

PROFILAXIA ANTIBIÓTICA E INCIDÊNCIA DE ENDOCARDITE JORNAL DO COLÉGIO AMERICANO DE CARDIOLOGIA

As recomendações da “American Heart Association” voltadas para a endocardite infecciosa (EI) e publicadas em 2007 afirmam que a profilaxia da EI é ineficiente na prevenção da maioria dos casos e que a correlação entre procedimentos de risco e EI é muito pequena para justificar o tratamento (calcula em apenas 5% a taxa de sucesso da quimioprofilaxia). Consideram também que bacteremias podem ocorrer no transcorrer de atividades rotineiras (como a escovação dental diária) numa proporção tão ou mais significativa que os procedimentos dentários. Como conclusão, as novas recomendações resumiram a aplicação da profilaxia da EI a apenas um pequeno grupo de pacientes: “portadores de válvulas protéticas, aos já acometidos anteriormente por um quadro de EI, nas doenças congênitas cianóticas e nos ‘shunts’ sistêmico-pulmonares construídos cirurgicamente com o uso de implante de material protético”. Alguns grupos têm adotado posições ainda mais radicais, sendo que em diretriz britânica, o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE – sigla em inglês) propõe que não seja realizada a profilaxia antibiótica em nenhuma ocasião.

A diretriz brasileira publicada em 2011, disponível em <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2011/Diretriz%20Valvopatias%20-202011.pdf> optou por ampliar a profilaxia antibiótica para EI, para portadores de valvopatias com risco importante de EI, incluindo valvopatia reumática, PVM com insuficiência, e valvopatia aórtica degenerativa ou de origem bicúspide.

Recentemente foi realizado um estudo, abaixo resumido, que avaliou o seguimento desta conduta adotada a partir de 2007.

RESUMO

Objetivos Os autores procuraram quantificar qualquer mudança na prescrição de Profilaxia Antibiótica (PA) e na incidência de Endocardite Infecciosa (EI).

Métodos Indivíduos de alto risco, moderado risco e com risco desconhecido ou baixo foram identificados nas bases de dados Truven Health MarketScan de maio de 2003 até agosto de 2015 (198.522.665 anos de dados registrados). A prescrição de PA e a incidência de IE foram avaliadas pela análise do modelo de Poisson.

Resultados Até agosto de 2015, a mudança de recomendação de 2007 foi associada a uma significativa queda, de 64% (intervalo de confiança de 95% [IC]: 59% a 68%) na prescrição AP para indivíduos de risco moderado e 20% (95% CI: 4% a 32%) queda estimada para aqueles de alto risco. No mesmo período, houve um aumento estimado de apenas 75% (IC95%: 3% a 200%) na incidência de EI entre indivíduos de risco moderado e um aumento estimado de 177% (IC 95%: 66% a 361%) entre aqueles de alto risco. Em indivíduos desconhecidos / de baixo risco, houve uma queda estimada de 52% (IC 95%: 46% a 58%) na prescrição de PA, mas nenhum aumento significativo na incidência de EI.

Conclusões A prescrição de AP caiu em todos os grupos de risco de EI, particularmente aqueles com risco moderado. Concomitantemente, houve um aumento significativo na incidência de EI entre indivíduos de alto risco, um aumento significativo limítrofe em indivíduos de risco moderado e nenhuma mudança para aqueles com risco baixo / desconhecido. Embora esses dados não estabeleçam uma relação de causa e efeito entre a redução do AP e o aumento da EI, a queda na prescrição de AP naqueles

com alto risco é preocupante e, juntamente com o aumento limítrofe na incidência de EI entre aqueles com risco moderado, garante mais investigação. .

FUNDAMENTOS

A endocardite infecciosa (EI) é uma infecção com risco de vida, com alta morbidade chegando a ser maior que 30% a mortalidade no primeiro ano. Embora incomum, um grande número de indivíduos com condições cardíacas predisponentes apresenta maior risco de EI. A prevenção da EI em pessoas em risco tem sido o foco das diretrizes internacionais.

A American Heart Association (AHA) defendeu pela primeira vez a profilaxia antibiótica (PA) antes de procedimentos médicos e odontológicos invasivos em 1955. No entanto, nunca houve um teste para definir sua eficácia. A ausência de testes, o risco de reações adversas e possibilidade de desenvolvimento de resistência a antibióticos levaram a reduções nas populações de indivíduos alvos para PA. Em 2007, a PA recomendada pela AHA ficou restrita àqueles pacientes de alto risco para EI quando submetidos a procedimentos odontológicos invasivos. A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) publicou orientações semelhantes em 2009, enquanto o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (NICE) recomendou a cessação completa da PA em 2008.

Seguindo a recomendação do NICE, Dayer et al. demonstraram uma queda de 89% na prescrição de AP na Inglaterra e um aumento significativo na incidência de Endocardite bacteriana. Estudos semelhantes foram realizados após as mudanças de recomendação de 2007 da AHA e 2009 ESC , com resultados variados. No entanto, nenhum desses

estudos incluiu dados sobre o impacto das mudanças recomendadas na prescrição de antibioticoterapia profilática.

O objetivo desta investigação foi quantificar as mudanças na prescrição AP e na incidência de EI após as recomendações da AHA de 2007, em indivíduos de alto, moderado ou desconhecido / baixo risco para EI.

MÉTODOS

Os bancos de dados MarketScan são uma coleção de conjuntos de dados compatíveis com HIPAA (Lei de Portabilidade e Responsabilidade de Seguro de Saúde) que integram dados de saúde do paciente de acordo com seguro de saúde comercial, seguro suplementar do Medicare e programas Medicaid cobrindo visitas a consultórios médicos, serviços hospitalares de pacientes internados e ambulatoriais e cobertura ambulatorial de medicamentos prescritos. Eles fornecem uma das maiores amostras de dados de saúde dos EUA, com 240 milhões de vidas cobertas e 32 bilhões de registros de serviços. Os dados comerciais incluem empregados, cônjuges e dependentes cobertos por seguro de saúde privado patrocinado pelo empregador envolvendo mais de 260 empregadores e 40 planos de saúde. Os dados do Medicare foram coletados de programas suplementares do Medicare, nos quais existe um pagador secundário do Medicare, normalmente um seguro de saúde para aposentados com base no empregador. Os dados do Medicaid cobrem 44 milhões de inscritos de vários estados

Todos os seguros comerciais, Medicare e Medicaid registrados com mais de 18 anos, com dados de benefícios relacionados a prescrição, foram identificados para o período de 1 de maio de 2003 a 31 de agosto de 2015.

Para cada inscrito, as prescrições profilaxia antibiótica foram identificadas como definidas pelas recomendações da AHA (uma dose oral única de amoxicilina 2 g, clindamicina 600 mg, cefalexina 2 g, azitromicina 500 mg ou claritromicina 500 mg) , e admissões hospitalares por EI foram identificados utilizando códigos de Classificação Internacional de Doenças (CID) de diagnóstico (CID-9, código 421.0, 421.1 ou 421.9. Métodos previamente descritos foram usados para garantir que episódios contínuos e únicos de EI fossem contados apenas uma vez .

Pacientes que não desenvolveram EI foram categorizados da mesma forma se qualquer um dos códigos relevantes aparecesse em seus registros entre janeiro de 2000 e agosto de 2015. Depois que um inscrito teve uma admissão hospitalar relacionada a EI, eles foram considerados de alto risco para novos episódios. do EI. Os novos episódios do IE foram diferenciados das readmissões, aceitando apenas admissões por EI > 6 meses como novos episódios . Indivíduos não identificados como moderados ou de alto risco foram considerados como de risco baixo ou desconhecido para EI.

As recomendações da PA da AHA foram disponibilizadas pela primeira vez on-line em 19 de abril de 2007, mas não foram publicadas em cópia impressa até outubro de 2007 . A maioria dos dentistas não teve conhecimento das mudanças até que um resumo fosse publicado no *Journal of American Dental Association* em junho de 2007. Estudos anteriores, no entanto, mostraram que pode levar 18 meses até que as novas recomendações de PA sejam amplamente adotadas.

Para fins descritivos, os dados foram, portanto, divididos em três períodos:

- 1) pré-recomendação (1º de maio de 2003 a 31 de abril de 2007);

2) transição (18 meses a partir de 1 de maio de 2007 até 31 de outubro de 2008);

3) pós-recomendação (de 1º de novembro de 2008 a 31 de agosto de 2015).

RESULTADOS

População demográfica

O estudo incluiu 0,64% de dados de alto risco, 5,91% de risco moderado e 93,45% de risco desconhecido / baixo. A proporção de inscritos com risco moderado / alto risco permaneceu relativamente constante. No último ano do estudo, 0,83% dos inscritos foram de alto risco e 7,21% foram de risco moderado. A proporção de indivíduos de alto risco e moderado risco foi maior entre os Medicare do que os inscritos em cuidados de saúde comerciais. No total, foram 20.340 episódios de EI e 1.910.544 prescrições de PA emitidas.

Prescrição de AP

No período pré-recomendação, a prescrição de PA estava diminuindo para todos os tipos de risco. A queda foi mais acentuada dentro do período de transição, com uma tendência descendente menor no período pós-recomendação.

Incidência da EI

A incidência de EI estava diminuindo no período pré-recomendação. A taxa de declínio foi maior em indivíduos de alto risco, intermediário para risco moderado e menor para indivíduos de baixo risco / desconhecido. No período pós-recomendação, embora tenha permanecido uma ligeira tendência de queda em todos os 3 grupos, a taxa de

decréscimo foi menor. Análises do modelo de Poisson mostraram que, em comparação com o período pré-recomendação, houve um aumento na incidência de EI em populações de risco alto e moderado no período pós-recomendação em relação ao que seria esperado sem a mudança de recomendação.

Até agosto de 2015, estima-se que houve um aumento de 177% (2,77 alteração proporcional; 95% IC: 1,66 a 4,61) acima do que seria esperado na incidência de EI naqueles de alto risco, um aumento de 75% (1,75 alteração proporcional; IC95%: 1,03 a 3,00) no grupo de risco moderado e sem aumento significativo no grupo de risco baixo / desconhecido (1,12 alteração proporcional; IC 95%: 0,71 a 1,76).

DISCUSSÃO

Este estudo fornece uma estimativa da incidência de EI na população dos EUA com moderado (7,21%) ou alto risco (0,83%).

Houve um declínio na incidência de EI em todas as três categorias de risco dos pacientes no período entre maio de 2003 e a mudança nas recomendações da AP da AHA em abril de 2007. Isso pode refletir a introdução dos critérios modificados de Duke em abril de 2000 e ecocardiograma transesofágico para diagnóstico de EI. Ambas as intervenções aumentaram a especificidade diagnóstica e reduziram o número de casos “definitivos” de EI diagnosticados excluindo alguns casos anteriormente considerados “possíveis”. Estudos anteriores relataram tendências conflitantes na incidência de EI no período do estudo atual

A prescrição de AP antes de 2007 diminuiu para todas as 3 categorias de risco. Houve um declínio relativamente acentuado entre maio de 2003 e outubro de 2004, seguido

por um ligeiro aumento. Os fatores responsáveis por essas tendências não são totalmente claros. Padrões de prescrição de AP para indivíduos com risco baixo ou desconhecido para EI sugerem a possibilidade de alguma superprescrição que diminuiu com o tempo. As recomendações de 1997 da AHA, em vigor antes de 2007, aconselhavam a AP para indivíduos de risco moderado e alto. Eles também incluíam uma lista mais complexa de condições cardíacas e uma lista mais extensa de procedimentos médicos e odontológicos para os quais a AP era recomendada. Entre 2003 e 2004, essas recomendações estavam em vigor há vários anos e muitos médicos estavam cientes das opiniões subsequentemente incorporadas nas diretrizes de 2007, isto é, que muitos pacientes com condições cardíacas previamente incluídos para PA não precisavam disso. Além disso, havia pouca evidência para apoiar o uso de PA em muitos dos procedimentos médicos previamente recomendados para cobertura (por exemplo, geniturinário, gastrointestinal, hepatobiliar, ouvido, nariz e garganta, intervenções no trato respiratório). Essas observações, juntamente com preocupações sobre o risco de reações adversas a medicamentos e desenvolvimento de resistência a medicamentos, podem ter contribuído para a queda pré-2007 na prescrição de PA.

Após a publicação das recomendações de 2007 da AHA, houve uma redução significativa na prescrição de PA. Consistente com as novas recomendações, a maior redução foi entre aquelas com risco moderado de EI. A prescrição de AP nesse subconjunto, no entanto, não caiu para zero, com 2.036 prescrições de AP / mês / 100.000 inscritos ainda sendo prescritos até agosto de 2015. Da mesma forma, para aqueles com risco baixo/desconhecido de IE, 6.064 prescrições de AP / mês / 100.000 inscritos ainda estavam sendo prescritos até agosto de 2015. Mais preocupante, no entanto, foi a queda de 186 (IC95%: 51 para 321) prescrições de PA / mês / 100.000

entre os indivíduos de alto risco. Isso sugere que, apesar das tentativas de simplificar as recomendações, ainda há confusão entre os médicos sobre quais pacientes devem ou não receber AP. Um estudo de base populacional do uso de PA no condado de Olmsted, Minnesota, também demonstrou uma queda na prescrição de AP para pacientes de alto risco após a publicação das recomendações de 2007 da AHA. Isso pode refletir dificuldade entre os dentistas em identificar pacientes com risco alto versus moderado ou falta de conhecimento sobre as recomendações atuais. Para entender melhor os fatores responsáveis pela queda na prescrição de AP naqueles com alto risco, e a persistência da prescrição de AP naqueles com risco moderado ou baixo de IE, uma pesquisa baseada em questionário foi lançada para investigar mais as práticas de prescrição de AP de dentistas.

Após a mudança das recomendações, houve um aumento na incidência de EI em relação ao período anterior à mudança. Isso foi maior em indivíduos de alto risco e muito menor naqueles com risco moderado, apesar da redução muito maior na prescrição de AP, e inexistente em indivíduos com risco baixo / desconhecido.

Embora estes achados não estabeleçam uma relação causal entre a prescrição de AP e a prevenção da EI, nossos dados fornecem suporte para as diretrizes da AHA de 2007 que recomendam contra PA naqueles sem doença cardíaca predisponente, ou seja, aqueles com risco baixo / desconhecido.

Em indivíduos de alto risco, uma queda modesta na prescrição de AP ocorreu ao mesmo tempo que houve um aumento relativamente grande na incidência de EI. Essas observações serviriam de suporte às atuais recomendações da AHA e da ESC de que indivíduos de alto risco deveriam receber AP. Todos estes achados sugerem que a AP

provavelmente será menos eficaz, se for eficaz, na maioria dos indivíduos com risco moderado de EI, e fornece suporte para as recomendações atuais da AHA e da ESC de não realizar PA para aqueles com risco moderado. Entretanto, levanta a possibilidade de que um pequeno número de indivíduos atualmente considerados de risco moderado, como aqueles com outras comorbidades predisponentes ou anomalias cardíacas específicas, como a valva aórtica bicúspide ou prolapso da válvula mitral, poderiam se beneficiar da AP e destaca a necessidade de uma avaliação mais detalhada do risco entre aqueles atualmente considerados de risco moderado.

O custo do tratamento das admissões por EI mais do que dobrou entre 2000 e 2015, de US \$ 43.978 para US \$ 92.413, enquanto o custo das prescrições de AP caiu de US \$ 5.36 a US \$ 2.00. Se assumirmos que a PA é efetiva, isso aumentaria em cinco vezes o potencial custo-efetividade do PA. Uma recente análise econômica global da saúde do efeito das mudanças de recomendação no Reino Unido descobriu que a PA provavelmente seria altamente custo-efetiva para aqueles com alto risco de EI e, dependendo do grau de eficácia da AP e nível preciso de risco, poderia ser custo-efetivo para alguns pacientes com risco moderado. No entanto, é importante que outros fatores além de custo-efetividade sejam considerados em qualquer decisão de recomendação de PA, como o potencial desenvolvimento de consequências adversas da infecção, eventos adversos relacionados a antibióticos e resistência a antibióticos.

Numerosos estudos tentaram avaliar a mudança na incidência de EI antes e depois das recomendações de 2007 da AHA. Esses estudos utilizaram metodologias diferentes e produziram resultados diferentes para saber se a incidência de EI aumentou, diminuiu ou permaneceu estável. O presente estudo é o primeiro a examinar os efeitos concomitantes das mudanças de recomendação na prescrição de AP e na incidência de

EI. É também o primeiro a estratificar essas mudanças nas diferentes categorias de indivíduos afetados, isto é, aqueles com risco alto, moderado e baixo / desconhecido para EI.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os dados são derivados de bancos de dados administrativos, que são suscetíveis a erros de classificação, especialmente porque o diagnóstico da EI pode ser desafiador. Entretanto, um estudo recente, usando códigos CID-10, equivalente aos códigos CID-9 utilizados neste estudo, encontrou um banco de dados administrativo com sensibilidade de 0,95 (IC 95%: 0,86 a 0,99) e especificidade 1,0 (IC 95%: 1,0 a 1,0) para identificação de casos de EI definidos em critérios modificados de Duke. Além disso, a codificação é realizada por especialistas em codificação treinados e é baseada em diagnósticos na alta e não na admissão. As bases de dados administrativas também permitem amostras maiores do que as bases de dados clínicos e capturam as hospitalizações no EI em hospitais comunitários e terciários, evitando, assim, o viés de referência. Os bancos de dados MarketScan fornecem uma amostra muito grande, representativa nacionalmente, de americanos com seguro de saúde fornecido pelo empregador (19,20,34) , incluindo o seguro suplementar Medicare, mas não podem ser generalizados para aqueles sem seguro oferecido pelo empregador ou a população dos EUA como todo.

Este estudo usou códigos CPT e ICD-9 para identificar aqueles com risco moderado ou alto de EI. Para otimizar a identificação desses indivíduos, aceitamos qualquer registro (internação, ambulatório, consultório médico etc.) onde uma dessas condições foi registrada a qualquer momento antes da admissão do IE (ou a qualquer momento para

aqueles que não têm internação no IE). No entanto, se o único registro de um procedimento ou condição de predisposição ocorresse antes de janeiro de 2000, ele seria perdido e eles seriam considerados como risco baixo / desconhecido. Isso poderia explicar algumas das prescrições de AP e a incidência de IE identificadas neste grupo de risco baixo ou desconhecido. No entanto, o nível de prescrição AP, e incidência de EI, foi pequeno no grupo de baixo risco ou desconhecido em comparação com os outros dois grupos e, apesar de uma diminuição na prescrição AP, nenhum aumento foi visto na incidência de EI, sugerindo que qualquer erro de classificação provavelmente não é significativo. Por outro lado, a classificação incorreta poderia ter resultado em uma subestimação do número de indivíduos com risco moderado ou alto de EI.

Teria sido de grande interesse determinar se os aumentos observados na incidência de EI foram devidos a estreptococos orais. Infelizmente, os dados microbiológicos não são um componente dos bancos de dados do MarketScan. Além disso, não existem códigos CID-9 que identifiquem especificamente os estreptococos orais. Além disso, o registro de códigos suplementares da CID-9 que poderiam ajudar a identificar organismos causais não era uma exigência dos planos de cobertura de saúde estudados. O registro dos dados do organismo causal foi tão baixo quanto 25%, e variou ao longo do tempo, entre os planos de cobertura de cuidados de saúde e entre os grupos de risco, tornando a análise não confiável.

Finalmente, embora este estudo tenha focado no valor da cobertura da AP de procedimentos odontológicos invasivos para prevenir a EI, é provável que ocorram mais casos de EI estreptocócica oral como resultado de atividades diárias, como escovação dentária, uso de fio dental e mastigação, particularmente naqueles com má

higiene bucal ou doença periodontal. A AP, portanto, não reduz a importância de manter uma boa higiene bucal na prevenção da EI.

CONCLUSÕES

Embora nossos dados não estabeleçam uma relação de causa e efeito entre a redução do uso de PA e o aumento da incidência de EI, eles fornecem suporte para as recomendações atuais da AHA e ESC que enfocam a PA naqueles com alto risco de EI. Dada a importância que essas recomendações dão ao uso da AP neste subgrupo de pacientes, a queda na prescrição de AP naqueles com alto risco é preocupante e justifica a investigação. O aumento significativo do EI limítrofe naqueles com risco moderado, apesar de uma grande queda na prescrição de PA, está de acordo com a orientação atual que sugere que a PA provavelmente não será benéfica nesse grupo como um todo; no entanto, investigação adicional em condições específicas da válvula cardíaca dentro do grupo de risco moderado pode ser justificada.

REFERÊNCIAS

Martin H. Thornhill, Teresa B. Gibson, Eli Cutler, Mark J. Dayer, Vivian H. Chu, Peter B. Lockhart, Patrick T. O'Gara, Larry M. Baddour. **Antibiotic Prophylaxis and Incidence of Endocarditis Before and After the 2007 AHA Recommendations** Journal of the American College of Cardiology Nov 2018, 25575.
Disponível em
<http://www.onlinejacc.org/content/early/2018/10/29/j.jacc.2018.08.2178>