *et al.* publicaram a primeira grande série de tratamento conservador na necrose pancreática infectada, avaliando 28 pacientes dos quais 16 não foram submetidos à cirurgia, dentre esses últimos, 6 pacientes evoluíram de maneira satisfatória e a mortalidade apresentada no estudo foi de 12,5%¹⁷. Rasslan *et al.*, apresentaram uma série de 6 pacientes com necrose e infecção pancreática evidenciada por gás em retroperitônio, tratados exclusivamente com antibiótico resultando em evolução favorável. Dessa maneira, com base na literatura, evidencia-se que o início do tratamento deve ser exclusivo com antibiótico, restringindo-se aos casos com infecção previamente diagnosticada, situação que, em geral, ocorre a partir da segunda ou terceira semana de evolução da PA. Os antibióticos mais utilizados nos casos de infecção de necrose pancreática são aqueles com boa penetração no tecido pancreático como Carbapenêmicos, Quinolonas e Metronidazol¹³.

Ao avaliar a indicação para o uso de antibióticos, na maioria dos casos a indicação estava clara no registro de prontuário, porém em 7 (18,4%) dos pacientes não foi possível identificar a indicação da antibioticoterapia prescrita. Esse dado pode refletir a limitação inerente ao estudo retrospectivo que depende do preenchimento adequado do prontuário,

porém pode também indicar a tendência atual de alguns países como o Canadá (25,5%)¹⁸ e o Reino Unido (30,7%)¹² onde os pacientes com PA receberam antibiótico de maneira injustificada, ou seja, sem ter uma comprovação clínica, laboratorial ou de imagem de uma infecção. Ressalta-se, nesses casos, a possibilidade de antibiótico profilaxia. Segundo as diretrizes IPA/APA não é recomendado o uso de antibiótico profilaxia para a prevenção de complicações infecciosas na PA. De acordo com uma meta-análise recente de 14 ensaios clínicos randomizados, não há evidências para apoiar o uso rotineiro dessa prática¹⁹. Quanto a profilaxia em infecções extrapancreáticas, o estudo de Mourad *et al.* não evidenciou melhora dos resultados, demonstrando que a mortalidade (9% vs. 0%, $P = 0,043$) e a morbidade (36% vs. 5%, $P = 0,002$) daqueles tratados de maneira profilática foi significativamente maior em comparação com aqueles não tratados²⁰. Uma razão potencial para a não utilização da profilaxia é o desenvolvimento de bactérias multirresistentes, que está associado à estadia hospitalar prolongada e à evolução clínica com resultados desfavoráveis^{21,22}. Um fator importante que interfere na decisão de quando iniciar o antibiótico na PA se dá pela dificuldade na distinção entre SIRS e infecção visto que os sinais clínicos, como febre, taquicardia, elevada contagem de leucócitos e PCR podem ser semelhantes em ambos os cenários¹². A fim de elucidar essas duas entidades, alguns estudos sugerem que a procalcitonina seria um bom marcador para a suspeita de infecção na fase inicial da PA, já que seus níveis aumentam rapidamente em resposta a estímulo pró-inflamatório de origem bacteriana e caem após o sucesso do tratamento^{23,24}.

Sobre o uso de antibióticos e a gravidade da PA, dos 18 (47,4%) pacientes com PA grave, 12 apresentaram complicações como necrose e/ou coleções pancreáticas e peripancráticas, 4 foram tratados por infecções extrapancreáticas e em 2 pacientes a indicação não estava relatada. As indicações da prescrição de antimicrobianos na população de pacientes com PA grave está de acordo com quadros críticos manifestados por infecções que acarretam risco elevado de mortalidade¹¹. Por outro lado, 16 (42,1%) pacientes foram classificados com PA leve, destes, 12 foram tratados por indicação de infecção extrapancreática e 4 sem indicação relatada. Segundo Baltatzis *et al.*, existe um uso substancial dos antibióticos durante o curso clínico da PA com tendência ao excesso em pacientes com PA leve. Nesse cenário, a menos que haja indicação para a prescrição de antibióticos no tratamento de infecção comprovada, não há benefício para o seu uso¹².

Segundo Brown *et al.*, aproximadamente um terço dos pacientes com PA sofrem complicações de infecção extrapancreática²⁵. No presente estudo, 18 (47,3%) pacientes tiveram esse diagnóstico, sendo que destas, a infecção mais prevalente foi a colecistite aguda

(8 pacientes), seguida da pneumonia (4 pacientes) e da infecção do trato urinário (ITU). Jung *et al.* afirmam que a pneumonia é a infecção extra-abdominal mais comum em pacientes com PA grave admitidos em UTI²⁴ e outro estudo como o de Moka *et al.* sugere que a pneumonia em pacientes com PA prolonga o curso de internação e aumenta a mortalidade¹⁴.

Os antibióticos mais utilizados no presente estudo foram o Meropenem em 15 (39,5%) pacientes, Ampicilina mais Sulbactam em 11 (28,9%) pacientes, seguido da Ceftriaxona e Metronidazol ambos em 8 (21%) pacientes. A prescrição de Meropenem foi empregada na maioria dos pacientes com infecção de tecido pancreático e peripancreático, fundamentada pela adequada penetração nestes tecidos. O número de esquemas de antibióticos foi maior nos pacientes com complicações locais decorrentes da PA, demonstrando a gravidade deste grupo de pacientes. No entanto, é necessária vigilância contínua, pois múltiplos regimes de amplo espectro criam um alto risco no surgimento de flora resistente em pacientes que já apresentam doença grave e comprometimento fisiológico¹².

Dentre os 11 patógenos encontrados, as bactérias Gram-negativas foram as mais prevalentes, o que condiz com a literatura uma vez que *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* são considerados os agentes predominantes em pacientes com PA^{14,25}. As bactérias Gram-negativas são os principais microorganismos causadores de infecção secundária na PA, na qual as infecções hospitalares desempenham um papel importante. O perfil de resistência a drogas dessas bactérias é seriamente ameaçador e os antibióticos comumente usados na PA estão perdendo gradualmente a sua eficácia²⁶.

Nesse estudo, o percentual de resistência à classe dos Carbapenêmicos (Ertapenem, Meropenem e Imipenem) e Beta-lactâmicos associados a inibidores de Beta-lactamase, como a Piperacilina mais Tazobactam, foi de 50% em *Klebsiella pneumoniae* e 100% em *Pseudomonas aeruginosa*. Moka *et al.*, relataram uma tendência marcante de resistência aos Carbapenêmicos, Amoxicilina e Cefalosporinas de terceira geração em pacientes com PA¹⁴. Em contrapartida, Su *et al.* demonstraram que 100% das bactérias Gram-negativas encontradas eram sensíveis aos Carbapenêmicos²⁷. Por outro lado, a bactéria *Escherichia coli* deste estudo apresentou percentual de 25% de resistência somente às Quinolonas (Ciprofloxacino e Norfloxacino). Fato relevante uma vez que a tendência atual é de um fenômeno crescente na resistência aos antibióticos tendo como consequência *Escherichia coli* multirresistentes¹⁴. No Hospital Baía Sul, local em que foi realizada a pesquisa, o percentual de resistência da *Klebsiella pneumoniae* aos Carbapenêmicos foi de 25% tanto em 2018 como em 2019 e para Beta-lactâmicos com inibidor de Beta-lactamase o percentual de resistência

reduziu de 44 para 36% de 2018 para 2019; já o percentual de resistência da *Pseudomonas aeruginosa* aos Carbapenêmicos foi de 22% em 2018 e de 29% em 2019 e o percentual de resistência aos Beta-lactâmicos com inibidor de Beta-lactamase foi de 18% em 2018 e 29% em 2019; no caso da *Escherichia coli* o percentual de resistência às Quinolonas foi de 19% em 2018 e de 21% em 2019²⁸. A casuística da presente pesquisa identificou bactérias com perfis de sensibilidade piores do que na maioria das infecções do mesmo hospital. Uma hipótese para a alta incidência de resistência aos Carbapenêmicos se dá pela gravidade destes pacientes, com necessidades de múltiplos esquemas antimicrobianos bem como da necessidade de permanência prolongada em UTI onde a flora hospitalar é selecionada devido ao uso de antibióticos de terceira e quarta geração na maioria dos pacientes admitidos¹⁴.

O estudo apresenta algumas limitações tais como: o método retrospectivo que está sujeito à insuficiência de dados nos prontuários eletrônicos, a amostra ter um número reduzido de pacientes e a dificuldade em determinar o motivo pelo qual alguns dos pacientes receberam antibióticos. Desta forma, constata-se que o presente trabalho abre a oportunidade para futuros estudos, idealmente prospectivos, que possam ampliar a investigação sobre o uso de antibióticos na PA, assunto de extrema importância na prática clínica.

CONCLUSÃO

Frente às informações obtidas através da coleta de dados de pacientes submetidos à prescrição de antibióticos na vigência de PA, concluímos que:

- Houve aderência à nova abordagem minimamente invasiva no tratamento da PA, reservando a necrosectomia aos casos de falha terapêutica, o que determinou baixa mortalidade.
- Pacientes com infecção pancreática e peripancreática tiveram o Meropenem como o antibiótico mais prescrito e receberam maior número de esquemas antimicrobianos, o que demonstra a gravidade deste grupo de pacientes.
- Na análise da flora bacteriana, identificamos perfis de sensibilidade a antimicrobianos piores quando comparados a maioria das infecções do mesmo hospital.

Os antibióticos são componentes imprescindíveis no tratamento de pacientes com infecção associada à PA, o que torna relevante o emprego de protocolos de conduta que levem em consideração o perfil de resistência da flora bacteriana local.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sarr MG. 2012 Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(3):118–24.
2. Santos JS, Elias Júnior J, Scarpelini S, Sankarankutty AK. Pancreatite aguda: atualização de conceitos e condutas. *Medicina, Ribeirão Preto.* 2003;36(2):266-82.
3. Thevenot A, Bournet B, Otal P, et al. Endoscopic Ultrasound and Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in patients with Idiopathic Acute Pancreatitis. 2013;58(8):2361-8.
4. Tenner S, Baillie J, DeWitt, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(9):1400-15.
5. Brasil. Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística – IBGE. Características gerais da população. Censo Demográfico 2010 [Acessado em 7 de maio de 2019] Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/populacao/pop_Censo2000.pdf.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. Informações de saúde – 2014 [Acesso em 7 de maio de 2019] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/mrbr.def>.
7. Souza GD, Souza LR, Cuenca R, Gerônimo BS, Souza GM, Vilela VM. Entendendo o consenso internacional para as pancreatites agudas: Classificação de Atlanta 2012. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(3):206-10.
8. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Acute pancreatitis classification working group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-11.
9. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* 2012;256(6):875-80.
10. da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, Horvath KD, Werner J, Carter CR, et al. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 2014;101(1):65-79.
11. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2016;16(5):698-707.
12. Baltatzis M, Jegatheeswaran S, O'Reilly DA, Siriwardena AK. Antibiotic use in acute pancreatitis: global overview of compliance with international guidelines. *Pancreatology.*

2016;16(2):189-93.

13. Rasslan R, da Costa Ferreira F, Bitran A, Utiyama E, Rasslan S. Necrose pancreática com infecção: estado atual do tratamento. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(5):521-29.
14. Moka P, Goswami P, Kapil A, et al. Impact of antibiotic-resistant bacterial and fungal infections in outcome of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2018;47:489–94.
15. Rasch S, Phillip V, Reichel S, Rau B, Zapf C, Rosendahl J, et al. Open Surgical versus Minimal Invasive Necrosectomy of the Pancreas-A Retrospective Multicenter Analysis of the German Pancreatitis Study Group. *PLoS One.* 2016;11:9.
16. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1491–502.
17. Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas.* 2005;30(3):195-9.
18. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Compliance with evidence-based guidelines in acute pancreatitis: an audit of practices in university of toronto hospitals. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:392–400.
19. Working Group IAP/APA. Acute Pancreatitis Guidelines IAP/APA evidence based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13:1–15.
20. Mourad MM, Evans R, Kalidindi V, Navaratnam R, Dvorkin L, Bramhall SR. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017;99:107–12.
21. Lee HS, Lee SK, Park DH, Lee SS, Seo DW, Kim MH, et al. Emergence of multidrug resistant infection in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2014;14:450–3.
22. Jung B, Carr J, Chanques G, et al. Severe and acute pancreatitis admitted in intensive care: a prospective epidemiological multiplecentre study using CClin network database. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30:105–12.
23. Parniczky A, Lantos T, Toth EM, Szakacs Z, Godi S, Hagendorn R. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology.* 2019;19:488–99.
24. Siriwardena AK, Jegatheeswaran S, Mason JM, Baltatzis M, Chan A, Sheen AJ. PROCalcitonin - based algorithm for antibiotic use in Acute Pancreatitis (PROCAP): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2019;20:463.
25. Brown LA, Hore TA, Phillips AR, et al. A systematic review of the extra-pancreatic infectious complications in acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2014;14:436–43.

26. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 2017;3:100.
27. Su MS, Lin MH, Zhao QH, et al. Clinical study of distribution and drug resistance of pathogens in patients with severe acute pancreatitis. Chin Med J. 2012;125:1772–76.
28. Osellame R, Calazans K. Relatório técnico do Serviço de Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (SCIRAS). Hospital Baia Sul. 2019.

ANEXO

Tabela 1: Análise descritiva das variáveis demográficas, clínicas, e evolução dos pacientes submetidos à antibioticoterapia na pancreatite aguda, n=38.

	n	(%)
Gênero		
Masculino	15	39,5
Feminino	23	60,5
Idade		
18 - 39 anos	8	21,0
40 - 59 anos	18	47,4
> 60 anos	12	31,6
Etiologia		
Biliar	21	55,3
Hipertrigliceridemia	5	13,1
Alcoólica	2	5,3
Pós CPRE	2	5,3
Outra	8	21,0
Classificação de Atlanta		
Leve	16	42,1
Moderada	4	10,5
Grave	18	47,4
Radiologia		
TC com necrose	8	21
<30%	5	13,1
30 - 50%	1	2,6
>50%	2	5,3
Coleções pancreáticas	12	31,6
Necessidade de UTI	13	34,2
Necrosectomia	2	5,3
Óbito	3	7,9

Legenda: n (frequência absoluta), % (frequência relativa), CPRE (Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica), LSN (Limite Superior da Normalidade), PCR (Proteína C Reativa), TC (Tomografia Computadoriza), UTI (Unidade de Terapia Intensiva).

Tabela 2: Descrição do uso de antibiótico na pancreatite aguda de acordo com a classificação de Atlanta, n=38.

	Leve	Moderada	Grave	Total
Número de pacientes	16 (42,1%)	4 (10,5%)	18 (47,4%)	38
Indicação para uso de antibiótico				
Indicação de origem não relatada	4	1	2	7 (18,4%)
Necrose e/ou coleções	0	1	12	13 (34,2%)
Infeção Extrapaneática	12	2	4	18 (47,3%)
<i>Colecistite</i>	7	0	1	8
<i>Pneumonia</i>	1	1	2	4
<i>ITU</i>	2	1	0	3
<i>Colangite</i>	1	0	1	2
<i>Outra</i>	1	0	0	1
Hospitalização				
Tempo de uso antibiótico - dias (mediana)	4	15	15	8,5
Tempo de internação - dias (mediana)	5	16	23	10,5

Legenda: ITU (Infecção do Trato Urinário).

Tabela 3: Frequência de uso dos antibióticos e número de esquemas utilizados, n=38.

Antibióticos	n	(%)
Meropenem	15	39,5
Ampicilina + Sulbactam	11	28,9
Ceftriaxona	8	21,0
Metronidazol	8	21,0
Ciprofloxacino	7	18,4
Piperacilina + Tazobactam	6	15,8
Polimixina B	3	7,9
Vancomicina	2	5,3
Ampicilina	2	5,3
Azitromicina	1	2,6
Levofloxacino	1	2,6
Linezolida	1	2,6
Clindamicina	1	2,6
Ceftazidima	1	2,6
Cefepime	1	2,6
Número de esquemas de antibiótico por paciente		
1	18	47,4
2	14	36,8
3	2	5,3
4	4	10,5

Legenda: n (frequência absoluta), % (frequência relativa).

Tabela 4: Descrição da prescrição de Meropenem e da quantidade de esquemas de antibióticos de acordo com a indicação para o uso de antimicrobianos.

	Prescrição de Meropenem (n / %)	Número de esquemas antimicrobianos por % de paciente
Necrose / coleções	11 (84,6%)	1 em 46,1% 2 em 23,1% 3 em 7,7% 4 em 23,1%
Infecção de origem não definida e Infecção Extrapaneática	4 (16%)	1 em 48% 2 em 44% 3 em 4% 4 em 4%

Legenda: n (frequência absoluta), % (frequência relativa)

Tabela 5: Descrição de resultados de culturas, perfil de resistência antimicrobiana e sítio de coleta de acordo com a indicação para uso de antibiótico, n=11.

Indicação	Resultado de cultura	Perfil de resistência antimicrobiana	Sítio de coleta
Necrose / Coleções			
	<i>Enterococcus faecalis</i>	Multi sensível	Sangue
	<i>Staphylococcus hominis</i>	Penicilina	Sangue
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Sem antibiograma	Sangue
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenêmicos e Beta-lactâmicos com inibidores de Beta-lactamase	Sangue
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Carbapenêmicos e Beta-lactâmicos com inibidores de Beta-lactamase	Sangue
	<i>Escherichia coli</i>	Multi sensível	Sangue
	<i>Escherichia coli</i>	Multi sensível	Secreção abdominal

Infecção Extrapaneática

Pneumonia	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	Ampicilina	Sangue
ITU	<i>Escherichia coli</i>	Quinolonas	Urina
Colangite	<i>Escherichia coli</i>	Multi sensível	Sangue
Outra	<i>Enterococcus faecium</i>	Multi sensível	Ferida cirúrgica

Legenda: ITU (Infecção do Trato Urinário).