

Antimicrobianos no Setor da Saúde

Dra. Gina Sloan

Resumo

Infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS) são uma preocupação crescente, devido ao aumento dos custos de cuidados médicos. Nos últimos anos (de 2007 a 2014), houve um estímulo dos CDC e da OMS (Organização Mundial da Saúde) para a observância da higiene das mãos. Apesar destes esforços, ainda há uma baixa conformidade em relação aos padrões de higiene das mãos, indicando que medidas adicionais serão necessárias para continuar a redução das IACS. É necessária uma abordagem sistêmica para combater as IACS, que vá além da simples conformidade com a higiene das mãos. É preciso também considerar o ambiente aonde o paciente recebe cuidados, de forma a fornecer uma solução abrangente para as IACS. Essa solução irá aos poucos se aperfeiçoando com a higiene das mãos, melhor monitoração das superfícies do ambiente, introdução de novas técnicas de desinfecção e uso de antimicrobianos incorporados.

O Ambiente de Cuidados Médicos

O sistema de cuidados com a saúde representa um conjunto variado e complexo de múltiplos ecossistemas que interagem entre si, e podem ser divididos em três diferentes ecossistemas:

1. O paciente
2. O funcionário do sistema de saúde
3. O ambiente do paciente

Estes ecossistemas interagem ao longo do dia e durante o ciclo de tratamento do paciente. A interação desses ecossistemas afeta bastante a possibilidade do paciente adquirir uma infecção hospitalar (IACS). Talvez o ecossistema mais importante seja o do paciente, seguido pelo do profissional de saúde e do ambiente do paciente. As estratégias atuais de controle de infecções visam uma abordagem baseada em sistemas, que considera cada ecossistema separadamente, com a expectativa de que reduzir cada fator contribuinte reduza, na essência, as taxas totais de IACS. Então, para melhor entender cada estratégia e suas implicações sobre as taxas totais de IACS, cada uma é considerada separadamente.

O Paciente

O paciente é o foco central de todos os cuidados de saúde. Como tal, o paciente representa um microcosmo de interações sociais e ambientais, que podem resultar na disseminação de microrganismos por todo o hospital. Quando um paciente é diagnosticado com infecção microbiana, o primeiro curso de ação consiste em prescrever um antibiótico, para combater a infecção no próprio paciente. No entanto, o paciente permanece infectado por até 24 horas após a primeira administração do antibiótico. Na verdade, os pacientes estão continuamente liberando bactérias em sua pele e mucosas (olhos, boca e nariz) e no ambiente ao seu redor (roupas de cama e vários pontos de toque).

O Funcionário do Sistema de Saúde

Os funcionários do sistema de saúde estão susceptíveis aos micróbios liberados pelos pacientes. Há um grande incentivo às medidas da higiene das mãos dentro do sistema de saúde, para reduzir ainda mais a incidência de patógenos em seus funcionários. Elas são indicadas pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDCs) e pela OMS (Organização Mundial da Saúde) [1, 2, 3, 4]. Os hospitais estão sempre criando abordagens inovadoras para a conformidade e monitoração da higiene das mãos. Tais abordagens têm reduzido as taxas de IACS de 2007 até 2014, mas ainda há espaço para melhorias [5].

Surpreendentemente, apesar dos esforços contínuos para encorajar a conformidade da higiene das mãos e assim reduzir as IACS, vê-se ainda apenas uma taxa de conformidade de 40% entre os profissionais de saúde. Isso significa que em 6 a cada 10 vezes há uma oportunidade perdida para que um profissional de saúde lave adequadamente as mãos [6]. A taxa de adesão foi mais baixa entre os profissionais de saúde que estavam em contato com o ambiente dos pacientes [7, 8].

¹ Curtis, V., et al., *Hygiene: new hopes, new horizons*. Lancet Infect Dis, 2011. 11(4): p. 312-21.

² Aiello, A.E., et al., *Effect of hand hygiene on infectious disease risk in the community setting: a meta-analysis*. Am J Public Health, 2008. 98(8): p. 1372-81.

³ Organization, W.H. *Hand Hygiene: Why, How and When? Save Lives, Clean Your Hands 2009*; Available from: http://www.who.int/qpsc/5may/Hand_Hygiene_Why_How_and_When_Brochure.pdf?ua=1.

⁴ Smith, S.J., et al., *Where do hands go? An audit of sequential hand-touch events on a hospital ward*. J Hosp Infect, 2012. 80(3): p. 206-11.

⁵ CDC. *National and State Healthcare Associated Infections: Progress Report. 2016*; Available from: <https://www.cdc.gov/HAI/pdfs/progress-report/hai-progress-report.pdf>.

⁶ Chemaly, R.F., et al., *The role of the healthcare environment in the spread of multidrug-resistant organisms: update on current best practices for containment*. Ther Adv Infect Dis, 2014. 2(3-4): p. 79-90.

⁷ FitzGerald, G., G. Moore, and A.P. Wilson, *Hand hygiene after touching a patient's surroundings: the opportunities most commonly missed*. J Hosp Infect, 2013. 84(1): p. 27-31.

⁸ Randle, J., A. Arthur, and N. Vaughan, *Twenty-four-hour observational study of hospital hand hygiene compliance*. J Hosp Infect, 2010. 76(3): p. 252-5.

Isso cria um novo microcosmo para a disseminação de infecções. Se um profissional de saúde deixar de realizar a higienização das mãos, e passar então ao próximo paciente, haverá um alto potencial para que microrganismos liberados pelo primeiro paciente sejam transmitidos ao segundo. Isto pode ocorrer também nas mãos e roupas dos visitantes do paciente que se deslocam de um quarto para outro.

O Ambiente do Paciente

O ambiente do paciente é um espaço específico, que está sendo pesquisado como causa potencial de disseminação das IACS. Como citado, o paciente pode liberar bactérias em objetos inanimados de seu quarto de hospital [9]. Uma vez instalados em tais objetos, os microrganismos têm uma notável habilidade de sobreviver por dias e até meses. Após a alta de cada paciente, o quarto do hospital deve passar por uma limpeza completa, normalmente conhecida como limpeza terminal. As medidas de limpeza terminal têm o objetivo de remover todos os micróbios do paciente anterior, apresentando um ambiente livre de micróbios para o próximo paciente. No entanto, apesar dos melhores esforços, a limpeza terminal continua inadequada. Isto resulta em maior risco de IACS para o novo paciente, representando 1,4 vezes o risco de uma infecção por *Staphylococcus Aureus* Resistente à Meticilina (MRSA), 2,5 vezes para uma infecção por *Enterococcus* Resistente à Vancomicina (VRE) e 2,5 vezes o risco de infecção por *Clostridium difficile* [6, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Devido a essas maiores taxas de transmissão de infecções, o ambiente do paciente representa um novo microcosmo para essa transmissão e um tema crescente de pesquisas que estão em andamento. O Dr. Cliff McDonald, do CDC, observou que há um limite geral de microrganismos em uma superfície que pode ser associado a um maior risco de que um paciente adquira uma IACS. A investigação está em curso, para determinar o desenvolvimento de um padrão para limpeza ambiental [16]. Além disso, a Dra. Stephanie Dancer, dos Serviços Nacionais de Saúde (NHS) da Escócia, observou que os hospitais deveriam manter uma baixa taxa microbiana (bioburden), para garantir a segurança dos pacientes. A Dra. Dancer propôs que os hospitais monitorem a bioburden das superfícies e a mantenham inferior a 5 bactérias por centímetro quadrado [17, 18].

As atuais estratégias de desinfecção, tais como desinfetantes em spray e lenços umedecidos, sistemas de nebulização de peróxido de hidrogênio e sistemas de desinfecção por luz UV,

⁹ Weber, D.J., D. Anderson, and W.A. Rutala, *The role of the surface environment in healthcare-associated infections*. *Curr Opin Infect Dis*, 2013. 26(4): p. 338-

¹⁰ Otter, J.A., et al., *Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings*. *Am J Infect Control*, 2013. 41(5 Suppl): p. S6-11.

¹¹ Drees, M., et al., *Antibiotic exposure and room contamination among patients colonized with vancomycin-resistant enterococci*. *Infection Control and*, 2008.

¹² Drees, M., et al., *Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin-resistant enterococci*. *Clin Infect Dis*, 2008. 46(5): p. 678-85.

¹³ Nseir, S., et al., *Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit*. *Clin Microbiol Infect*, 2011. 17(8): p. 1201-8.

¹⁴ Shaughnessy, M.K., et al., *Evaluation of hospital room assignment and acquisition of Clostridium difficile infection*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2011. 32(3): p. 201-6.

¹⁵ Huang, S.S., R. Datta, and R. Platt, *Risk of acquiring antibiotic-resistant bacteria from prior room occupants*. *Arch Intern Med*, 2006. 166(18): p. 1945-51.

¹⁶ Shams, A.M., et al., *Assessment of the Overall and Multidrug-Resistant Organism Bioburden on Environmental Surfaces in Healthcare Facilities*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2016. 37(12): p. 1426-1432.

¹⁷ Dancer, S.J., *How do we assess hospital cleaning? A proposal for microbiological standards for surface hygiene in hospitals*. *Journal of Hospital Infection*, 2004. 56(1): p. 10-15.

¹⁸ White, L.F., et al., *Are hygiene standards useful in assessing infection risk?* *American Journal of Infection Control*. 36(5): p. 381-384.

representam práticas de desinfecção descontínua que não proporcionam um controle adequado dos micróbios no ambiente. As estratégias atuais de controle ambiental não são capazes de atender os requisitos estabelecidos pelo CDC ou NHS. Portanto, deve-se abordar o ambiente através de um mecanismo baseado em sistemas, que possam incorporar tecnologias que forneçam uma rápida taxa de eliminação, capazes de fornecer medidas contínuas de controle microbiano ao longo do dia.

Papel dos Antimicrobianos no Ambiente do Sistema de Saúde

Há uma pesquisa minuciosa em relação ao uso de antimicrobianos em ambientes do sistema de saúde. Além disso, há inúmeros debates sobre o uso de antimicrobianos para cuidados de saúde em agências governamentais, em empresas do setor e no meio acadêmico. Deve-se reconhecer, em primeiro lugar, que há 3 tipos de antimicrobianos que são por vezes confundidos e indevidamente trocados entre si. Estas três classes de antimicrobianos têm diferentes utilizações finais e alvos microbianos. As três classes de antimicrobianos são:

1. **Antibióticos**: Utilizados para tratar pacientes com infecções microbianas.
2. **Antimicrobianos de desinfecção**: Antimicrobianos utilizados em aplicações líquidas ou em lenços embebidos, que rapidamente proporcionam altas taxas de eliminação, mas apenas promovem redução microbiana descontínua.
3. **Antimicrobianos incorporados**: Antimicrobianos utilizados para a preservação de produtos, controle de odor e controle de manchas causadas por bactérias, podendo oferecer redução microbiana contínua em um material.

Antibióticos

Os antibióticos são administrados pela FDA (Food and Drug Administration) e destinam-se exclusivamente ao tratamento de seres humanos com infecções microbianas. Estes medicamentos têm organismos específicos como alvo, de uma forma comprovadamente segura para o ser humano. Existem várias classes de antibióticos que visam diferentes espécies e partes do microrganismo. Por exemplo, os antibióticos à base de penicilina visam a capacidade de um microrganismo reproduzir sua membrana celular, enquanto que as quinolonas interagem com a capacidade de reproduzir o DNA. De acordo com a infecção, o médico irá prescrever o antibiótico requerido para o tratamento. Esse tipo de tratamento somente apresenta impacto sobre o paciente, e não a exposição do funcionário de saúde ou ao ambiente em relação aos micróbios.

Antimicrobianos de Desinfecção

Os desinfetantes utilizam antimicrobianos que podem reduzir rapidamente o número de bactérias e são regulamentados pela EPA (Environmental Protection Agency), que exige que os desinfetantes hospitalares eliminem todos os micróbios em até 10 minutos. A maioria das empresas fabricantes

de desinfetantes, tais como Clorox e EcoLab, excedem as expectativas da EPA, indicando no rótulo um tempo de 2 minutos ou menos. Esses desinfetantes são utilizados por todo o hospital, várias vezes durante o dia. Em muitos casos, potes de lenços desinfetantes podem ser encontrados ao lado de cada cama e nos leitos. Tais desinfetantes agem muito rapidamente, mas não oferecem proteção duradoura. Pesquisas demonstraram que, com desinfetantes tradicionais, os micróbios da superfície atingem os níveis iniciais em 2 a 6 horas [19]. Isto resulta em uma oportunidade para a transmissão de IACS, apesar da prática típica de desinfecção.

Novos desinfetantes estão sendo desenvolvidos, para permitir uma desinfecção contínua dentro do ambiente de saúde, a fim de reduzir os níveis de bioburden ao longo do tempo. Eles foram testados por várias instituições acadêmicas e em breve chegarão ao mercado. Uma vez amplamente disponíveis, será possível determinar o papel da desinfecção contínua na redução das taxas de IACS.

Antimicrobianos incorporados

Mesmo com a promessa de desinfecção contínua no sistema de saúde, não é razoável esperar que enfermeiros ou serviços ambientais possam limpar cada superfície dentro de cada quarto do hospital. A capacidade de proporcionar redução microbiana contínua também pode ser obtida usando artigos tratados com antimicrobianos [20, 21]. Em geral, esses tratamentos de superfície perduram por toda a vida útil do produto e proporcionam um meio de controlar continuamente a carga microbiana da superfície.

Esses antimicrobianos podem ser incorporados em substratos à base de polímeros, tais como grades de cama, pontos de contato elevados (interruptores de luz, por exemplo), maçanetas revestidas com pintura eletrostática, leitos e tecidos, tais como roupa de cama e jalecos. Além disso, os antimicrobianos incorporados podem ser utilizados em produtos de uso único, descartáveis e não tecidos, tais como protetores de cama absorventes. Todas essas aplicações estão em contato íntimo com o paciente durante seu período de hospitalização; alguns deles nunca são trocados ou higienizados durante esse período.

Antimicrobianos incorporados são especificamente projetados para oferecer uma proteção necessária, para um uso final específico. Por exemplo, uma grade de leito hospitalar pode utilizar um antimicrobiano, a fim de reduzir a carga bacteriana de tal superfície, mas um material de revestimento, como a argamassa visa controlar o crescimento de mofo, em prol de se evitar a descoloração da superfície em questão. Essas superfícies antimicrobianas podem reduzir a carga biológica (bioburden) da superfície sem causar preocupação com o desenvolvimento de resistência ou implicações negativas para a saúde.

¹⁹ Attaway, H.H., 3rd, et al., *Intrinsic bacterial burden associated with intensive care unit hospital beds: effects of disinfection on population re-covery and mitigation of potential infection risk.* Am J Infect Control, 2012. 40(10): p. 907-12.

²⁰ Salgado, C.D., et al., *Copper surfaces reduce the rate of healthcare-acquired infections in the intensive care unit.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2013. 34(5): p. 479-86.

²¹ Schmidt, M.G., et al., *Sustained reduction of microbial burden on common hospital surfaces through introduction of copper.* J Clin Microbiol, 2012. 50(7):

A utilização dessas superfícies antimicrobianas associadas a utilização de desinfetantes, fornece uma abordagem sistêmica para se resolver os problemas associados ao ambiente do paciente como um vetor para a transmissão de doenças [22].

Desenvolvimento de Resistência

Em geral, para os pacientes com infecções bacterianas ou fúngicas são prescritos antibióticos. Os antibióticos são um tipo de antimicrobiano que agem em áreas muito específicas da célula microbiana. A especificidade do antibiótico a um componente celular facilita o desenvolvimento de resistência para os micróbios, que podem se reproduzir em minutos ou horas.

Antimicrobianos incorporados que são utilizados em materiais de construção, tecidos e móveis são bem diferentes. Embora seguros, esses antimicrobianos não se destinam ao consumo humano. Os antimicrobianos incorporados foram feitos para atuar no ambiente de cada produto.

Eles são capazes de visar múltiplos componentes celulares ao mesmo tempo. Além disso, essa classe de antimicrobianos é capaz de atingir múltiplos organismos e locais nesses organismos. Isto dificulta muito o desenvolvimento de resistência para tais organismos. A literatura acadêmica revisada por outros especialistas afirma que os antimicrobianos incorporados não geram preocupação de desenvolvimento e propagação de resistência microbiana. Em 2002, a EU concluiu que "... não havia provas convincentes de que o Triclosan represente qualquer risco para seres humanos ou para o ambiente, induzindo ou transmitindo resistência antibacteriana [23]... Um segundo estudo, este de 2003, investigou a presença de triclosan em ralos de pias. Os autores foram capazes de demonstrar que o triclosan não causa resistência dentro da comunidade bacteriana inerente [24]. Essa constatação leva a um segundo grupo de antimicrobianos: os compostos de quaternário de amônio; um estudo da Universidade de Manchester indicou que o uso de detergentes quaternários de amônio em concentrações subletais "não alterou significativamente a distribuição de susceptibilidade aos QAC [compostos de quaternários de amônio] ou a uma série de outros biocidas" [25]. Esse ponto de vista é apoiado pelo Comitê Científico dos Riscos Emergentes e Recém-Identificados, o qual indicou que a utilização de antimicrobianos não tem ligação com a resistência aos antibióticos e não causa o desenvolvimento de organismos patogênicos.

O conjunto de provas de vários órgãos reguladores e grupos acadêmicos indica que o uso de antimicrobianos incorporados não está associado ao desenvolvimento de resistência aos antibióticos. Essas duas classes de antimicrobianos não influenciam diretamente os mesmos grupos de micróbios e não agem de maneira semelhante. Os alvos dos antimicrobianos

p. 2217-23.

²² Page, K., M. Wilson, and I.P. Parkin, *Antimicrobial surfaces and their potential in reducing the role of the inanimate environment in the incidence of hospital-acquired infections*. Journal of Materials Chemistry, 2009. 19(23): p. 3819-3831.

²³ Products, S.C.o.C., *Opinion on Triclosan*, H.C.P. Directorate-General, Editor. 2006.

²⁴ McBain, A.J., et al., *Exposure of Sink Drain Microcosms to Triclosan: Population Dynamics and Antimicrobial Susceptibility*. Applied and Environmental Microbiology, 2003. 69(9): p. 5433-5442.

²⁵ McBain, A.J., et al., *Effects of quaternary-ammonium-based formulations on bacterial community dynamics and antimicrobial susceptibility*. Applied and

incorporados são múltiplos organismos e múltiplos componentes celulares, tendo um papel no ambiente. Por essas razões que os antimicrobianos incorporados não criam padrões de resistência que possam ser associados ao desenvolvimento de resistência a antibióticos pelos pacientes.

Segurança dos Antimicrobianos Incorporados

A segurança dos antimicrobianos é regida pela EPA e foi dividida em duas partes principais:

1. Antimicrobianos que ficam em contato com alimentos
2. Antimicrobianos que não tem contato com alimentos

Uma vez determinado o padrão de contato com alimentos ou não, a segurança de cada pesticida é determinada através de uma bateria de testes, especificada pelo Código de Regulamentação Federal [26, 27]. No mínimo, cada pesticida deve passar por uma série de testes que visam a saúde humana. Esses testes avaliam a possibilidade de um pesticida afetar a pele, os pulmões, o aparelho reprodutivo e o sistema imunológico. O pesticida é avaliado para cada teste e classificado. Uma vez classificado, a empresa deve rotular os produtos para indicar o risco associado, se existir. Com base nos resultados de segurança e nas utilizações finais pretendidas, a EPA irá analisar os locais de utilização apropriados e, em seguida, irá determiná-los à empresa.

Uma empresa que comercializa antimicrobianos deve operar dentro das disposições determinadas pela EPA. Os antimicrobianos incorporados oferecem uma segurança adicional, já que o antimicrobiano é encapsulado no produto final, reduzindo as taxas de exposição tanto para o ambiente, como para as pessoas.

A produção de produtos antimicrobianos é altamente regulamentada pela EPA. Há um estatuto federal que rege especificamente essa área, que é o FIFRA (Federal Insecticide, Fungicide e Rodenticide Act). O FIFRA permite o uso de antimicrobianos incorporados para preservação de produtos, controle de odor e gestão de manchas causadas por bactérias e mofo. As empresas não estão autorizadas a comercializar produtos com alegações de saúde (por exemplo: elimina 99,9% de MRSA). As empresas são obrigadas a cumprir tais estatutos, sob pena de multa.

Eficácia dos Antimicrobianos Incorporados

A eficácia dos produtos antimicrobianos deve ser demonstrada de acordo com o FIFRA. Toda empresa deve garantir que seus produtos são eficazes quando utilizados de acordo com as instruções do rótulo. A empresa também deve gerar e manter dados que demonstrem o nível de conformidade de cada produto final com o FIFRA. A EPA pode requisitar esses dados sempre que desejar.

environmentalmicrobiology,2004.70(6):p.3449-3456.

²⁶ *General Considerations for Uses of Antimicrobial Agents*, E.P. Agency, Editor. 2012: <https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-tox-ic-substances/series-810-product-performance-test-guidelines>.

²⁷ Office of Pesticide Programs, A.D., *Applicability of the Treated Articles Exemption to Antimicrobial Pesticides*, P.R.N.P. 2000-1, Editor. March 6, 2000: <https://www.epa.gov/pesticide-registration/prn-2000-1-applicability-treated-articles-exemption-antimicrobial-pesticides>.

Para comprovar a eficácia dos antimicrobianos, protocolos e normas de eficácia foram desenvolvidos por várias organizações nacionais e internacionais, incluindo (entre outras):

- a. ISO (International Standards Organization)
- b. ASTM (American Standards and Test Methods)
- c. AATCC (American Association of Textile Colorist and Chemists)
- d. JIS (Japanese Embedded Standard)

Os protocolos são desenvolvidos com a contribuição de vários grupos, incluindo empresas, consumidores e etc. Os padrões gerais, por sua vez, são desenvolvidos com a contribuição de especialistas em produtos incorporados e assuntos relacionados. Para os padrões que lidam com microrganismos, microbiologistas do meio acadêmico e do setor se reúnem para trabalhar no desenvolvimento de metodologias. Cada grupo trabalha arduamente para desenvolver metodologias que sejam robustas, reprodutíveis e representativas da eficácia durante o uso. Tais metodologias passam por rigorosos ciclos de revisão que levam anos para se ter um padrão final disponível para uso generalizado.

Com a adoção generalizada de antimicrobianos em vários setores, a maioria das organizações tem um grupo dedicado ao desenvolvimento de métodos especificamente para antimicrobianos. Organizações como AATCC, ASTM e ISO efetuam um auto-policimento eficaz em todos os setores. Isto é evidente em metodologias de teste revisadas e aprovadas por outros experts, que permitem a demonstração reprodutível de atributos antimicrobianos, tanto em superfícies, como para a preservação de produtos.

A eficácia não é unicamente atribuível a um teste que ocorre imediatamente após a produção. Assim que um antimicrobiano é incorporado a um produto final, esse produto passa por vários testes de durabilidade. Esses testes de durabilidade estão associados a cada utilização específica de um determinado produto. Um antimicrobiano para uma aplicação têxtil será classificado com base na durabilidade em lavagens domésticas, com detergentes comercialmente disponíveis. Uma aplicação de tábua de corte terá durabilidade testada para lavadoras de louças e cortes de faca, enquanto que uma argamassa será exposta diversas vezes à umidade. Aplicações de produtos destinados ao ar livre também devem passar por várias rodadas de intensa exposição à luz UV, para garantir que o material não seja afetado e a eficácia microbiana seja mantida.

Conclusões

Há vários caminhos que podem levar a redução das taxas de IACS. Eles incluem adesão aos regimes rigorosos de higienização das mãos, vigilância sobre o cuidado com pacientes e o cuidado no ambiente de saúde aonde o paciente se encontra. É preciso ter impacto sobre as três áreas do ecossistema de saúde para se obter uma redução significativa das taxas de IACS.

Os antimicrobianos incorporados têm um papel a desempenhar, juntamente com os desinfetantes, na redução de bioburden no ambiente dos pacientes. Empresas fabricantes de antimicrobianos incorporados juntaram-se a pesquisadores para iniciar estudos que demonstrem a capacidade de integrar superfícies antimicrobianas, em uma estratégia de prevenção de infecções.