

LARISSA RANNY SANTOS MAHA

**UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
NEONATAL: ELABORAÇÃO DE DOSE DIÁRIA DEFINIDA**

BRASÍLIA, 2017

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

LARISSA RANNY SANTOS MAHA

**UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
NEONATAL: ELABORAÇÃO DE DOSE DIÁRIA DEFINIDA.**

**Dissertação apresentada como requisito parcial para
a obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva
pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
da Universidade de Brasília.**

Orientador: Vitor Laerte Pinto Junior

BRASÍLIA, 2017

LARISSA RANNY SANTOS MAHA

**UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
NEONATAL: ELABORAÇÃO DE DOSE DIÁRIA DEFINIDA.**

**Dissertação apresentada como requisito parcial para
a obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva
pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
da Universidade de Brasília.**

Aprovado em (dia) (mês) (ano)

BANCA EXAMINADORA

Vitor Laerte Pinto Junior (Presidente)

Universidade de Brasília – UnB

Wildo Navegantes de Araújo

Universidade de Brasília – UnB

Noemia Urruth Leão Tavares

Universidade de Brasília – UnB

Felipe Teixeira de Mello Freitas

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal- SESDF

Dedico este trabalho a Jesus Cristo, pois ele está vivo e sem ele nada disso seria possível. Também dedico ao meu esposo, ao meu grande amor, companheiro inseparável, pois somos um. Por fim aos meus pais Wellington e Márcia ao meu irmão Wisllan e a toda a equipe e a todos os usuários do Hospital Materno Infantil de Brasília (onde meu irmão nasceu).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me mostrado esse trabalho,

Ao meu esposo, George Maha, pela paciência, incentivo e amor.

À minha mãe e amiga, Márcia Maria dos Santos,

Ao meu pai, Wellington de Oliveira Jeremias,

Ao meu irmão Wisllan dos Santos,

Ao meu orientador Vitor Laerte Pinto Júnior, pelo precioso tempo aplicado e pelo apoio e esforço dedicado para a conclusão deste trabalho.

À Dra. Sandra Lins, chefe da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do HMIB, por me permitir realizar esta pesquisa.

À Dra. Marta David Rocha de Moura, chefe da residência médica, por todo o esclarecimento e auxílio durante minha pesquisa.

À enfermeira chefe da UTI neonatal do HMIB Juliana, por ter viabilizado todo o meu acesso a unidade e a todos os dados que eu necessitava, sempre atenciosa e sorridente, independente do horário do dia.

Ao Dr. Felipe Teixeira de Mello Freitas, chefe da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar,

Ao Dr. Júnior, Farmacêutico do HMIB,

À todas as técnicas de enfermagem e toda a equipe da UTI neonatal do HMIB que me ajudaram durante a coleta de dados na unidade.

À minha cunhada Yvonne Maha, e aos meus amigos e irmãos da Igreja Cristã Maranata por todas as orações e palavras de ânimo, que muito me ajudaram a prosseguir.

“Porque a terra se encherá do conhecimento do Senhor, como as águas cobrem o mar”.

Isaías 11:9

RESUMO

Os antimicrobianos (AMB) são os medicamentos mais prescritos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN). A vigilância da sua utilização para promover seu uso criterioso é crucial para redução da resistência. Com aumento de infecções precoces na população neonatal, somado ao aumento da resistência bacteriana, faz-se necessário o estabelecimento de um padrão para comparação do consumo de antimicrobianos entre hospitais de mesmo porte, para condução de estudos de consumo que devem orientar políticas institucionais para o uso racional destes, reduzindo as taxas de infecções hospitalares e o aumento da resistência. O objetivo deste trabalho foi descrever o padrão de uso de AMB em uma UTIN em Brasília e calcular sua Dose Diária Definida Neonatal (DDDn) com base na média de peso neonatal para ser utilizada em estudos de consumo. Metodologia: Trata-se de um estudo descritivo envolvendo dados de prescrições e prontuários de recém-nascidos (RN) incluídos no período de 62 dias. Resultados: No total de 66 RN, a maioria foram prematuros (68,2%), com idade gestacional média de 33,5 semanas ($\pm 4,5$), média de peso de 1875,87g ($\pm 843,2$), tempo médio de internação de 30,4 dias ($\pm 23,3$). O principal diagnóstico foi sepse (68%) e 16,6% (n=11) dos RN foram a óbito. Registraram-se 1.519 dias de AMB, com duração média de tratamento de 14,8 dias, sendo os mais utilizados: vancomicina, gentamicina e cefazolina. As DDDn foram calculadas com base no peso médio e diferiram em média 20 vezes da Dose Diária Definida fornecida pela OMS. Conclusão: Foi observado um alto consumo de AMB, sobretudo em RN prematuros de baixo peso. As DDDn encontradas neste estudo incluíram parâmetros fidedignos ao uso de AMB em RN e podem ser utilizadas para condução de estudos de consumo em neonatologia.

Palavras-chave: Antimicrobianos; Dose diária Definida; Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; Neonatos.

ABSTRACT

Introduction: Antimicrobials (AMB) are the most prescribed drugs in Neonatal Intensive Care Units (NICUs). Consumption surveillance is crucial for reducing resistance. With the increasing rate of infections in neonate population and bacterial resistance, it is necessary that a pattern for antimicrobial consumption between hospitals of same size should be established for the preparation of consumption studies that could guide institutional policies for the rational use of antimicrobials; to reduce the rate of hospital infections; and to hamper bacterial resistance. **Objectives:** To describe the profile of AMB use in a NICU in Brasilia and to calculate the Neonatal Defined Daily Dose (DDDn) of AMB for antimicrobial consumption studies based on the average weight of the neonate. **Methodology:** This is a descriptive study, involving prescription and record data of newborns (NB) included during 62 days. **Results:** In a total of 66 infants, most of them were premature (68.2%), with mean gestational age of 33.5 weeks (± 4.5), mean weight of 1875.87g (± 843.2) and mean period of hospitalization of 30.4 days (± 23.3). The main diagnosis was sepsis (68%) and 16.6% (n = 11) of the 66 newborns died. The study registered a total of 1,519 AMB days, with average of 14.8 days of treatment. The main AMB used were vancomycin, gentamycin and cephazolin. The DDDn was calculated based on the average weight of the neonate and differed in almost 20 times from the general form of the Defined Daily Dose provided by the World Health Organization (WHO). **Conclusion:** The study observed a high consumption of AMB, especially in premature and low birth weight NB. The DDDn found in this study includes reliable parameters for the use of AMB in NB and can be used for consumption research in neonatology.

Key words: Antimicrobials; Defined Daily Dose; Neonatal Intensive Care Units; Infant, Newborn.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Taxa de mortalidade em menores de 5 anos (probabilidade de morte até os 5 anos de idade por 1000 nascidos vivos, 2015..... | 15 |
| Figura 2 – Logo da campanha da Organização Mundial da Saúde, “make medicines child size”. | 21 |
| Figura 3 – Ilustração de produtos ordenados em DDD no nível DU90%..... | 32 |
| Figura 4 – Classificações de idade gestacional, incluindo frações de RN pré-termo..... | 39 |
| Figura 5 - Localização do Hospital Materno Infantil de Brasília..... | 40 |

LISTA DE TABELAS E QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 -Principais características clínicas e tratamentos para sepse precoce e tardia..... | 21 |
| Quadro 2 – Subgrupos e dose diária definida dos antimicrobianos, versão 2017, segundo a classificação do sistema ATC/DDD | 26 |
| Quadro 3 - Resumo das principais vantagens e desvantagens das diferentes unidades de medida de consumo utilizadas na literatura | 33 |
| Tabela 1– Descrição da população de estudo segundo frequência de variáveis clínicas em diferentes faixas de idade gestacional e o valor absoluto encontrado em recém-nascidos internados no HMIB em uso de antimicrobianos..... | 45 |
| Tabela 2 – Principais antimicrobianos consumidos na UTIN do HMIB e porcentagem acumulada até 90% do consumo total..... | 47 |
| Tabela 3 – Comparação entre a dose de manutenção para principal indicação (mg/kg) por antimicrobiano em diferentes referências nacionais e internacionais em suas ultimas atualizações com dose média encontrada na UTIN do HMIB em 2016. | 48 |
| Tabela 4 - Valor da DDDn em gramas e componentes utilizados para cálculo da DDDn: antimicrobianos (com seus respectivos códigos ATC); principal utilização destes na UTIN do HMIB durante o período do estudo, dose média em mg/kg e número médio de administrações diárias..... | 50 |
| Tabela 5 - Dose média em mg/kg para cada antimicrobiano utilizado no HMIB; valor em gramas da DDDn; valor em gramas da DDD adulto (WHO ATC/DDD) e fator de diferença entre DDD adulto e DDDn..... | 51 |

LISTA DE SIGLAS

| Siglas e Abreviaturas | Significado |
|------------------------------|--|
| AMB | Antimicrobiano |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ATC/DDD | Sistema que utiliza classificação Anatomico-terapêutico-química e Dose Diária Definida |
| BNF | British National Formulary for Children |
| BPN | Baixo peso ao nascer |
| CDC | Centre of Infectious Disease |
| DDD | Dose Diária Definida |
| DDD/100 leitos-dia | Dose Diária Definida por 100 leitos por dia |
| DDDi | Dose Diária Definida para lactentes |
| DDDn | Dose Diária Definida Neonatal |
| DF | Distrito Federal |
| DOT | Dias de tratamento do inglês <i>“Days of Therapy”</i> |
| DU | <i>“Drug Utilization”</i> |
| ESAC | European Surveillance of Antimicrobial Consumption |
| EUA | Estados Unidos da América |
| haDDD | Hospital-adjusted DDD |
| HMIB | Hospital Materno Infantil de Brasília |
| IRAS | Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde |
| LOT | Duração de Terapia do inglês <i>“Length of Therapy”</i> |
| MS | Ministério da Saúde |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| ONU | Organização das Nações Unidas |
| NDM | Norwegian Medicinal Depot |
| OPAS | Organização Panamericana de Saúde |
| PDD | Dose Diária Prescrita |
| PDD₁₅₊ | Dose Diária Prescrita em pacientes com idade acima de 15 anos |
| PPS | <i>“Point Prevalence Survey”</i> |

| | |
|---------------|---|
| RN | Recém-nascido |
| SBP | Sociedade Brasileira de Pediatria |
| SES-DF | Secretaria de Saúde do Distrito Federal |
| UNICEF | <i>United Nations Children's Fund</i> |
| UTIN | Unidade de Terapia Intensiva Neonatal |
| UTIP | Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| LISTA DE ILUSTRAÇÕES | 8 |
| LISTA DE TABELAS E QUADROS | 9 |
| LISTA DE SIGLAS | 10 |
| 1. INTRODUÇÃO | 14 |
| 2. REFERÊNCIAL TEÓRICO..... | 16 |
| 2.1. Sepses Neonatal | 18 |
| 2.2. Uso de Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva neonatal | 21 |
| 2.3. Limitações para elaboração de formulações específicas para crianças. | 22 |
| 2.4. Dose Diária Definida e sistema ATC/DDD. | 24 |
| 2.5. Outras Unidades para Estudos de Utilização de Medicamentos..... | 28 |
| 2.6. Medidas para avaliação da qualidade de prescrição..... | 31 |
| 2.7. Estudos de Consumo na População Neonatal | 34 |
| 3. JUSTIFICATIVA..... | 37 |
| 4. OBJETIVOS | 38 |
| 4.1. Objetivo Geral | 38 |
| 4.2. Objetivos Específicos..... | 38 |
| 5. MÉTODO | 39 |
| 5.1. Coleta de dados..... | 39 |
| 5.2. Local | 41 |
| 5.3. Análise dos dados | 42 |
| 5.3.1. Cálculo DDD neonatal | 43 |
| 5.4. Considerações éticas..... | 44 |
| 6. RESULTADOS..... | 45 |
| 6.1. Utilização dos antimicrobianos | 46 |
| 6.2. Comparação entre DDDn e DDD adulto..... | 49 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| 7. DISCUSSÃO | 52 |
| 8. CONCLUSÃO | 58 |
| 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 59 |
| ANEXO I..... | 66 |
| ANEXO II | 67 |
| ANEXO III | 69 |

1. INTRODUÇÃO

A resistência microbiana é um problema de saúde pública mundial. Em 2015, a Assembleia Mundial de Saúde aprovou o Plano de Ação Global em Resistência Microbiana com foco especial na prevenção de infecções por meio da utilização de antimicrobianos (AMB) eficazes e de forma responsável(1). Em setembro de 2016, líderes globais debateram sobre a emergência da resistência microbiana na Assembleia Geral das Nações Unidas (ONU), sendo esta a quarta vez na história da ONU em que o tópico saúde foi discutido em uma assembleia geral(2).

Infecções graves causadas por microrganismos resistentes aos AMB comumente utilizados têm se tornado cada vez mais recorrentes, essas infecções acarretam um custo mais elevado para o seu diagnóstico e tratamento(3). O uso indiscriminado e inapropriado de AMB em pacientes hospitalizados ou na comunidade, somados ao uso no ambiente, nos animais e nos alimentos são fatores de maior impacto na disseminação da resistência. Nos últimos anos o número de novos AMB licenciados tem sido cada vez menor, e cada vez menos se tem investido em pesquisa para o desenvolvimento de novas drogas. Esses fatores incorrem em prejuízos que perpassam o nível individual, alcançam o ambiente hospitalar e a comunidade de uma forma geral(4).

Em consequência ao crescente aumento na resistência bacteriana, organismos internacionais têm se unido para adotar medidas mais amplas e integradas, baseadas no conceito “One Health”. Neste contexto, o monitoramento e o controle da resistência microbiana devem ser feitos na área animal, humana e também ambiental globalmente, visando garantir a eficácia e efetividade dos AMB por meio do uso racional. Adicionalmente, é preconizado o aumento do conhecimento e de evidências por meio da vigilância e pesquisa e a redução da incidência de infecções por meio de medidas de higiene e prevenção(1).

Várias estratégias vêm sendo utilizadas para promoção do uso racional de AMB, dentre elas o gerenciamento farmacêutico, por meio de regime ótimo de doses, tempo de tratamento e via de administração, com foco em práticas baseadas

em evidências, denominado “antimicrobial stewardship”, recomendado pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas(5). Neste programa também é estimulada a vigilância do consumo de AMB que possibilita a definição da magnitude e das tendências de consumo e permite comparações entre diferentes unidades de saúde. Essas estratégias são essenciais para se evitar, ou pelo menos postergar o surgimento de infecções por agentes resistentes(4)

É ponto pacífico que o desenvolvimento da resistência é uma característica intrínseca de sobrevivência dos microrganismos e uma consequência inevitável diante da utilização dos AMB. No entanto, é igualmente aceito que a utilização incorreta e abusiva dessas drogas está elevando os níveis de resistência ao ponto de inviabilizar o seu uso clínico (6, 7). Neste contexto, muito se discute acerca de uma futura era pós-antibiótica, na qual infecções leves voltariam a causar consequências graves devido à ausência de tratamento eficaz(3).

Em estudo sobre consumo de antimicrobianos que incluiu 71 países, baseado em dados de venda do mercado farmacêutico foi visto que entre 2000 e 2010, o consumo mundial de antimicrobianos aumentou 36%, sendo Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul (BRICS), responsáveis por três quartos deste aumento, as classes de AMB que apresentaram maior aumento no consumo foram carbapenêmicos e polimixinas, classes de último recurso para tratamento de infecções resistentes(8).

As doenças infecciosas são a principal causa de morte em crianças com menos de 5 anos de idade em países de baixa renda, sendo o período neonatal o maior peso dentro deste grupo(9). Estima-se que a nível mundial, anualmente 214.000 mortes por sepse neonatal são atribuíveis a patógenos resistentes, esta estimativa teve como base o número de mortes neonatais atribuídas a infecções resistentes nos 5 países com maior número de mortes neonatais no mundo: Índia, Nigéria, República Democrática do Congo, Paquistão e China, levando em consideração que esses cinco países representam 52% das mortes globais por sepse neonatal resistente(9).

Foi visto em revisão sistemática e metá-análise (2013) que mais da metade dos casos de sepse neonatal em países em desenvolvimento estão relacionados ao isolamento de cepas de *S. aureus*, *Klebsiella spp.* e *E. coli*, sendo que mais de 40% destes casos eram resistentes ao esquema ampicilina mais gentamicina recomendado pela OMS como esquema de primeira escolha para tratamento empírico de sepse neonatal(10).

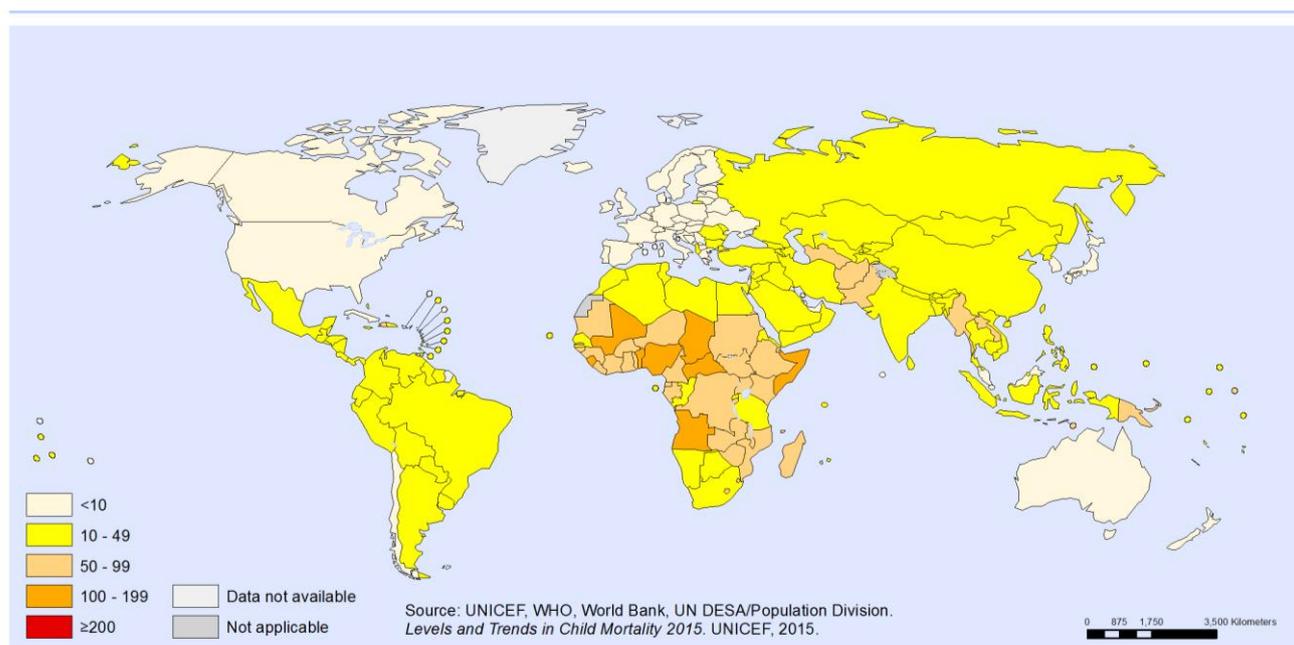
Para efetivo controle da resistência, dados de consumo e resistência aos antimicrobianos são necessários principalmente em países em desenvolvimento onde dados de sistemas e relatórios do setor público são fracos(9).

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

Segundo dados do Ministério da Saúde (MS) e da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) as doenças infecciosas e as afecções perinatais e neonatais somadas representam 76% da mortalidade em menores de cinco anos de idade no continente americano(11). No Brasil, a incidência de casos de sepse neonatal varia de 1 a 8 casos por 1.000 nascidos vivos. Apesar de avanços no diagnóstico, nas medidas de suporte e no tratamento, a taxa de mortalidade é, em média, de 25%, sendo o diagnóstico e o tratamento precoces os fatores mais importantes na redução da morte por este evento(12).

No ano de 2015, aproximadamente 45% das mortes em crianças até 5 anos de idade no mundo ocorreram durante o primeiro mês de vida, as taxas de mortalidade até 5 anos de idade por 1000 nascidos vivos ainda alcançam valores altos em vários países, principalmente no continente africano (Figura 1). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, morrem anualmente mais de 76.000 crianças antes de completarem o primeiro ano de vida, sendo o número de óbitos no período neonatal (início no nascimento e término após 28 dias completos após o nascimento) superior a 60%. Demonstrando assim, a importância na redução da mortalidade neonatal que se apresenta como principal componente da mortalidade infantil(11).

Em 2014, no Brasil, o número de óbitos em menores de 1 ano de idade foi superior a 38 mil, dentre estes 744 ocorreram só no Distrito Federal (DF). Os óbitos na idade neonatal (de 0 a 28 dias) foram superiores a 26 mil, contabilizando aproximadamente 70% dos óbitos registrados, sendo que dentro destes 558 óbitos ocorreram no DF, dentre estes 96% se deram em ambiente hospitalar (13).



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Health Statistics and
Information Systems (HSI)
World Health Organization



© WHO 2015. All rights reserved.

Figura 1. Taxa de mortalidade em menores de 5 anos (probabilidade de morte até os 5 anos de idade por 1000 nascidos vivos, 2015. Disponível em <http://gamapserver.who.int/>

As mortes neonatais podem ser precoces ou tardias, sendo a ocorrência de morte precoce nos primeiros sete dias de vida e a tardia após o sétimo dia(13). A prematuridade foi apontada como a principal causa de óbito neonatal no relatório Rede Interagencial de Informações para Saúde da OPAS em 2009, em todas as regiões do Brasil. Após a prematuridade, as principais causas de óbito foram infecções, malformações e asfixia, estando estas causas associadas a problemas na assistência ao recém-nascido (RN) e também no cuidado pré-natal e durante o trabalho de parto. O baixo peso ao nascer (BPN) foi apontado como o principal preditor isolado da mortalidade neonatal e apresentou tendência crescente de 1996

a 2005 (7,9% a 8,1%)(14). Em 2010, 7,2% de todos os nascidos vivos no Brasil foram prematuros e 8,4% apresentaram baixo peso ao nascer no mesmo ano(12)

Também têm sido demonstradas associações entre características maternas e óbito neonatal, como o estado civil da mãe, ocorrência de uso de drogas, alcoolismo, tabagismo e idade materna. Em relação a este último fator, os extremos de idade (menor que 15 anos e acima de 35 anos) têm sido associados a um maior risco de prematuridade e baixo peso ao nascer(11).

Segundo dados do Ministério da Saúde, em relação ao tipo de parto, a proporção de partos cesáreos vem apresentando aumento desde o ano 2000 chegando a 52,3% em 2010(12). De acordo com a OMS, taxas de cesariana acima de 15% indicam uso excessivo deste procedimento, pois este tipo de parto está relacionado com fator de risco para prematuridade, baixo peso ao nascer e aumento da mortalidade neonatal e materna(15).

2.1. Sepses Neonatal

Em crianças menores de dois meses de idade as infecções e a asfixia são as causas mais importantes de doença e morte, estando associadas em sua maioria a RN prematuros e de baixo peso ao nascer. Essas doenças constituem a maior ameaça à sobrevivência e saúde de crianças na região das Américas(11). De acordo com dados da OMS de 2012, um quarto das 3.1 milhões de mortes no período neonatal ao redor do mundo são causadas por infecções graves, sendo a sepsis neonatal responsável por 457.000 óbitos(16).

No Brasil, a incidência de casos de sepsis neonatal varia de 1 a 8 casos por 1.000 nascidos vivos. Apesar de avanços tanto em diagnóstico, como na terapia antimicrobiana, a taxa de mortalidade é, em média, 25%(17). Frente a este cenário, a prevenção e o tratamento eficaz das doenças infecciosas se mostram essenciais, podendo reduzir significativamente os problemas relacionados à sepsis neonatal.

A sepse neonatal é uma condição sistêmica caracterizada por uma infecção por bactérias, fungos ou vírus, durante o primeiro mês de vida, associada a alterações hemodinâmicas, podendo ser classificada em sepse precoce ou tardia (Quadro 01)(18). A sepse precoce se manifesta geralmente durante as primeiras 24 horas de vida até às 72 horas de vida, é adquirida durante o parto por meio da ruptura de membranas ou da passagem pelo canal vaginal no momento do parto, é caracterizada por um curso fulminante e apresenta índices de mortalidade que variam de 20 a 50%, sendo a mortalidade inversamente proporcional ao peso ao nascer. Os principais agentes etiológicos são *Streptococcus* do grupo B e *Escherichia coli*(18, 19).

Já a sepse tardia se manifesta 72 horas após o nascimento, até geralmente 7 dias após no nascimento, porém neonatos prematuros e de alto risco geralmente apresentam longos períodos de internação, sendo assim o termo sepse tardia pode ser aplicado para qualquer episódio de sepse até a alta hospitalar(11, 18). Os agentes etiológicos mais isolados são *Staphylococcus sp.* coagulase negativo, e *S. aureus*, esses agentes são adquiridos pelo contato com ambiente hospitalar (profissionais do serviço, acesso central e equipamentos de suporte), ou outras fontes de exposição à patógenos. Os índices de mortalidade são em geral inferiores à sepse precoce, variando entre 10 a 20%(18, 19).

O diagnóstico é complexo, pois RN com sepse podem não demonstrar sintomas específicos e muitas vezes doenças não infecciosas podem mimetizar a apresentação clínica da sepse. Adicionalmente, doenças infecciosas e não infecciosas podem coexistir no mesmo paciente. O diagnóstico de sepse necessita de confirmação laboratorial, porém até a hemocultura, que é considerado o padrão ouro para o diagnóstico, pode apresentar falso negativo devido ao volume limitado da amostra de sangue coletada para análise ou pela administração prévia de antimicrobianos à mãe(15).

De acordo com manual da ANVISA intitulado Indicadores Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, para se caracterizar o diagnóstico da sepse clínica, ou seja, sem a presença de cultura positiva, deve-se apresentar hemograma com três ou mais parâmetros alterados e/ou alteração de Proteína C

Reativa, ausência de evidência de infecção em outro sítio e o RN deve apresentar pelo menos um dos seguintes sinais: apneia, instabilidade térmica, bradicardia, intolerância alimentar, piora de desconforto respiratório, instabilidade hemodinâmica ou letargia(20).

Os fatores de risco mais importantes para sepse neonatal são prematuridade e o baixo peso ao nascer. RN prematuros e com BPN apresentam entre 3 a 10 vezes maior incidência de infecção em relação aos nascidos a termo e com peso ao nascer dentro da normalidade. Disfunções imunológicas e realização de procedimentos invasivos também são fatores de risco para infecções(18). Considerando as condições do parto, são fatores de risco: trabalho de parto prolongado, muitos toques vaginais e contaminação com fezes maternas. Os fatores de risco ligados à mãe, dentre os principais são: colonização materna por *Streptococcus* do Grupo B, infecção do trato urinário não tratada (ou tratada por menos de três dias) e febre materna no periparto(19).

O manuseio clínico da sepse neonatal é bastante complexo devido falta de maturidade do sistema imunológico do RN associada à falta especificidade das manifestações clínicas frente a quadros infecciosos, com isso muitas vezes recém-nascidos que se apresentam assintomáticos, porém com fatores de risco para infecção, recebem tratamento com AMB de forma empírica rotineiramente na prática clínica (21). O uso empírico de AMB de amplo espectro tem sido associado à alterações na microbiota intestinal, além de risco aumentado de infecções invasivas e morte. (22). O uso prolongado de AMB empíricos em neonatos com culturas negativas, na primeira semana de vida está associado a resultados graves principalmente para recém-nascidos prematuros(23). Este consumo excessivo pode gerar uma pressão seletiva sobre cepas bacterianas suscetíveis e favorecer a seleção de estirpes resistentes(8). Podendo assim, gerar redução na eficácia dos AMB e aumentar tempo de internação e a gravidade do quadro.

O uso de AMB empírico deve estar associado ao conhecimento prévio do perfil etiológico dos microrganismos da unidade hospitalar em questão além dos padrões de resistência microbiana desses isolados(19). Porém, existem recomendações nacionais e internacionais para o tratamento empírico da sepse

neonatal, nessas é recomendado para o tratamento inicial da sepse precoce bacteriana a associação de ampicilina e um aminoglicosídeo (geralmente gentamicina) e, para sepse tardia, o uso de vancomicina em associação com um aminoglicosídeo(18) ou oxacilina associada à amicacina(19). A associação com aminoglicosídeos é preferível em relação às cefalosporinas, devido a maior indução de resistência por esta última classe. É importante ressaltar que a utilização de recomendação de doses levando-se em consideração o peso e a idade gestacional otimizam o uso de antimicrobianos(18).

Quadro 01 - Principais características clínicas e tratamentos para sepse precoce e tardia.

| SEPSE PRECOCE | SEPSE TARDIA |
|---|---|
| Início nas primeiras 24h até 72h de vida. | Início após 72h de vida |
| Durante o parto | Após o parto |
| Mortalidade 20-50% | Mortalidade 10-20% |
| Curso fulminante | |
| <i>Streptococcus</i> do Grupo B | <i>Staphylococcus</i> coagulase negativa |
| Ampicilina + Gentamicina | Vancomicina + aminoglicosídeo ou Oxacilina + Amicacina. |

*Adaptado do Livro: PR, Margotto. Assistência ao recém-nascido de risco. 2002

2.2. Uso de Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva neonatal

Os AMB são os medicamentos mais comumente prescritos em Unidades de Terapia Intensivas Neonatais (UTIN) (24, 25). O uso criterioso destes é uma estratégia para redução da pressão seletiva exercida nos microrganismos e conseqüentemente redução da resistência microbiana. E, além disto, o conhecimento sobre o perfil de utilização de AMB e o padrão de doses utilizadas na prática clínica é necessário, principalmente no período neonatal, pois, além do risco de desenvolvimento de resistência microbiana, existe o risco de reações adversas e interações medicamentosas(26).

Além de todos os fatores de risco aos quais o grupo pediátrico está exposto, ainda existe uma grande barreira na elaboração de medicamentos para uso exclusivo em neonatos ou com uso seguro comprovado nesta faixa etária, bem como em pediatria de uma forma geral. Na ausência de dados, as doses padronizadas dos medicamentos utilizados em adultos são extrapoladas para as doses pediátricas, o que muitas vezes é inadequado. São muitas as diferenças entre adultos e crianças, como as ligadas à absorção e ao metabolismo dos medicamentos, à resposta diferenciada frente ao tratamento e às reações adversas específicas relacionadas a esta última população. Além do fato que muitas vezes a dose extrapolada pode não ser a dose mínima eficaz ou pode estar muito próxima da dose máxima. A utilização de medicamentos fora das recomendações estabelecidas na bula do medicamento é denominado uso *off-label*. A falta de investimento por parte da indústria em medicamentos exclusivos para uso neonatal faz com que o uso *off-label* em UTIN supere o uso em Unidades de Terapia Intensiva pediátricas (UTIP)(27).

2.3. Limitações para elaboração de formulações específicas para crianças.

As fontes de referência para prescrição pediátrica em sua maioria se baseiam na prática clínica e não em ensaios clínicos como os conduzidos por indústrias. Este problema é reconhecido mundialmente (28). Em 2007, a Assembleia Mundial da Saúde aprovou uma resolução para prover acesso a melhores medicamentos para crianças. Esta resolução reconheceu a necessidade de pesquisa para o desenvolvimento de medicamentos para as crianças(29).

No mesmo ano, a OMS desenvolveu uma Lista de medicamentos essenciais para crianças, *Model List of Essential Medicines for children*, além da elaboração de um formulário modelo para informações sobre doses em pediatria, o WHO Model Formulary for Children. Esse formulário foi desenvolvido para fornecer aos prescritores informações sobre dosagens e principais indicações dos medicamentos incluídos na lista de medicamentos essenciais. Foi lançada também uma campanha para ações globais denominada “*make medicines child size*” (Figura 2) com intuito de promover o uso racional de medicamentos em crianças, bem como o acesso a

medicamentos, também para incentivar as indústrias farmacêuticas para produção de medicamentos para população pediátrica, incentivar a pesquisa e divulgação de diretrizes para utilização de doses seguras de medicamentos na nesta população e para dar suporte à pesquisa de farmacovigilância e vigilância epidemiológica, como no consumo de AMB e resistência a AMB em vários países. Os medicamentos alvos da campanha incluíam antimicrobianos, medicamentos para controle da asma e para manejo da dor, que necessitam ser melhor adaptados para as necessidades das crianças, além de medicamentos para HIV, tuberculose, malária entre outros(28).

No Brasil, em 2015 o MS divulgou um material com recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças, elaborado pelo o Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica em Pediatria, neste documento foram discutidas as necessidades de ampliação de pesquisa, incorporação de novas tecnologias, financiamento e acesso a medicamentos, a necessidade de elaboração de diretrizes clínicas e harmonização de diretrizes de cuidado e segurança no uso de medicamentos, além da formação e educação para o uso racional de medicamentos em pediatria(30).



Figura 2. Logo da campanha da Organização Mundial da Saúde, “Make Medicines Child Size”.

Em relação à regulamentação para condução de pesquisas clínicas na população pediátrica e neonatal, no Brasil a Resolução nº 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, diz que pesquisas de uma forma geral devem ser desenvolvidas

preferencialmente em indivíduos com autonomia plena, e que pesquisas cujos convidados sejam crianças devem apresentar justificativa clara de sua escolha(31). De acordo com Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica em Pediatria do MS em suas Recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do uso racional de medicamentos em crianças, orientações nesse sentido podem desestimular pesquisas para o desenvolvimento de medicamentos apropriados em crianças, porém também protegem a submissão desse grupo a intervenções desnecessárias, perigosas ou até mesmo injustificáveis(30).

De acordo com publicação do Manual de Pediatria para prevenção e controle de infecção hospitalar da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), alguns dos principais erros relacionados à prescrição são: a utilização de doses inadequadas, duração de tratamentos prolongados ou curtos, intervalos inapropriados entre as doses prescritas e a falta de conhecimento da existência de melhores opções terapêuticas. Dentre as principais estratégias para reduzir esses erros está à utilização de manuais terapêuticos desenvolvidos por literaturas especializadas no intuito de orientar o tratamento e, conseqüentemente, padronizar as condutas clínicas(32).

Devido à falta de fármacos e formulações adequadas para a faixa etária neonatal, diversas recomendações nacionais e internacionais são criadas com o intuito de orientar os prescritores na tomada de decisão em relação ao melhor regime de tratamento. A ausência de ensaios clínicos específicos na população neonatal, e a falta de conhecimento sobre a farmacocinética dos medicamentos utilizados nesta população, influem nas variações existentes nas recomendações de doses de AMB em neonatologia, principalmente os de amplo espectro. Especificamente para os AMB, existem diferenças regionais nos padrões de susceptibilidade dos microrganismos o que pode aumentar ainda mais a variação de recomendações de doses em neonatologia, sendo crucial a frequência de atualização da base de dados e a disponibilidade das referências utilizadas(33).

2.4. Dose Diária Definida e sistema ATC/DDD.

Mesmo com todas as limitações existentes na população pediátrica, e especialmente neonatal, existe a necessidade de condução de estudos de utilização de medicamentos nestas faixas etárias. Os estudos de utilização de medicamentos fornecem amplas informações sobre os medicamentos; como as tendências de consumo, qualidade dos medicamentos mais utilizados, prevalência de prescrições médicas e também os custos relacionados ao tratamento(34). Esses devem ser voltados para a promoção do uso adequado de medicamentos, principalmente estudos de consumo de AMB em neonatos para garantir o seu uso racional e prevenir infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em neonatos(35). Para racionalizar o consumo de AMB é necessário saber como medir, para possibilitar comparações que possam evidenciar diferenças e revelar oportunidades para melhorias e que possam fornecer uma avaliação do estado atual e como atenuá-lo(36).

Para unificar estudos globais de consumo de medicamentos, fez-se necessária a criação de unidades de medida que permitissem uniformidade de expressão de resultados e troca de informações, além de um sistema de classificação de medicamentos. Sendo assim, foram desenvolvidos pelo Norwegian Medicinal Depot (NMD) a unidade Dose Diária Definida (DDD) e o sistema de classificação Anatômico-Terapêutico-Química (ATC). A DDD é definida como a dose média de manutenção diária para determinado fármaco na sua indicação principal em adultos. Esta unidade foi criada para superar falhas ligadas a outras unidades de medida, possibilitando realização de comparações internacionais. Pois preserva os resultados quanto às variações de preço e apresentações ao longo do tempo(37).

O sistema de classificação ATC organiza o arsenal terapêutico em cinco níveis. O primeiro nível é dividido por grupos anatômicos principais; o segundo nível representa o grupo terapêutico principal; o terceiro representa o subgrupo terapêutico/farmacológico; o quarto nível representa o grupo terapêutico/farmacológico/químico; e o quinto nível corresponde ao nome genérico do fármaco (Quadro 02) (38). Desde 1996, a OMS recomenda o uso do sistema ATC/DDD para padronizar estudos de consumo de medicamentos e para promover seu uso racional principalmente em países em desenvolvimento(39).

Quadro 02 – Subgrupos e dose diária definida dos antimicrobianos, versão 2017, segundo a classificação do sistema ATC/DDD.

| SubGrupo | ATC | Antimicrobiano | DDD(g) |
|---|---------|---------------------------------------|--------|
| J01G – Antibacterianos aminoglicosídeo | J01GB06 | Amicacina | 1 |
| J02A – Antimicóticos de uso sistêmico | J01GB03 | Gentamicina | 0,24 |
| | J02AA01 | Anfotericina B | 0,035 |
| | J02AC01 | Fluconazol | 0,2 |
| J01CR - Combinações de penicilinas com inibidores de beta lactamase. | J01CR01 | Ampicilina e inibidor enzimático | 6 |
| | J01CR05 | Piperacilina e inibidor enzimático | 14 |
| J01M - Quinolonas antibacterianas | J01MA02 | Ciprofloxacino | 0,5 |
| | J01MA12 | Levofloxacino | 0,5 |
| J01DH Carbapenens | J01DH51 | Imipenem | 2 |
| | J01DH02 | Meropenem | 2 |
| J01DB - Cefalosporinas de 1º geração | J01DB04 | Cefazolina | 3 |
| J01DD- Cefalosporinas de 3º geração | J01DD01 | Cefotaxima | 4 |
| J01DE - Cefalosporinas de 4º geração | J01DE01 | Cefepime | 2 |
| J01AA – Tetraciclina | J01AA12 | Tigeciclina | 0,1 |
| J01XB – Polimixinas | J01XB02 | Polimixina B | 0,15 |
| J01XA - Glicopeptídeos | J01XA01 | Vancomicina | 2 |
| | J01XA02 | Teicoplanina | 0,4 |
| J01XX- Outros Antibacterianos | J01XX08 | Linezolida | 1,2 |

Conforme *Anatomical Therapeutic Chemical Classifications System with Defined Daily Doses* (ATC/DDD), versão 2017 (disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>)

A DDD é a unidade de medida mais utilizada em estudos de consumo descritos na literatura(36). Permite mensuração da utilização de medicamentos independentemente das diferenças de embalagens, formulações e formas farmacêuticas. É útil para avaliar a extensão e mudanças no padrão de uso em uma área definida ao longo do tempo. Também possibilita comparação do consumo de diferentes medicamentos da mesma classe terapêutica e de diferentes classes. Provê uma dimensão do montante total consumido, da densidade e quantidade total

de AMB consumidos por pacientes, ou habitantes, dentro de determinado espaço em determinado período de tempo(40).

Os dados relativos à DDD podem ser expressos por diferentes denominadores, como por exemplo, DDD por habitantes-ano, DDD por 1000/habitantes-dia, DDD por 100/leitos-dia entre outros. Em se tratando da população de um determinado país, os dados devem ser apresentados em DDDs por 1000 habitantes-dia, que é ideal para expressar o consumo de medicamentos de uso contínuo em uma população, pois demonstra a proporção da população que utiliza diariamente algum medicamento. A DDD por 1000 habitantes-ano estima a média de dias que cada habitante recebe determinado tratamento anualmente; é mais indicado para tratamentos de curtos períodos, como no caso dos AMB(41).

Quando o objetivo é mensurar o consumo de medicamentos por pacientes que estão internados em unidades hospitalares o ideal é utilizar a DDD por 100 leitos-dia, essa unidade leva em consideração a taxa de ocupação de leitos da unidade (Equação 1) podendo variar entre diferentes hospitais. A DDD por leitos-dias retrata a intensidade de uso de uma terapia na unidade hospitalar. Se um hospital apresenta um consumo de 40 DDDs por 100/leitos-dia de vancomicina, significa que 40% dos pacientes internados recebem um DDD de vancomicina todos os dias(41).

$$\begin{aligned}
 & \text{DDD por 100 leitos dia} & (1) \\
 & = \frac{\text{Quantidade de medicamento consumido}(mg) \times 100}{\text{DDD estabelecida para o medicamento}(mg) \times \text{período de tempo observado em dias} \times \text{leitos disponíveis no hospital} \times \text{índice de ocupação de leitos}}
 \end{aligned}$$

A DDD para os antimicrobianos é baseada no seu uso em infecções moderadas, porém alguns AMB são unicamente usados em casos de infecções graves, nesse caso a DDD será calculada de acordo com a utilização. Para os AMB que são administrados em altas doses no início do tratamento seguidas por doses menores de manutenção, a DDD é calculada com base na dose de manutenção, no caso do tempo total de tratamento ser superior a sete dias, porém se o curso de tratamento for de até uma semana ou menos, as DDD é calculada de acordo com a

dose média diária, isto é, a dose total de todo o tratamento dividida pelo número de dias do tratamento. A DDD em geral é baseada no tratamento diário, a duração dos períodos de tratamento não é levada em consideração(42).

Dentre das limitações observadas no uso da DDD, estão o valor fornecido pela OMS, que pode variar ao longo do tempo e não necessariamente irá equivaler a dose diária recomendada ou a média de doses prescritas durante o dia. Entre as vantagens estão: a capacidade da DDD de promover comparações nacionais e internacionais entre diferentes serviços de saúde, não necessitando de dados em nível individual para ser calculada e o fato de ser combinada e agregada em grupos do mesmo AMB, mesmo que administrado por vias diferentes, ou em classes diferentes de AMB e até o número total de antimicrobianos consumidos em uma unidade hospitalar ou território(40, 41).

Outra limitação no uso da DDD, talvez a mais importante, seja a incapacidade de se aplicar o método para a população pediátrica, devido a grande variação de peso entre estes indivíduos, visto que os valores de DDD preconizados pela OMS são expressos para adultos com média de peso de 70kg. As doses pediátricas são normalmente baseadas no uso em adultos. Para medicamentos com uso aprovado para crianças as doses variam de acordo com o peso e idade. Porém muitos medicamentos não possuem aprovação para uso em crianças e a documentação para dose não está disponível. Sendo assim, segundo o Guia 2015 da OMS para estudos utilizando o sistema ATC/DDD, o Grupo Internacional de Trabalho para Métodos Estatísticos para Medicamentos concluiu que é impossível determinar uma DDD pediátrica (40).

2.5. Outras Unidades para Estudos de Utilização de Medicamentos.

Dentro dos estudos de utilização de medicamentos, outras unidades surgiram com intuito de tentar superar as limitações da DDD e agregar dados de parâmetros não contemplados por ela. Um breve resumo destas unidades de medida complementares está descrito no Quadro 03.

Uma destas unidades complementares à DDD é a Dose Diária Prescrita (PDD), que reflete a dose diária média prescrita de um determinado medicamento (41, 43). Esta unidade é estabelecida por meio do levantamento criterioso das prescrições médicas, entrevistas com pacientes, ou registros da farmácia. Foi introduzida como uma unidade de medida adicional que pode ser utilizada em combinação com a DDD(44).

A PDD pode variar entre países, estados e até mesmo entre hospitais no mesmo país, pois está ligada aos padrões de prescrição, que podem variar de acordo com diferentes recomendações, patologias e indicações clínicas. Todas essas diferenças devem ser levadas em consideração no momento da interpretação dos dados, assim como aspectos clínicos dos pacientes em estudo, como sexo, faixa etária e diagnóstico. No caso dos antimicrobianos, a PDD também pode variar de acordo com a gravidade da infecção(41).

O valor da PDD não pode ser utilizado para comparações entre populações com características diferentes, ou até mesmo em populações homogêneas, porém em períodos de tempo diferentes. O estudo de Valcourt, et al (2009) mostrou que em uma mesma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) o valor de PDD variou quando comparado em dois anos diferentes, e que para diferentes unidades hospitalares como uma UTIN e uma UTIP a segunda apresenta grupos de pacientes mais velhos e com maior peso e portanto apresenta um maior valor de PDD. Embora a PDD seja mais precisa que o DDD para medir a densidade de consumo na população pediátrica, a necessidade de revisão do valor da PDD para cada período de tempo torna-a menos prática para comparação entre hospitais(45).

Por fim, vários estudos têm mostrado que há diferenças significantes entre a PDD e a DDD, por vezes a PDD pode ser superior a DDD ou está pode ser subestimada pela PDD(43, 46, 47). Uma primeira observação importante é a comparação entre as duas medidas, considerando a restrição de faixa etária, pois a DDD é baseada na dose média de manutenção em adultos, enquanto a PDD, a depender do medicamento, pode incluir outras faixas etárias. No estudo de Flemming Bro & Carl Erik Mabeck, de 1986 na Dinamarca, os autores assumiram que a variação de peso não ocorreria em pacientes acima dos 15 anos, assim

consideraram a PDD₁₅₊ como uma unidade passível de comparação com a DDD(43).

Outra unidade de medida utilizada em estudos de consumo e recomendada para estudos em neonatos é a DOT (Days on Therapy) que quantifica os dias em que cada paciente recebeu algum antimicrobiano. Mensura o uso de determinada terapia independentemente da dose, contabilizando 1 DOT como 1 dia de uso de AMB. Caso o paciente utilize no mesmo dia dois AMB diferentes, serão contabilizados 2 DOT porém sem incluir dados de dose e intervalos de administração. Devido a isso, a DOT não é influenciada por alterações e atualizações da DDD provida pela OMS, pois é independente de idade e peso(48). Uma desvantagem é que a unidade DOT necessita de dados individuais dos pacientes, que podem muitas vezes não estar disponíveis para análise, ao contrário da DDD que pode ser calculada com os dados de compra e de dispensação de medicamentos(49).

Quando comparada à DDD a DOT apresenta uma boa concordância entre valores de consumo de medicamentos administrados apenas uma ou duas vezes ao dia. Porém no caso de revisões de dosagens, recomendadas por centros de referência, como OMS ou Center of Disease Control (CDC), (devido alteração no padrão de resistência em relação aos AMB ou por qualquer outro motivo que venha aumentar ou diminuir o regime de dosagem), essas não serão reconhecidas pela DOT, neste caso é importante correlacionar os dados de consumo com uma unidade de medida dependente da dose. Para estudos que relacionam resistência microbiana e consumo de AMB é interessante o uso das duas unidades (DDD e DOT) em associação, pois não se sabe ao certo qual destas é melhor preditora da indução de resistência pelo uso de AMB(48).

Seguindo a abordagem independente do regime de dosagem, apresenta-se outra unidade de medida, que mensura o tempo em dias em que um paciente recebeu tratamento com AMB, conhecida como LOT ("length of therapy" ou duração do tratamento). A LOT, diferentemente da DOT não contabiliza a utilização de mais de um AMB durante o tratamento, pois não leva em consideração qual ou quantos AMB foram utilizados e sim o tempo total em que o paciente recebeu tratamento

com AMB. Logo o tratamento combinado entre dois ou mais AMB, como por exemplo, vancomicina, cefepime e anfotericina B, será contabilizado como 1 LOT para cada dia de tratamento(50). Entre suas limitações está o fato de que a LOT não pode ser utilizada para comparar o consumo entre medicamentos distintos, mas em contrapartida proporciona uma avaliação mais precisa da duração do tratamento com AMB. Naturalmente a LOT apresentará valores inferiores a DOT, mas ambas podem ser utilizadas concomitantemente para complementação dos dados e ampliação da sua interpretação(51).

Em revisão sistemática realizada no ano de 2014 para avaliar diferentes métodos empregados na literatura em programas de gerenciamento de antimicrobianos (Antimicrobial Stewardship), foi demonstrado que as metodologias mais utilizadas para medir a utilização de medicamentos foram DDD seguida de DOT e duração da terapia LOT(52).

2.6. Medidas para avaliação da qualidade de prescrição.

Entre outras unidades de medidas que vêm sendo utilizadas na população pediátrica, Bergman e colaboradores, em 1998, propuseram o uso da DU ("*Drug Utilization*") que propõe a ideia de que a qualidade da prescrição está relacionada ao número de medicamentos que representam 90% do consumo de medicamentos de uma unidade de saúde. Após este, outros estudos também analisaram o número de diferentes AMB que somam 75%, 90% ou até 100% dos AMB consumidos(53-55).

A DU é calculada em etapas e deriva da DDD. Primeiramente deve-se relacionar os medicamentos que possuem DDD padronizada pela OMS, em seguida os medicamentos prescritos são calculados em DDD e um ranking é estabelecido. Os medicamentos que irão somar 90% do consumo total em DDD constituem o nível DU 90%, nível esse em que se concentra o maior número de prescrições (Figura 3). O número de medicamentos no segmento 90% demonstra o perfil de prescrição de uma unidade e reflete a adesão ou fuga dos prescritores aos guidelines de uso racional de AMB instituídos(55).

A unidade DU não é dispendiosa e possibilita o acesso à qualidade das prescrições durante a rotina dos serviços de saúde(55). É importante levar em consideração que pode haver variações entre instituições, pois cada unidade possui sua própria política para o gerenciamento de antimicrobianos(54). Uma limitação importante está na necessidade da disponibilidade de DDD padronizada pela OMS para viabilizar o cálculo da DU, sendo assim produtos sem DDD definida não podem ser contabilizados por esta unidade(56).

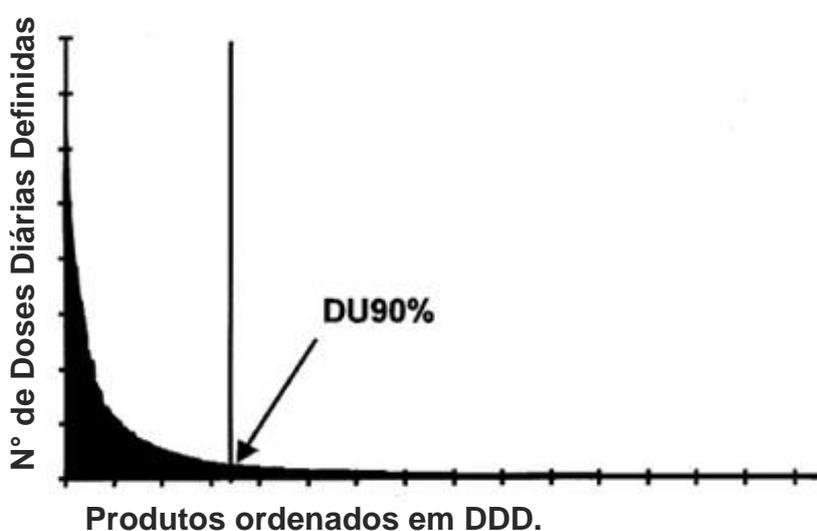


Figura 3. Ilustração de produtos ordenados em DDD no nível DU 90%.
*Adaptado de U. Bergman et al, 1998.

O centro de referência European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) realiza vigilância da utilização de antimicrobianos em 34 países e defende que vigilância continua demanda tempo e pode ser dispendiosa. Sendo assim, sugere a utilização de estudos transversais (*Point Prevalence Studies - PPS*), de até no máximo 14 dias, preferencialmente apenas um dia, para compreender melhor os padrões de consumo de AMB nas unidades hospitalares, além de estimar a prevalência do consumo de AMB, descrever estruturas e processos para prevenção da resistência microbiana e prover aos hospitais uma ferramenta para identificar pontos de melhoria(57).

A metodologia ATC/DDD é utilizada para levantamento dos dados de consumo de AMB nos PPS da ESAC. O centro utiliza um questionário padronizado em uma base de dados online, onde os dados são reportados automaticamente tornando o método mais rápido do que os outros existentes. Uma das desvantagens é a ausência de validação dos dados encaminhados para a plataforma, uma vez que as informações são auto relatadas por cada unidade em estudo, não sendo posteriormente validadas(58).

Quadro 03 - Resumo das principais vantagens e desvantagens das diferentes unidades de medida de consumo utilizadas na literatura.

| Medida | Vantagens | Desvantagens |
|---------------|--|--|
| <i>DDD</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Permite comparações internacionais. • Não necessita de dados em níveis individuais. | <ul style="list-style-type: none"> • O valor que pode variar ao longo do tempo; • Não necessariamente equivale a dose recomendada ou prescrita; • Não pode ser utilizada na população pediátrica. |
| <i>PDD</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Reflete a dose diária média prescrita de um determinado medicamento | <ul style="list-style-type: none"> • Não reflete necessariamente a dose atual consumida; • Pode variar entre países, ente diferentes indicações e faixas etárias |
| <i>DOT</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Mensura o uso independente da dose; • Não é influenciada por alterações e atualizações na DDD; • Pode ser utilizada na população pediátrica. | <ul style="list-style-type: none"> • Necessita de dados individuais de prescrição; • Não leva em consideração administração de múltiplas doses ao dia e os impactos nas mudanças ou aumentos de dose. |
| <i>LOT</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Proporciona avaliação mais precisa da duração do tratamento com AMB | <ul style="list-style-type: none"> • Não considera doses dos AMB ou terapias combinadas; • Não compara o consumo entre medicamentos distintos. |
| <i>DU</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Possibilita o acesso à qualidade das prescrições e adesão a guidelines. | <ul style="list-style-type: none"> • Pode variar entre instituições • Necessita da DDD para ser calculada. |
| <i>PPS</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Útil quando monitoramento contínuo não é possível. • Rápida e de baixo custo. | <ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de plataforma online • Acesso a informações autorelatadas pelos hospitais participantes. |

**Elaborado pelo autor.*

Correlacionar à utilização de medicamentos com o impacto na saúde da população é bastante complexo e desafiador e os métodos para medir este impacto

não estão bem desenvolvidos e estabelecidos ainda, mas o primeiro passo nesta análise é a disponibilidade de dados comparáveis e confiáveis(56).

Em revisão sistemática sobre a mensuração da prescrição de AMB em crianças hospitalizadas em países pobres, o autor Adam Irwin afirma que utilizar a metodologia ATC/DDD na população pediátrica pode gerar dados enganosos, pois o consumo nesta população varia de acordo com peso e idade. Porém reconhece que atualmente não há uma medida adequada e reconhecida para mensurar o consumo nesta faixa etária, que considere estas variações e que possa gerar dados comparáveis(59).

2.7. Estudos de Consumo na População Neonatal

Porém, esta visão em relação à DDD pediátrica é discutida em alguns estudos, Liem e colaboradores (2010) propuseram uma DDD neonatal (DDDn), pois descreveram que a variação de peso pode ser grande na população pediátrica, porém, não na população neonatal. De acordo com dados do estudo realizado em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, os pesquisadores selecionaram dados de oito fontes internacionais para fornecer recomendações de dosagem de antibacterianos em crianças e recém-nascidos por suas indicações mais comuns.

A proposta de DDD neonatal foi baseada em um peso corporal definido de 2 kg e as doses diárias foram desenvolvidos pela utilização de recursos externos e pelo auxílio de dois especialistas, um farmacêutico hospitalar e um especialista em doenças infecciosas em pediatria. Os autores sugeriram que a DDDn é uma boa alternativa para mensurar o consumo na população neonatal, tanto para fins de pesquisa como para comparação entre diferentes unidades (60).

Em relação à DDDn, deve-se, no entanto, levar em consideração as limitações específicas para a população analisada, como por exemplo o desperdício e a não utilização do conteúdo total dos medicamentos no ambiente da UTIN, pois onde não há relação de dados individuais, apenas os dados de dispensação de medicamentos pela farmácia podem incluir no cálculo o montante de medicamentos

desperdiçados, sendo este dado um fator que pode subestimar o consumo na unidade(61).

Porta e colegas (2012) realizaram um estudo piloto internacional em quatro hospitais infantis europeus (do Reino Unido, Grécia e Itália) que propôs um algoritmo de três passos para comparar o consumo de antibacterianos na área pediátrica hospitalar. O primeiro passo consistia na comparação entre a proporção de crianças hospitalizadas em uso de AMB por faixas de peso e o número de AMB que somam 90% do consumo total em DDD (DU 90%). O segundo passo foi uma comparação das doses utilizadas para estes AMB em mg/kg/dia. E o terceiro passo foi comprar a exposição geral em DDD/100 leitos-dia por padrões de faixas de peso, entre os hospitais(62).

Haug e colaboradores (2013) vão além ao defenderem que a DDD deve ser elaborada e ajustada com base em doses recomendadas para pacientes hospitalizados e explanam sobre a elaboração de uma dose diária ajustada ao hospital (haDDD - hospital-adjusted Defined Daily Doses), baseada em guidelines regionais e nacionais utilizados em hospitais da Noruega, este estudo englobou tanto unidades de internação de adultos como unidades pediátricas. Foi observado que em geral, os valores em gramas da haDDD foram consideravelmente mais elevados do que os DDD da OMS, demonstrando que os valores de DDD podem ser subestimados gerando possíveis distorções em comparações entre hospitais. Os autores recomendam a haDDD para comparações entre unidades hospitalares nacionais que seguem os mesmos guidelines, mas para comparações internacionais, a DDD da OMS deve ser utilizada juntamente com a haDDD(63).

Os autores Capella e Matherson sugerem que em estudos com população pediátrica em pacientes menores de um ano pode ser utilizado o indicador dose diária definida para lactentes (DDDi), que corresponde a 1/10 da DDD (44). Matheson revisou os sete fármacos mais frequentemente prescritos para lactentes na Noruega em 1991 (paracetamol, fenoximetilpenicilina, amoxicilina, entromicina, teotilina, diazepam e alimemazina) nas doses usualmente prescritas, e delimitou a idade máxima em 3 meses com limite máximo de peso em 5 kg. A partir da revisão de doses, traçou a razão entre elas e a DDD para cada fármaco, chegando ao valor

médio de 0,14. Aproximou o valor para 0,10, estabelecendo assim a DDDi (Infant Defined Daily Dose ou Dose Diária Definida para Lactentes) como sendo 1/10 da DDD, a DDDi foi, portanto, obtida a partir da DDD(64). O uso da DDDi tem a função de adaptar os dados de DDD e pode ser expressa também pelo denominador DDDi por 100/leitos-dia (Equação 2).

$$\begin{aligned} & \text{DDDi por 100 leitos dia} & (2) \\ = & \frac{\text{Número de DDDi (mg)} \times 100}{n^{\circ} \text{ pacientes - dia}} \end{aligned}$$

Os estudos de utilização de medicamentos na população pediátrica de uma forma geral ainda são raros na literatura, e a maioria dos recursos metodológicos para o monitoramento do consumo de medicamentos ainda não alcançam esta população. A população pediátrica se encontra em um vazio metodológico, pois não há unidade de medida padronizada para condução de estudos de consumo nesta população(65).

De acordo com Manual de Pediatria para prevenção e controle de infecção hospitalar da ANVISA, a principal estratégia para racionalizar o uso de antimicrobianos é a vigilância da utilização destes, e para tal recomenda o monitoramento de consumo de antimicrobianos pela utilização da metodologia ATC/DDD, sendo a DDD por 100 leitos-dia unidade de escolha para estudo em pacientes internados(32).

A PORTARIA Nº 930/1993 prevê o uso de indicadores de consumo de antimicrobianos, como porcentagem de pacientes que usaram antimicrobianos, frequência com que cada antimicrobiano é utilizado em relação aos demais e prevê métodos de vigilância epidemiológica utilizando prontuários de pacientes internados bem como a dispensação de antimicrobianos pela farmácia hospitalar(66)

3. JUSTIFICATIVA

Com aumento da resistência bacteriana, faz-se necessário o estabelecimento de um padrão para estudos comparativos entre hospitais de mesmo porte e para condução de estudos de consumo de AMB que devem orientar políticas institucionais para o uso racional destes. Os AMB são amplamente prescritos em UTIN o que gera pressão seletiva resistência microbiana nestas unidades. Conhecer o perfil de consumo é crucial para estabelecer estratégias e mecanismos de controle, como o gerenciamento correto no uso dos antimicrobianos, para orientar a prescrição e reduzir a pressão seletiva induzida pelo uso irracional destes.

Para condução de estudos de consumo em neonatos é necessária uma unidade de representação de seja fiel a realidade desta população e que possa viabilizar comparações entre diferentes hospitais, porém há uma ausência metodológica na literatura em relação a unidades de medida padronizadas para estudos de consumo em neonatos, sendo crucial o encorajamento de pesquisas neste assunto.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

Calcular Dose Diária Definida neonatal dos antimicrobianos utilizados na UTIN do HMIB.

4.2. Objetivos Específicos

- Descrever as características clínicas dos RN internados na UTIN do HMIB.
- Descrever o padrão de utilização dos antimicrobianos na UTIN do HMIB.
- Calcular a DDD neonatal e comparar valores de DDD neonatal com valores da DDD fornecida pela OMS.

5. MÉTODO

A proposta metodológica foi uma coorte descritiva, a população de estudo foram RN internados na UTIN do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), em uso de AMB durante o período de 62 dias, os RN foram acompanhados até os desfechos de alta, óbito, transferência ou permanência durante 150 dias. Foram coletados dados das características clínicas dos pacientes, obtidas através de prontuários eletrônicos, fichas de monitoramento de pacientes e evoluções médicas e dados do uso de antimicrobianos, obtidos através da prescrição médica (física e eletrônica).

Foi calculada a média de peso dos RN incluídos na pesquisa, bem como a dose média dos antimicrobianos mais utilizados na UTIN em suas principais indicações. Os valores obtidos compõem a base para o cálculo da Dose Diária Definida neonatal para os antimicrobianos mais frequentes em UTIN.

O cálculo da unidade de medida DDD neonatal, teve como base a proposta de DDDn descrita por Liem (2010), onde o peso médio estipulado foi multiplicado pela dose média diária de manutenção para cada antimicrobiano elencado, para obtenção da DDD neonatal(61). As etapas do método estão descritas abaixo.

5.1. Coleta de dados

Foram coletados os dados de todos os RN internados na UTIN em uso de AMB, durante o período do estudo de 03 outubro de 2016 a 03 de dezembro de 2016, com idade de até 150 dias.

Os dados foram coletados diariamente do prontuário eletrônico, fichas de acompanhamento do paciente e evoluções médicas, além das prescrições via plataforma online Trackcare® (InterSystems Corporation, Cambridge, MA) e prescrições impressas de cada paciente. O formulário de coleta utilizado para extração dos dados da plataforma está descrito no Anexo I. Os dados coletados foram divididos entre dados do paciente e dos medicamentos prescritos. As classificações de diferentes níveis de prematuridade (Figura 4) seguiram

classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)(16, 67). As variáveis clínicas e relacionadas ao tratamento estão descritas abaixo.

Dados do paciente – Prontuário eletrônico:

Identificação do paciente em estudo: Número SES

Data de nascimento: No formato dd/mm/aaaa.

Idade gestacional: Número de semanas completas de gestação até o dia do nascimento.

Idade em dias: Dias de vida a partir da data de nascimento.

Peso ao nascer: Peso ao nascer em gramas.

Peso atual: Peso obtido no momento da coleta de dados, em gramas.

Sexo: Masculino ou Feminino.

Tipo de Parto: Normal ou Cesáreo

Desfecho: Alta, óbito, Transferência ou Permanência.

Dados de doses diárias de antimicrobianos – Dados de prescrição:

Antimicrobiano prescrito (nome genérico): Os dados foram coletados de acordo com o nome genérico do AMB, de acordo com a denominação pelo sistema de classificação pela classe Anatômico-Terapêutico-Química (ATC) nível 5.

Apresentação do AMB: A concentração e apresentação do medicamento (Ex: Frasco-ampola, solução injetável 250mg/ml)

Dose a ser administrada: Dose prescrita e administrada expressa em gramas ou miligramas.

Posologia: Intervalo em horas e dose administrada. (Ex: 150mg 12/12h).

Via de administração: Via pela qual o medicamento será administrado (Ex: oral, IV, IM)

Diagnóstico ou suspeita clínica: Diagnóstico ou suspeita que motivou a escolha de tratamento por determinado AMB de acordo com evolução médica (Ex: sepse precoce)

Início do tratamento: Data em que a prescrição para um AMB específico começou (dd/mm/aaaa).

Fim do tratamento: Data em que a prescrição para um AMB específico foi finalizada (dd/mm/aaaa).

Duração do tratamento: Tempo em dias que o tratamento de um determinado AMB foi realizado, relação entre início e fim de tratamento.

| PRÉ-TERMO < 37 SEMANAS | | | TERMO | PÓS-TERMO |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---|-------------------|--------------------|
| Prematuro extremo < 28 semanas | Muito prematuro 28 - < 32 semanas | Moderado ou tardiamente prematuro 32 - < 37semanas | 37 - < 42 semanas | 42 semanas ou mais |

Figura 4- Classificações de idade gestacional, incluindo frações de RN pré-termo
*Adaptado de Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth, OMS, 2012.

5.2. Local

O estudo foi realizado na capital federal, em Brasília, no Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), o qual é especializado no cuidado neonatal. Possui no total 302 leitos e atende a pacientes oriundos do Distrito Federal e entorno (Figura 5). A Unidade de Terapia Intensiva Neonatal é a maior da rede SES-DF, com 40 leitos, 25 de UTIN e 15 leitos de Unidade de Cuidado Intensivo Neonatal, reconhecidos pelo Ministério da Saúde.

O HMIB é referência no atendimento de prematuridade, malformação neonatal, e RN com necessidade de intervenção cirúrgica imediata. Os leitos de UTIN são divididos em 3 alas. A primeira prioriza pacientes cirúrgicos e cardiopatas (ala verde), seguida pela Ala azul destinada à RN prematuros extremos e por último a Ala amarela de cuidados semi-intensivos.(68).

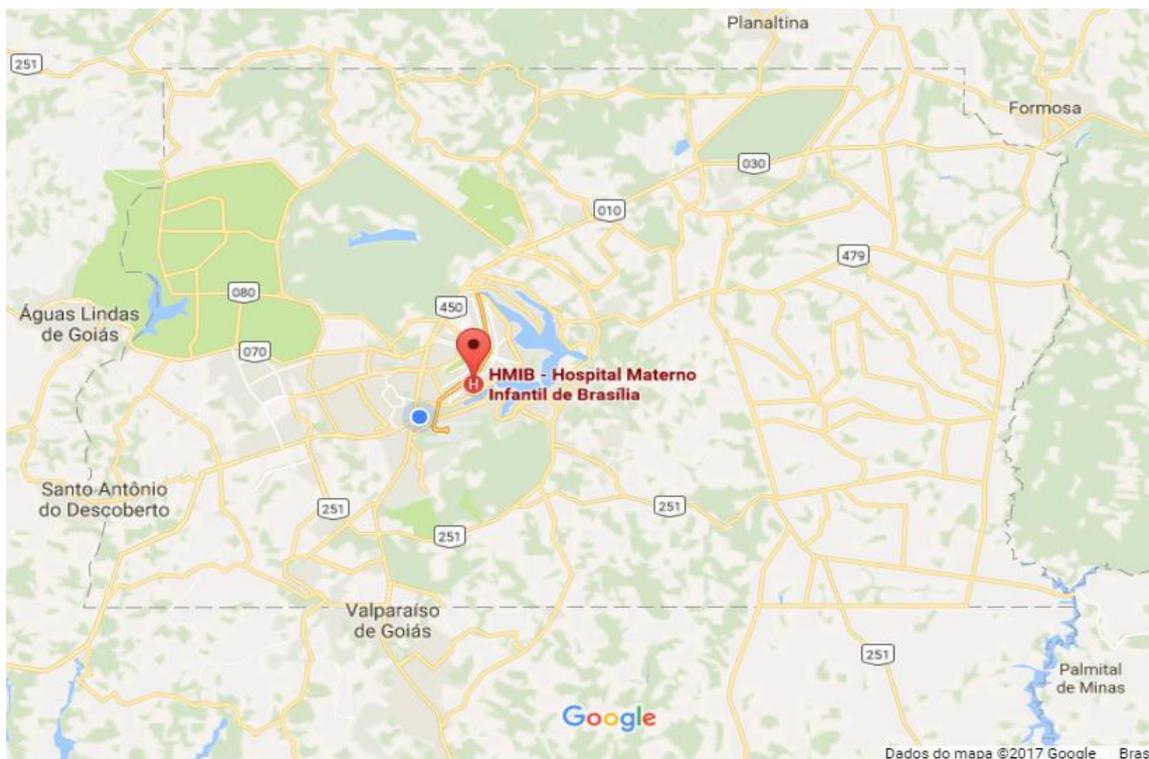


Figura 5. Localização do Hospital Materno Infantil de Brasília HMIB* Fonte: Google Maps.

5.3. Análise dos dados

Os dados coletados foram inseridos em uma base de dados e a análise foi realizada por meio de estatística descritiva, medidas de médias, medianas e frequência utilizando software SPSS versão 19.0 (IBM). Primeiramente foi contabilizado o número total de RN em uso de AMB na UTIN durante os 62 dias de coleta de dados. O segundo passo foi calcular o peso médio do total dos RN internados da Unidade de Terapia Intensiva do HMIB, foram utilizados os dados do peso atual dos RN que corresponde ao peso no momento da coleta de dados, estes também foram divididos em quatro faixas de peso:

Extremo baixo peso - 1000 g

Muito baixo peso - Menos de 1500g

Baixo peso - Menos de 2500 g

Peso dentro da normalidade – Acima de 2500 g

A relação de AMB foi analisada e identificada a sua principal indicação, utilizando os dados de diagnóstico. Foi obtida a dose média em mg/kg/dia dos AMB de acordo com a principal indicação e também foi obtida dose média por diferentes faixas de peso. As médias de doses utilizadas na unidade foram comparadas com diferentes bases e diretrizes terapêuticas nacionais e internacionais: Neofax®, Thompsom Micromedex®, Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e British National Formulary for Children (BNF).

5.3.1. Cálculo DDD neonatal

Após o cálculo das doses médias utilizadas na UTIN foi calculada a Dose Diária Definida neonatal (DDDn). A DDDn seguiu a mesma definição da DDD definida pela OMS, porém para neonatos, sendo assim: a Dose Diária Definida Neonatal é a dose média de manutenção diária para determinado fármaco na sua indicação principal em neonatos.

Foram elencados para cada antimicrobiano os principais diagnósticos em que estes eram utilizados, os principais diagnósticos correspondem à indicação principal para cada AMB. Foi necessário cálculo da dose média, bem como da média dos intervalos de doses para AMB administrados mais de uma vez ao dia, para que se chegasse à dose média diária de manutenção. A dose média de manutenção foi calculada a partir da dose média na principal indicação multiplicada pelo número médio de vezes em que o medicamento era administrado por dia (Equação 3).

$$\begin{aligned}
 & \text{Dose média de Manutenção Diária} \\
 & = \qquad \qquad \qquad (3) \\
 & \text{Dose média (mg)} \times \text{n}^\circ \text{ de administrações diárias}
 \end{aligned}$$

Para obter a DDDn a dose média de manutenção diária foi multiplicada pelo peso médio da UTIN do HMIB, chegando assim a DDDn que consiste na dose média de manutenção diária de um AMB em sua principal indicação, baseando-se no peso médio encontrado na UTIN do HMIB (Equação 4).

$$\begin{aligned} & \text{Dose Diária Definida Neonatal (DDDn)} \\ & = \\ & \text{Dose média de manutenção diária (g)} \times \text{Peso médio neonatal} \end{aligned} \quad (4)$$

Por fim foi calculada a diferença entre a DDDn e a DDD adulto da OMS para os antimicrobianos mais utilizados na UTIN do HMIB, dividindo-se o valor da DDD adulto pelo valor da DDD neonatal. Os dados da DDD adulto foram obtidos através do WHO ATC/DDD index 2017 no site https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

5.4. Considerações éticas

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília, e da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, com número de parecer de aprovação 1.746.216 CEP/SES-DF (Anexo II).

6. RESULTADOS

Do total de 66 RN, 51,5% (n=34) eram do sexo masculino e 48,5% (n=32) do sexo feminino, 30 nasceram de parto vaginal, 27 de parto cesáreo e para os outros 9 RN a informação não foi encontrada. A idade gestacional média foi igual a 33,5 semanas (variação de 24 semanas a 41 semanas \pm 4,5) sendo que 31,8 % dos pacientes (n=21) nasceram a termo (37 - < 42 semanas) e 68,2% (n=45) prematuros. Entre os 45 RN prematuros, 9 eram prematuros extremos (< 28 semanas), 11 muito prematuros (28 - <32 semanas) e 25 (32 - < 37 semanas) moderadamente a tardiamente prematuros. O peso médio ao nascer foi igual 1875,87g (\pm 843,2) valor que se enquadra na classificação de baixo peso ao nascer. Do total dos RN 71,2% (n = 47) apresentaram peso abaixo de 2500g, dentre estes 27,6% (n=13) de extremo baixo peso ao nascer (<1.000g), 29,7% (n=14) de muito baixo peso ao nascer (<1.500g) e 42,5% (n= 20) de baixo peso ao nascer (<2.500g), apenas 19 pacientes (28,8%) apresentaram peso acima de 2500g (Tabela 1).

Tabela 1 – Descrição da População de estudo segundo frequência de variáveis clínicas em diferentes faixas de idade gestacional e o valor absoluto encontrado em recém-nascidos internados no HMIB em uso de antimicrobianos.

| Variáveis | Prematuro extremo (<28 semanas) | Muito prematuro (28 a <32 semanas) | Tardiamente prematuro (32 a <37 semanas) | Termo (37 a <42 semanas) | Total (n) |
|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--|--------------------------|-----------|
| Nº de pacientes | 9 | 11 | 25 | 21 | 66 |
| Óbito (n) | 2 | 2 | 3 | 4 | 11 |
| Alta | 6 (13%) | 8% (17) | 18 (39%) | 14(30%) | 46 |
| Sexo masculino | 4 (11%) | 5 (14%) | 14 (41%) | 11(32%) | 34 |
| Parto Cesáreo | 4 (15%) | 5(18%) | 11 (41%) | 7 (26%) | 27 |
| Tempo médio de internação (dias) | 39 | 32 | 26 | 31 | 32 |
| Diagnóstico de Sepses | 5 (11%) | 8 (17%) | 17 (37%) | 15 (33%) | 45 |

| | | | | | |
|--|----------|-----------|-----------|-----------|------|
| Extremo baixo peso ao nascer (<1.000g) | 2 | 2 | 3 | 6 | 13 |
| Muito baixo peso ao nascer (<1.500g) | 2 | 3 | 6 | 6 | 17 |
| Baixo peso ao nascer (<2.500g) | 0 | 4 | 6 | 6 | 16 |
| Peso >2500g | 4 | 2 | 10 | 4 | 20 |
| Nº prescrições | 211(13%) | 359 (23%) | 385 (25%) | 564 (37%) | 1519 |

O diagnóstico mais frequente foi sepse (68%) com total de 45 casos em 66 pacientes, seguido por tratamento para profilaxia cirúrgica e pós-operatório (9 casos), infecções congênitas (3 casos de sífilis congênita e 1 caso de toxoplasmose congênita) e meningite (2 casos).

O tempo médio de internação dos pacientes foi de 30,4 dias (\pm 23,3. 1 – 82; mediana = 25). Durante o período de estudo, 46 pacientes (69,6%) obtiveram alta, 6 pacientes foram transferidos para outras UTIN, 3 permaneceram internados na unidade e 11 (16,6%) pacientes foram a óbito, dentre os quais a maioria era do sexo feminino 63% (n =7), prematuros com IG média de 34,5 semanas (\pm 4,6), com média de peso de 1880g (\pm 812) dentro da classificação de baixo peso ao nascer, com tempo médio de permanência na UTIN de 30,2 dias (\pm 25,4). Entre os óbitos, 8 (72,7%) haviam sido diagnosticados com sepse, sendo 4 diagnosticados com sepse precoce e 4 com sepse tardia.

6.1. Utilização dos antimicrobianos

Ao todo foram contabilizadas 1519 prescrições, no período do estudo, sendo que foram utilizados 20 diferentes tipos de AMB. A incidência de prescrições de antimicrobianos foi 47,4%, num total de 1864 pacientes-dia. O AMB mais utilizado foi a vancomicina, contabilizando 322 dias de utilização, seguido pela gentamicina (253 dias de uso), pela cefazolina (205 dias), o cefepime (203 dias), piperacilina e inibidor

enzimático (tazobactam) (110 dias) e o meropenem (70 dias), esses seis AMB somaram 75% do total de todos os anti-infecciosos utilizados durante o período do estudo e 90% do consumo total de antimicrobianos foi atribuído a apenas onze antimicrobianos diferentes (Tabela 2).

Tabela 2 – Principais antimicrobianos consumidos na UTIN do HMIB e porcentagem acumulada até 90% do consumo total.

| Antimicrobiano | Uso total de AMB (dias) | Porcentagem Acumulada |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| VANCOMICINA | 322 (21%) | 21% |
| GENTAMICINA | 253 (16%) | 37% |
| CEFAZOLINA | 205 (13%) | 50% |
| CEFEPIME | 203 (13%) | 63% |
| PIPERACILINA E INIBIDOR | 110 (7%) | 70% |
| MEROPENEM | 70 (5%) | 75% |
| AMPICILINA E INIBIDOR | 60 (4%) | 79% |
| ANFOTERICINA B | 51 (3%) | 82% |
| OXACILINA | 43 (3%) | 85% |
| AMICACINA | 42 (3%) | 88% |
| LINEZOLIDA | 37 (2%) | 90% |

Em relação aos esquemas de antimicrobianos, as associações mais utilizadas foram cefazolina e gentamicina (37,3%, n=214), seguido de cefepime e vancomicina (23,5%, n=135), vancomicina e piperacilina e inibidor enzimático (tazobactam) (9,2%, n=53) e vancomicina e amicacina (5,9%, n=34). A via de administração mais utilizada foi a intravenosa, prescrita em 94,5% dos casos.

Em relação ao perfil de doses utilizadas na unidade, as doses médias (mg/kg) foram comparadas com as preconizadas por diferentes bases e diretrizes terapêuticas, como Neofax®(69), Thompsom Micromedex®(70), Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e British National Formulary for Children (BNF)(71) (Tabela 3). Apenas em relação à dose média de cefotaxima (61,8mg/kg) e meropenem (32,8mg/kg), foram observados valores superiores aos indicadas na literatura (25-50mg/kg e 20mg/kg respectivamente).

Tabela 3 - Comparação entre a dose de manutenção para principal indicação (mg/kg) por antimicrobiano em diferentes referências nacionais e internacionais em suas ultimas atualizações com dose média encontrada na UTIN do HMIB em 2016.

| Antimicrobiano | Neofax (2011)(69) | Micromedex (70)** | SBP(2012) | BNF (2012)(71) | UTIN HMIB (2016) |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------|-------------------|---------------------|
| AMICACINA | 15-18 | 10 | 15-18 | 15 | 11,4 |
| AMPICILINA | 25-50 | 50 | 25 | 30 | - |
| AMPICILINA E INIBIDOR ENZIMÁTICO | - | 25-50 | - | - | 60,4 |
| ANFOTERICINA B | 1-1,5 | 1 | - | 1 | 1,5 |
| AZTREONAM | 30 | 15 | - | - | - |
| CEFAZOLINA | 25 | - | 20 | - | 25,8 |
| CEFEPIME | 30-50 | - | - | - | 46,1 |
| CEFOTAXIMA | 50 | 50 | 50 | 25 | 61,8 |
| CEFTAZIDIMA | 30 | 30 | 50 | 25 | - |
| CEFTRIAXONA | 50 | - | 50 | 20-50 | - |
| CLINDAMICINA | 5-7,5 | 3,75-5 | 5 | 3-6 | - |
| CLORANFENICOL | 2,5-12,5 | 25 | 20 | 12,5 | - |
| ERITROMICINA (Susp.oral) | 10 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 10 |
| FLUCONAZOL | 12-25 | 12 | - | 6-12 | 6,1* |
| GENTAMICINA | 4-5 | 2,5 | 4-5 | 4-5 | 4,3 |
| IMIPENEM | 20-25 | 25 | 20 | 20 | - |
| LINEZOLIDA | 10 | 10 | - | 10 | 9,8 |
| MEROPENEM | 20 | 20 | 20 | 20 | 32,8 |
| METRONIDAZOL | 7,5 | 7,5 | 7,5 | 7,5 | - |
| NISTATINA (Susp. oral) | 100.000UI | 100.000UI | - | - | 100.000UI |
| OXACILINA | 25-50 | 37,5-50 | 25 | - | 39,5 |
| PENICILINA G | 50.000UI | 50.000UI | 25.000UI | - | 50.000UI* |
| PIPERACILINA | 50-100 | 50 | - | - | - |
| PIPERACILINA E INIBIDOR ENZIMÁTICO | 50-100 | - | - | 90 | 86,5 |
| TEICOPLAMINA | - | 8 | - | 8 | 10* |
| VANCOMICINA | 10-15 | 8-10 | 10 | 15 | 12,3 |

*Utilizado apenas por um paciente;**MICROMEDEX atualizado periodicamente;

Ainda em relação à duração de tratamento com AMB, a média de duração de tratamento foi igual a 14,8 dias ($\pm 12,3$; 1- 61), sendo que 26 (39,3%) RN apresentaram duração de tratamento acima da média de 14,8 dias.

Relativamente à distribuição do uso de AMB pelas diferentes alas da UTIN do HMIB, o maior número de prescrições foi encontrado na Ala verde, que prioriza pacientes cirúrgicos e cardiopatas (n=881 prescrições), seguida pela Ala azul (n=415 prescrições) destinada à RN prematuros extremos e por último a Ala amarela de cuidados semi-intensivos (n=223 prescrições). A porcentagem de pacientes em uso de AMB em cada uma das alas foi de 54,8%, 47,6% e 33,7% para as Alas verde, azul e amarela respectivamente. Vale ressaltar que as médias de ocupação das alas durante os 62 dias de estudo foram de 912 pacientes-dia para Ala verde, 500 pacientes-dia para Ala azul e 450 pacientes-dia para Ala amarela, sendo estes correspondentes ao número total de pacientes internados, independentemente do uso de AMB.

6.2. Comparação entre DDDn e DDD adulto

Foi realizado o cálculo da DDDn com base no peso médio da unidade (arredondado); os antimicrobianos selecionados para o cálculo foram referenciados de acordo com seus códigos ATC. Com base nos diagnósticos mais frequentes para cada AMB foi definida a principal indicação, bem como definida a dose média para principal indicação. Com base na posologia de uso foi verificado quantas vezes a dose de determinado AMB era administrada durante o dia, por fim, multiplicando-se estes dados pelo peso médio da unidade (arredondado para 2000g), foi definida a DDD neonatal.

Os antimicrobianos e seus códigos ATC relativos, juntamente com as indicações principais, baseadas nas principais utilizações dos referidos AMB na UTIN do HMIB, as doses médias para cada principal indicação, o número médio de vezes que os AMB eram administrados por dia e a DDDn em gramas estão relacionados na Tabela 4.

Tabela 4 – Valor da DDDn em gramas e componentes utilizados para cálculo da DDDn: antimicrobianos (com seus respectivos códigos ATC); principal utilização destes na UTIN do HMIB durante o período do estudo, dose média em mg/kg e número médio de administrações diárias.

| Código ATC | AMB | Principal Utilização | Dose média (mg/kg) | Nº médio de adm./dia | DDDn (g) |
|-------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------|
| J01GB06 | AMICACINA | Sepse/Choque | 15,1 | 1 | 0,030 |
| J01CR01 | AMPICILINA E INIBIDOR | Sepse | 87,8 | 3 | 0,52 |
| J02AA01 | ANFOTERICINA B | Sepse/Choque | 1,2 | 1 | 0,002 |
| J01DB04 | CEFAZOLINA | Sepse precoce | 26 | 2 | 0,104 |
| J01DE01 | CEFEPIME | Sepse tardia | 45,3 | 3 | 0,271 |
| J01DD01 | CEFOTAXIMA | - | 61,8 | 2 | 0,247 |
| J02AC01 | FLUCONAZOL | Sepse tardia | 6,1* | 2 | 0,024 |
| J01GB03 | GENTAMICINA | Sepse precoce | 4,4 | 1 | 0,008 |
| J01XX08 | LINEZOLIDA | Pós-operatório | 9,5 | 3 | 0,057 |
| J01DH02 | MEROPENEM | Sepse/Choque | 34,5 | 3 | 0,207 |
| J01CR05 | PIPERACILINA E INIBIDOR | Infecções foco abdominal | 92,2 | 3 | 0,553 |
| J01XA02 | TEICOPLANINA | - | 10* | 1 | 0,020 |
| J01XA01 | VANCOMICINA | Sepse/Choque | 13 | 3 | 0,078 |

*Utilizado por um único recém-nascido.

A diferença entre os valores da DDD adulto, baseada no peso médio de 70kg e DDDn, baseada no peso médio de 2kg, estão demonstrados na Tabela 5. Os valores de DDDn obtidos foram em média 20 vezes menores do que os da DDD adulto, fornecida pela OMS. As maiores diferenças encontradas entre a DDD adulto e a DDDn foram para amicacina, que apresentou valor 33 vezes menor do que a DDD adulto, seguida pela gentamicina (30 vezes menor), cefazolina (28 vezes menor) e vancomicina, onde a diferença para DDD adulto fornecida pela OMS foi 25 vezes maior do que a DDDn encontrada na UTIN.

Tabela 5 – Dose média em mg/kg para cada antimicrobiano utilizado no HMIB; valor em gramas da DDDn; valor em gramas da DDD adulto (WHO ATC/DDD) e fator de diferença entre DDD adulto e DDDn.

| Antimicrobiano | Dose média HMIB (2016) (mg/kg) | DDDn (g) | DDD OMS*(g) | DDD OMS/ DDDn |
|-----------------------|---|---------------------|------------------------|--------------------------|
| AMICACINA | 11,4 | 0,030 | 1 | 33,3 |
| AMPICILINA E | 60,4 | | 6 | |
| INIBIDOR | | 0,52 | | 11,5 |
| ANFOTERICINA B | 1,5 | 0,002 | 0,035 | 17,5 |
| CEFAZOLINA | 25,8 | 0,104 | 3 | 28,8 |
| CEFEPIME | 46,1 | 0,271 | 2 | 7,4 |
| CEFOTAXIMA | 61,8 | 0,247 | 4 | 16,2 |
| FLUCONAZOL | 6,1** | 0,024 | 0,2 | 8,3 |
| GENTAMICINA | 4,3 | 0,008 | 0,24 | 30,0 |
| LINEZOLIDA | 9,8 | 0,057 | 1,2 | 21,1 |
| MEROPENEM | 32,8 | 0,207 | 2 | 9,7 |
| PIPERACILINA E | 86,5 | | 14 | |
| INIBIDOR | | 0,553 | | 25,3 |
| TEICOPLANINA | 10** | 0,020 | 0,4 | 20,0 |
| VANCOMICINA | 12,3 | 0,078 | 2 | 25,6 |

*Conforme *Anatomical Therapeutic Chemical Classifications System with Defined Daily Doses (ATC/DDD)*, versão 2017 (disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>

**Utilizado por um único recém-nascido.

7. DISCUSSÃO

Este estudo possibilitou o conhecimento do padrão de consumo de AMB em UTIN e demonstrou que ele é caracterizado nomeadamente por AMB criticamente importantes para tratamento de infecções resistentes(72). Também foi observada predominância de pacientes prematuros e de baixo peso, fatores que somados levam a longa duração de tratamentos, elevado tempo de permanência hospitalar e surgimento de reinfecções mais graves, podendo levar ao esgotamento de recursos para o tratamento de infecções futuras e aumento nos custos hospitalares.

As características dos RN em uso de AMB obtidas em um estudo de consumo de AMB multicêntrico, conduzido em quatro UTIN nos Estados Unidos (EUA), demonstrou que a maioria dos RN era do sexo masculino (54% em relação a 51,5% neste estudo), com idade gestacional média abaixo de 37 semanas (33 nos EUA e 33,5 neste estudo) e com 21% dos RN apresentando baixo peso ao nascer, mesmo valor obtido neste estudo e apresentaram tempo médio de internação hospitalar de 33 dias, em relação a 30,4 dias neste estudo(73).

Diversos estudos concordam entre si que o diagnóstico mais frequente nas UTIN é a sepse neonatal, sendo favorecida pela prematuridade e o baixo peso ao nascer (74, 75). O elevado número de RN prematuros encontrados neste estudo implica em risco aumentado de mortalidade neonatal, como demonstrado em uma coorte neonatal conduzida em Caxias do Sul onde o risco de morrer destes indivíduos foi cinco vezes maior em relação aos nascidos a termo. Ainda foi observado neste estudo uma correlação negativa entre a mortalidade e a idade gestacional, o mesmo foi evidenciado em relação ao baixo peso ao nascer, em que o risco de um RN morrer na primeira semana de vida foi seis vezes maior em relação aos RN com peso abaixo de 2500g (76), que representaram 71,2% do total de RN neste estudo.

O uso prolongado ou desnecessário de AMB pode trazer consequências futuras. Como por exemplo, o risco aumentado de sobrepeso e obesidade no período da pré-adolescência relacionado à exposição a essas drogas durante os primeiros dias de vida(77). Existe também o risco de aumento da prevalência de

sepsis tardia, tempo de internação e mortalidade em neonatos de muito baixo peso relacionada ao seu uso prolongado (78). Em estudo conduzido com RN prematuros e com peso < 1500g no *Cincinnati Children's Hospital Medical Center*, EUA, encontrou-se a associação entre início da terapia antimicrobiana no primeiro dia de nascimento, com duração igual ou superior a cinco dias, com desenvolvimento de sepsis tardia(23).

No que concerne à duração de tratamento com AMB, em que a média de duração de tratamento foi igual a 14,8 dias (\pm 12,3; 1- 61), não há evidências suficientes para uma definição exata da duração de um tempo ideal para a terapia antimicrobiana de uma forma geral, o tempo irá variar de acordo de acordo com o resultado da cultura, gravidade da infecção entre outros. De acordo com a literatura, os AMB devem ser continuados até que as culturas sejam estéreis e/ou que haja uma recuperação clínica dos pacientes, por exemplo: para tratamento de infecções sanguíneas são necessários no mínimo tratamento por 07 dias, já para o tratamento de meningites causadas por Gram-positivos são necessários no mínimo 14 dias e no mínimo 21 dias de tratamento para meningites causadas Gram-negativos(18).

O aumento no tempo de permanência hospitalar tem forte relação com a presença de infecções e uso de AMB. Em coorte que comparou infecções relacionadas à hospitalização e tempo de permanência houve diferença significativa entre a média do tempo permanência em neonatos com infecções (54 dias) quando comparada aos RN sem infecções (30 dias) (79). Em estudo realizado com 19 centros da Rede de pesquisa Neonatal nos EUA (Neonatal Research Network Center) foi observado que cada dia de tratamento com AMB empírico estava associado ao aumento de 4% no risco de morte e enterocolite necrosante em RN de extremo baixo peso (80).

O número total de dias em uso de AMB no nosso estudo demonstrou proporções superiores quando comparada a outro estudo multicêntrico realizado em quatro UTIN nos EUA em 2009, com proporção de 3344 dias de AMB para 200 RN (73), porém os AMB mais utilizados, gentamicina, ampicilina e vancomicina foram semelhantes aos observados nesse estudo (vancomicina, gentamicina e cefalosporinas)(81). Em estudo conduzido em uma UTIN no Rio de Janeiro foi

observado que o consumo de vancomicina aumentou entre o período de 1990 a 1994, os autores defendem que a incorporação deste agente como tratamento de segunda linha para infecções por *Staphylococcus* em UTIN, juntamente com a oxacilina e a ceftriaxona, está relacionada ao aumento no consumo(38). O amplo uso de vancomicina está associado à emergência de microrganismos resistentes, o seu uso pode ser reduzido ao se limitar o uso na terapia empírica para neonatos com infecções severas(18).

O número de AMB que somaram 75% e 90% do total de AMB consumidos deve ser avaliado baseando-se em recomendações e protocolos da instituição, além do perfil etiológico da unidade, para possibilitar uma avaliação da qualidade da prescrição médica na unidade. Para os autores Bergman e colaboradores, a prescrição de alta qualidade esta associada à utilização de um número relativamente limitado de produtos farmacêuticos, a alta adesão a recomendações e protocolos e a diminuição de incorporações de medicamentos recentemente introduzidos no mercado, que tendem a ser mais caros(55). Em relação ao consumo de ampicilina, inexistente na UTIN pesquisada, é importante ressaltar que no período do estudo não havia estoques de ampicilina disponíveis no HMIB, levando ao uso de outras classes de AMB, como cefalosporinas.

O consumo de glicopeptídeos e cefalosporinas de 4^o geração esteve em destaque neste estudo, o que leva a reflexão da importância da vigilância desses AMB, pois o seu intenso uso pode impossibilitar o tratamento de infecções por bactérias resistentes, uma vez que são classes de escolha para esse tipo de terapia.

A OMS definiu em 2016 o ranking de AMB de maior importância para a saúde humana, e estas duas classes de AMB (glicopeptídeos e cefalosporinas) são classificadas dentro da prioridade mais alta entre os criticamente importantes, seguidas pela classe dos aminoglicosídeos e carbapenemas (de segunda maior prioridade). Todos os esforços devem ser dirigidos para reduzir a disseminação da resistência microbiana através da redução do consumo destes em todos os setores: humano, animal e ambiental(72).

Um elevado percentual de RN prematuros e de extremo baixo peso, a falta de AMB de primeira escolha, bem como de reagentes para realização de hemoculturas, levando ao aumento do tratamento empírico de AMB e ao não descalonamento quando possível são fatores que somados inevitavelmente irão aumentar o consumo de AMB de amplo espectro em UTIN e principalmente daqueles tidos como última linha, que deveriam ser poupados a qualquer custo para uso em situações especiais ou de resistência. O planejamento, a gestão de recursos e a vigilância constante são cruciais para o efetivo controle de resistência microbiana em UTIN, com isso são indispensáveis novos estudos de consumo e utilização de medicamentos, sobretudo com relação com perfil de resistência dos microrganismos.

Alguns estudos têm demonstrado práticas complementares para redução do consumo de AMB de uma forma geral, que incluem medidas mais simples, como promover o contato pele a pele entre a mãe e o RN nas primeiras horas de vida e o aleitamento materno, para redução do risco de infecção e outros indicam utilização de pro-bióticos e estimuladores do sistema imunológico dos RN com o mesmo objetivo(18). Adicionalmente, algumas alternativas futuras para redução dos índices de infecção em UTIN têm sido levantadas, como a vacinação das gestantes contra *Streptococcus* do Grupo B, agente principal nos casos de sepse neonatal precoce e até intervenções um tanto quanto inesperadas, como a semeadura vaginal de RN nascidos de parto cesáreo para recomposição da microbiota, sendo a última ainda controversa de acordo com a literatura(82).

A diferença entre os valores da DDD adulto e DDDn, já foi demonstrada em um estudo prévio conduzido por Liem e colaboradores em 2010. O peso médio assumido para o cálculo da DDDn utilizado por esse autor foi o mesmo do valor utilizado neste estudo, após o arredondamento para 2kg(61).

Os valores de DDDn demonstrados no estudo de Liem se aproximaram bastante dos valores encontrados neste estudo, demonstrando pouca variabilidade nos dados e reforçando possibilidade de utilizar esta unidade de medida como padrão para comparação em estudos de consumo em neonatos. Foi encontrado o mesmo valor de DDDn para a gentamicina (0,008 g) bem como a diferença encontrada em relação a DDD adulto que se mostrou 30 vezes maior em relação a

neonatal. Para cefotaxima o valor da DDDn foi igual a 0,3 g comparado a 0,24g e o valor da DDD adulto se mostrou 13 vezes maior em relação a DDDn obtida por Liem e 16 vezes superior a DDDn. A maior diferença entre DDDs encontrada encontrado por Liem foi para vancomicina (DDDn =0,06g) com valor 33 vezes menor em relação a DDD adulto, já neste estudo o valor de DDDn para a vancomicina (DDDn= 0,07) foi 25 vezes menor do que a DDD adulto(61).

Em relação a DDD neonatal, após o cálculo da mesma ainda é necessário compará-la efetivamente com a DDD adulto através da condução de um estudo de consumo de AMB para que os valores obtidos por cada uma destas possam ser efetivamente comparados para se poder de fato inferir se a DDD adulto irá superestimar os valores de DDD consumidos na UTIN. Novos estudos são necessários para que as diferentes unidades de medida possam ser testadas e comparadas a partir de métodos estatísticos.

Várias limitações estão ligadas a diversas particularidades do serviço público. Existe uma alta demanda de atendimentos em UTIN, além da regulação e falta de leitos disponíveis em outras UTIN. Devido a estes fatores muitos RN com mais de 28 dias continuaram internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, na maioria das vezes por falta de vagas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, este aspecto a princípio poderia comprometer os valores de média de peso na UTIN, porém devido a presença dos RN de prematuros extremo baixo peso (ex: 500g) a média de peso e idade gestacional da unidade se manteve dentro dos parâmetros médios neonatais inclusive no estudo de Liem sobre DDDn, porém é possível que a presença destes RN possa superestimar o consumo de AMB na UTIN.

Outras limitações como à falta de materiais básicos para isolamento de pacientes, falta de material para colher culturas de rotina, falta de reagentes para hemoculturas podem acarretar em um aumento do uso de terapias empíricas, no lugar de tratamentos guiados por cultura, o que indiretamente irá aumentar o consumo de AMB sobretudo os de amplo espectro. Em especial neste trabalho ocorreu à falta de ampicilina na rede SUS e mercado brasileiro de forma geral, o que influenciou nos resultados de consumo elevados de cefalosporinas, inclusive de 4º geração que deveriam ser poupadas para infecções severas.

É importante frisar a necessidade do monitoramento do consumo de AMB em Unidades de Tratamento Intensivo, sobretudo por gestores para orientar a tomada de decisões. O aumento do consumo de AMB no âmbito da saúde pública não somente está ligado a mudanças nos padrões de resistência, mas também a aspectos logísticos como desabastecimento e precariedade na oferta de ferramentas básicas para o funcionamento das rotinas dentro de uma unidade hospitalar.

O aumento no consumo de medicamentos gera aumento de gastos direta e indiretamente para o serviço, que poderiam ser reduzidos com um olhar racional sobre o provimento de condições mínimas para identificação de patógenos, (reduzindo a terapia empírica). Além da provisão de condições para o abastecimento hospitalar dos esquemas terapêuticos mais utilizados no hospital e por fim o monitoramento do consumo de AMB pode ser útil até para prever possíveis surtos infecciosos, que geram transtornos para o serviço e que muitas vezes precedem o uso abusivo de determinadas classes de antimicrobianos.

É possível gerar economia de recursos com implantação de monitoramento eficaz de consumo, que irá indiretamente reduzir o tempo de internação hospitalar pelo monitoramento do uso de tratamentos preconizados, evitando tratamentos longos e desnecessários, reduzindo uso de recursos para compra de medicamentos mais caros de última linha de tratamento, promovendo a possibilidade de identificação de mudanças drásticas no consumo que irão possibilitar ações corretivas e de melhorias, possibilita a avaliação da qualidade da prescrição médica, entre outros benefícios perpassam os limites hospitalares e alcançam a comunidade á medida que o uso racional é monitorado, a redução na pressão seletiva exercida por AMB gera uma redução de infecções resistentes de uma forma geral, reduzindo o número de infecções comunitárias que poderiam se tornar graves, evitando assim o retorno dessas demandas para o serviço hospitalar.

8. CONCLUSÃO

Foram descritas as características clínicas de pacientes internados e o perfil farmacoepidemiológico da UTIN neonatal do HMIB no que diz respeito aos AMB e contabilizado o número de RN em uso de antimicrobianos durante a de coleta de dados. Com os dados obtidos por meio da coleta de dados foi possível obter o peso médio da UTIN do HMIB, utilizando dados de RN internados durante o período de outubro a dezembro de 2016 que estavam utilizando antimicrobianos. Com as informações de diagnóstico foi possível elencar as principais utilizações para cada fármaco estudado e as doses médias para cada AMB foram calculadas. Estas apresentaram valores dentro dos parâmetros de das recomendações nacionais e internacionais para tratamento na população neonatal.

Foi possível calcular a Dose Diária Definida dos antimicrobianos mais frequentes na UTIN do HMIB com base na média de peso neonatal da unidade e dados de dose e principais indicações dos AMB. Os valores de DDDn se mostraram comparáveis tendo como base literatura internacional, e podem ser incorporados á rotina de monitoramento de consumo de AMB para promoção de seu uso racional.

Com isso, indicamos que os valores de DDD neonatal obtidos neste estudo podem ser utilizados para condução de estudos de consumo em neonatos através de dados de dispensação da farmácia de forma agregada, sem necessitar de informações a nível individual, o que poupa tempo e recursos humanos gerando dados mais rápidos e com possibilidade de acompanhamento a longo prazo para traçar perfis de consumo em UTIN e fazer comparações com perfis etiológicos dos microrganismos resistentes na unidade, gerando dados para tomada de decisão de profissionais da equipe da UTIN, bem como gestores de saúde.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015.
2. WHO | United Nations high-level meeting on antimicrobial resistance. WHO. 2016.
3. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res.* 2005;36(6):697-705.
4. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13.
5. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;52(suppl_5):NP-NP.
6. Caldeira L, Teixeira I, Vieira I, Batel Marques F, Santiago LM, Rodrigues V, et al. [Monitoring antibiotic consumption in the surgery and orthopaedics]. *Acta Med Port.* 2006;19(1):55-66.
7. Patrick DM, Hutchinson J. Antibiotic use and population ecology: how you can reduce your "resistance footprint". *CMAJ.* 2009;180(4):416-21.
8. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):742-50.
9. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Rottingen JA, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet.* 2016;387(10014):168-75.
10. Downie L, Armiento R, Subhi R, Kelly J, Clifford V, Duke T. Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics--systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2013;98(2):146-54.
11. Brasil. Manual AIDPI neonatal. In: Saúde Md, editor. Ministério da Saúde ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2012. p. 228.
12. Brasil. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. In: Saúde Md, editor. Ministério da Saúde ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. p. 163.

13. BRASIL., Saúde Md. Datasus. Informações de Saúde. Disponível em: <http://datasus.gov.br>. [
14. Saúde Rldlp. Informe de situação e tendências: demografia e saúde. Organização Pan-Americana da Saúde Brasília; 2009.
15. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A, et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *The Lancet*. 2006;367(9525):1819-29.
16. Dimes Mo, PMNCH, Children St, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. In: Organization WH, editor. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn ed. Geneva: World Health Organization; 2012.
17. BRASIL. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde In: Estratégicas. MdSSdAàSDdAP, editor. 2 ed. Brasília Ministério da Saúde; 2013.
18. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet*. 2017.
19. Margotto PR, Rodrigues D. Assistência ao recém-nascido de risco. Hospital Anchieta, Brasília. 2006.
20. BRASIL. Indicadores Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. In: Adversos UdlePdledE, editor. Brasília: ANVISA; 2010.
21. Moreira MEL, Lopes JMda, Carvalho Md. O Recém-nascido de Alto Risco: teoria e prática do cuidar. FIOCRUZ E, editor. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2004. 564 p.
22. Chiu CH, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(4):273-8.
23. Kuppala VS, Meizen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment is Associated with Adverse Outcomes in Premature Infants. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(5):720-5.
24. Chatterjee S, Mandal A, Lyle N, Mukherjee S, Singh AK. Drug utilization study in a neonatology unit of a tertiary care hospital in eastern India. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(10):1141-5.
25. Shrestha R, Shrestha JM, Gurung B. Antibiotic usage and its sensitivity pattern in the NICU. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2012;10(38):27-32.

26. Suryawanshi S, Pandit V, Suryawanshi P, Panditrao A. Antibiotic Prescribing Pattern in a Tertiary Level Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):FC21-4.
27. RANGANATHAN S. Rational prescribing in paediatrics. . **Sri Lanka Journal of Child Health.** 2008;37 (1).
28. FINNEY E. Children's medicines: A situational analysis. **Geneva: World Health Organization** 2011.
29. WHO. WHA60.20 - Better Medicines for Children. WHA Resolution; Sixtieth World Health Assembly, 2007 (Arabic version). In: ASSEMBLY SWH, editor. Geneva 2007.
30. Brasil. Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil : recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e, Estratégicos. I, editors. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. p. 82.
31. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 jun. 2012a. Seção 1, p. 59.
32. Brasil, Saúde Md, Sanitária. ANdV. Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar. In: Ministério da Saúde ANdVS, editor. Ministério da Saúde ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. p. 116.
33. Liem TBY. Antimicrobial drug use in hospitalized children: Utrecht University; 2011.
34. Castro CGSOd. Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas: Editora Fiocruz; 2000.
35. ANVISA. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde Neonatologia. Brasil: Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde 2013.
36. Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(1):163-8.
37. Carvalho J, Magarinos-Torres R, Osório-de-Castro CGS. Estudos de utilização de medicamentos em hospitais brasileiros: uma revisão bibliográfica. *Rev Bras Farm.* 2007;88(2):77-82.

38. Osorio-de-Castro CGS, Peixoto MAP, Castilho S. Câmbio na assistência perinatal como determinante de consumo e diversidade de anti-infecciosos? Estudo em UTI neonatal no Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública*. 2002;18(1):257-67.
39. WHO | ATC/DDD History: World Health Organization; 2017 [updated 2017-02-20 11:10:30. Available from: http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_methodology_history/en/.
40. WHOCC. WHOCC - Definition and general considerations 2017 [Available from: https://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/.
41. WHO. Introduction to Drug Utilisation Research. WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. Geneva, 2003.
42. WHOCC. WHOCC - ATC/DDD Index 2017 [Available from: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01GB06&showdescription=yes.
43. Bro F, Mabeck CE. Use of Antibiotics in General Practice in Denmark: Prescribed Daily Dose, Duration of Treatment and Number of Treatments in General Practice. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 1986;4(2):101-4.
44. Capellà D. Descriptive tools and analysis. *WHO Reg Publ Eur Ser*. 1993;45:55-78.
45. Valcourt K, Norozian F, Lee H, Raszynski A, Torbati D, Totapally BR. Drug use density in critically ill children and newborns: analysis of various methodologies. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(4):495-9.
46. Bergman U, Sjoqvist F. Measurement of drug utilization in Sweden: methodological and clinical implications. *Acta Med Scand Suppl*. 1984;683:15-22.
47. Muller A, Monnet DL, Talon D, Hénon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;61(5):585-91.
48. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(5):664-70.
49. Pakyz AL, MacDougall C, Oinonen M, Polk RE. Trends in antibacterial use in US academic health centers: 2002 to 2006. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2254-60.

50. Gerber JS, Kronman MP, Ross RK, Hersh AL, Newland JG, Metjian TA, et al. Identifying Targets for Antimicrobial Stewardship in Children's Hospitals. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2013;34(12):1252-8.
51. Polk RE, Hohmann SF, Medvedev S, Ibrahim O. Benchmarking Risk-Adjusted Adult Antibacterial Drug Use in 70 US Academic Medical Center Hospitals. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(11):1100-10.
52. Palmay L, Walker SAN, Leis JA, Taggart LR, Lee C, Daneman N. Antimicrobial Stewardship Programs: A Review of Recent Evaluation Methods and Metrics. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 2014;6(2):113-31.
53. Nitsch-Osuch A, Kurpas D, Kuchar E, Zycinska K, Zielonka T, Wardyn K. Antibiotic consumption pattern in the neonatal special care unit before and after implementation of the hospital's antibiotic policy. *Adv Exp Med Biol*. 2015;835:45-51.
54. Gravatt LAH, Pakyz AL. Challenges in Measuring Antibiotic Consumption. *Current Infectious Disease Reports*. 2013;15(6):559-63.
55. Bergman U, Popa C, Tomson Y, Wettermark B, Einarson TR, Aberg H, et al. Drug utilization 90%--a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(2):113-8.
56. EURO-MED-STAT. The Library of European Union Pharmaceutical Indicators: Expenditure and Utilisation Indicators. Final version 2004. .
57. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 5.3. Stockholm: ECDC; 2016.
58. Zarb P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC). *Drugs*. 2011;71(6):745-55.
59. Irwin A, Sharland M. Measuring antibiotic prescribing in hospitalised children in resource-poor countries: A systematic review. *Journal of paediatrics and child health*. 2013;49(3):185-92.
60. Liem TB, Krediet TG, Fleer A, Egberts TC, Rademaker CM. Variation in antibiotic use in neonatal intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(6):1270-5.
61. Liem TB, Heerdink ER, Egberts AC, Rademaker CM. Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(10):1301-3.

62. Porta A, Hsia Y, Doerholt K, Spyridis N, Bielicki J, Menson E, et al. Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(5):1278-86.
63. Haug JB, Reikvam Å. WHO defined daily doses versus hospital-adjusted defined daily doses: impact on results of antibiotic use surveillance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2013;68(12):2940-7.
64. Matheson I. Epidemiological and pharmacokinetic studies on drugs and breast-feeding: Department of Pharmacotherapeutics; 1991.
65. Bonati M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 1994;34(4):300-5.
66. PORTARIA Nº 930, DE 10 DE MAIO DE 2012, (2012).
67. Organization WH. Definitions and indicators in family planning maternal & child health and reproductive health used in the WHO regional office for Europe. 2000.
68. GDF. Hospital Materno Infantil de Brasília - HMIB Distrito Federal: Governo do Distrito Federal; 2017 [Disponível em:< <http://www.saude.df.gov.br/sobre-a-secretaria/hospitais-e-regionais/264-regional-de-saude-da-asa-sul.html> >].
69. Neofax 2011: Thomson Reuters; 2011.
70. [Internet database] [Internet]. Thomson Micromedex. Updated periodically.
71. Press P, Committee PF. BNF for Children 2011-2012: Pharmaceutical Press; 2011.
72. Collignon PC, Conly JM, Andremon A, McEwen SA, Aidara-Kane A, Agerso Y, et al. World Health Organization Ranking of Antimicrobials According to Their Importance in Human Medicine: A Critical Step for Developing Risk Management Strategies to Control Antimicrobial Resistance From Food Animal Production. *Clin Infect Dis.* 2016;63(8):1087-93.
73. Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(12):1047-51.
74. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2012;39(1):61-8.
75. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110(2 Pt 1):285-91.

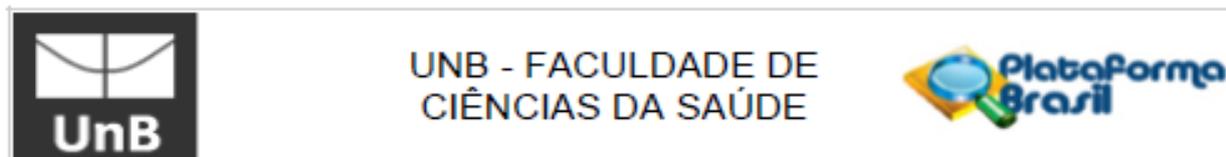
76. de Araújo BF, Bozzetti MC, Tanaka AC. Mortalidade neonatal precoce no município de Caxias do Sul: um estudo de coorte. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76(3):200-6.
77. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes*. 2014;38(10):1290-8.
78. Afjeh SA, Sabzehei MK, Fahimzad SA, Shiva F, Shamshiri AR, Esmaili F. Antibiotic Therapy for Very Low Birth Weigh Newborns in NICU. *Iran J Pediatr*. 2016;26(2):e2612.
79. Mahieu LM, Buitenweg N, Beutels P, De Dooy JJ. Additional hospital stay and charges due to hospital-acquired infections in a neonatal intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*. 2001;47(3):223-9.
80. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):58-66.
81. Grohskopf LA, Huskins WC, Sinkowitz-Cochran RL, Levine GL, Goldmann DA, Jarvis WR. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(9):766-73.
82. Haahr T, Glavind J, Axelsson P, Bistrup Fischer M, Bjurström J, Andrésdóttir G, et al. Vaginal seeding or vaginal microbial transfer from the mother to the cesarean born neonate: a commentary regarding clinical management. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017.

ANEXO I

Formulário de coleta de dados

1. Número SES:
2. Sexo:
3. Data de nascimento:
4. Tipo de parto:
5. Peso ao nascer:
6. Peso atual:
7. Idade Gestacional:
8. Idade (em dias):
9. Data da internação:
10. Data da alta:
11. Tempo de internação (em dias):
12. Diagnósticos ou motivo da internação:
13. Tratamento com antimicrobiano?
14. Indicação do antimicrobiano
15. Qual antimicrobiano?
16. Qual dose do antimicrobiano?
17. Qual a apresentação do antimicrobiano?
18. Qual o intervalo entre as doses?
19. Quantas vezes ao dia a dose é administrada?
20. Data prevista para suspensão do antimicrobiano.
21. Último dia de tratamento com antimicrobiano.
22. Foi associada outra classe à terapia prévia
23. Ocorreu alguma substituição entre os antimicrobianos prescritos?
24. Por qual antimicrobiano foi realizada a troca da terapia e qual o tempo de uso de cada antimicrobiano?
25. Desfecho (óbito; alta; transferência)
26. Data do desfecho.

ANEXO II



Continuação do Parecer: 1.701.250

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências e lista de inadequações:

Análise das respostas às pendências apontadas no parecer Nº. 1.665.112, de 10/08/2016:

1. Substituir o termo "sujeito" por "participante de pesquisa" no projeto da plataforma e no projeto detalhado.

ANÁLISE: De acordo com o relato da pesquisadora "Alterações de sujeito para participante de pesquisa: página 11 na sessão Riscos e benefícios, no segundo parágrafo terceira linha e página 11 na sessão Critérios para suspensão de pesquisa, primeiro parágrafo, quarta linha." **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

2. Inserir o CNPJ da instituição coparticipante na Plataforma Brasil, confirmando vínculo com o Comitê de Ética em Pesquisa - FEPECS/SES-DF, para que, uma vez aprovado pelo CEP/FS, possa ser automaticamente replicado naquele CEP para apreciação.

ANÁLISE: A pesquisadora informou: "O CNPJ já tinha sido incluído na primeira submissão". **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

Considerações Finais a critério do CEP:

A realização das atividades do projeto na instituição coparticipante está condicionada à aprovação pelo CEP responsável, o CEP FEPECS.

De acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|----------------|-----------------------------|------------|-------|----------|
| Informações | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P | 10/08/2016 | | Aceito |

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com



UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE



Continuação do Parecer: 1.701.250

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 29 de Agosto de 2016

Assinado por:

Keila Elizabeth Fontana
(Coordenador)

| | | | | |
|---------------|----------------------------------|------------|---------------|--------|
| AUSENCIA | | | | |
| Declaração de | IMPRIMIRcartaencaminhoroieto.doc | 21/06/2016 | LARISSA RANNY | Aceito |



SECRETARIA DE ESTADO DE
SAÚDE DO DISTRITO
FEDERAL - FEPECS/ SES/ DF



Continuação do Parecer: 1.746.216

| | | | | |
|----------------|--------------------|------------------------|------------------------------|--------|
| Folha de Rosto | Folha_de_Rosto.pdf | 20/06/2016 17:34:10 | LARISSA RANNY SANTOS MAHA | Aceito |
|----------------|--------------------|------------------------|------------------------------|--------|

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 26 de Setembro de 2016

Assinado por:

Helio Bergo
(Coordenador)

ANEXO III

MODALIDADE DO MANUSCRITO: ARTIGO ORIGINAL

TÍTULO

USO DE ANTIMICROBIANOS EM UTI NEONATAL: ANÁLISE DO PERFIL CLÍNICO E FARMACOEPIDEMIOLÓGICO.

ANTIMICROBIAL USE IN NEONATAL ICU: CLINICAL AND PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS.

USO DE ANTIMICROBIANOS EN UTI NEONATAL: ANÁLISIS DEL PERFIL CLÍNICO Y FARMACOEPIDEMIOLÓGICO.

TÍTULO RESUMIDO

USO DE ANTIMICROBIANOS EM UMA UTI NEONATAL DO DISTRITO FEDERAL.

Larissa Ranny Santos Maha – Universidade de Brasília – Departamento de Saúde Coletiva – Brasília –DF, Brasil. Endereço eletrônico: larissaa.ranny@gmail.com

SHIGS 709 conjunto L casa 04, Asa Sul, Brasília, DF. (61) 98320-0546

Vitor Laerte Pinto Júnior – Universidade de Brasília – Departamento de Saúde Coletiva – Brasília –DF, Brasil. Endereço eletrônico: vitorlaerte@gmail.com

Manuscrito elaborado a partir de um recorte da Dissertação de Mestrado intitulada: Elaboração de Dose Diária Definida neonatal para condução de estudos de consumo. Autor: Larissa Ranny Santos Maha. Universidade de Brasília, 2017

RESUMO

Introdução: Os antimicrobianos (AMB) são os medicamentos mais prescritos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN). A vigilância da sua utilização para promover seu uso criterioso é crucial para redução da resistência. Objetivos: Descrever o padrão de uso de AMB em uma UTIN em Brasília. Metodologia: Trata-se de um estudo descritivo, envolvendo dados de prescrições e prontuários de recém-nascidos (RN) acompanhados durante 62 dias. Resultados: Foram incluídos 66 RN, a maioria prematuros (RNPT) (68,2%), com idade gestacional média de 33,5 semanas ($\pm 4,5$), media de peso de 1875,87g ($\pm 843,2$), tempo médio de internação de 30,4 dias ($\pm 23,3$). O principal diagnóstico foi sepse (68%) e 16,6% (n=11) dos RN morreram. Registraram-se 1.519 dias de AMB, com duração média de tratamento de 14,8 dias, sendo os mais utilizados: vancomicina, gentamicina e cefazolina. Conclusão: O alto consumo de AMB observado, sobretudo em RNPT de baixo peso, tem potencial para induzir resistência.

Palavras-chave: Recém-Nascido; Anti-Infeciosos; Unidades de Terapia Intensiva Neonatal; Farmacoepidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Antimicrobials (AMB) are the most prescribed drugs in Neonatal Intensive Care Units (NICUs). Consumption surveillance is crucial for reducing resistance. Objectives: To describe the profile of AMB use in a NICU in Brasilia. Methodology: This is a descriptive study, involving prescription and record data of

newborns (NB) observed during 62 days. Results: A total of 66 infants were included, most premature (68.2%), with mean gestational age of 33.5 weeks (\pm 4.5), mean weight of 1875.87g (\pm 843.2) and mean period of hospitalization of 30.4 days (\pm 23.3). The main diagnosis was sepsis (68%) and 16.6% (n = 11) of the 66 newborns died. The study registered a total of 1,519 AMB days, with average of 14.8 days of treatment. The main AMB used were vancomycin, gentamycin and cephalosporin. Conclusion: The high consumption of AMB, especially in premature and low birth weight NB, has the potential to induce resistance.

Key words: Infant, Newborn, Anti-Infective Agents, Intensive Care Units, Neonatal, Pharmacoepidemiology.

RESUMEN

Introducción: Los antimicrobianos (AMB) son los medicamentos más prescritos en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN). La vigilancia de la utilización para promover el uso criterioso de estos es crucial para reducir la resistencia. Objetivos: Describir el patrón de uso de AMB en una UCIN en Brasilia. Metodología: Estudio descriptivo, involucrando datos de prescripciones y prontuarios de recién nacidos (RN) acompañados durante 62 días. Resultados: Se incluyeron 66 RN, la mayoría prematuros (RNPT) (68,2%), con edad gestacional media de 33,5 semanas (\pm 4,5), media de peso de 1875,87g (\pm 843,2), tiempo promedio de internación de 30,4 días (\pm 23,3). El principal diagnóstico fue sepse (68%) y el 16,6% (n = 11) de los RN fueron a muerte. Se registraron 1.519 días de AMB, con una media de 14,8 días de duración de tratamiento. Los AMB más utilizados fueron vancomicina, gentamicina y cefazolina. Conclusión: El alto consumo de AMB

observado, sobre todo en RNPT de bajo peso, tiene potencial para inducir resistencia.

Palabras-clave: Recién Nacido, Antiinfecciosos, Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal, Farmacoepidemiología.

INTRODUÇÃO

A resistência microbiana é um problema mundial de saúde pública. Em 2015, a Assembleia Mundial de Saúde aprovou o Plano de Ação Global em Resistência Microbiana com foco especial na prevenção de infecções através da utilização de antimicrobianos (AMB) eficazes, porém de forma responsável¹, e em setembro de 2016 líderes globais debateram sobre a emergência da resistência microbiana na Assembleia Geral das Nações Unidas, sendo esta, apenas a quarta vez na história da ONU em que o tópico saúde foi discutido em uma assembleia geral².

Infecções graves causadas por microrganismos resistentes aos AMB comumente utilizados têm se tornado cada vez mais recorrentes, estes tipos de infecções acarretam em um custo mais elevado para seu diagnóstico e tratamento³. O uso indiscriminado e inapropriado de AMB em pacientes hospitalizados ou na comunidade, somados ao uso no ambiente, nos animais e nos alimentos são fatores de maior impacto na disseminação da resistência. Nos últimos anos o número de novos AMB licenciados tem sido cada vez menor, e cada vez menos se tem investido em pesquisa para o desenvolvimento de novas drogas. Esses fatores incorrem em prejuízos que perpassam níveis individuais dos pacientes, alcançam o ambiente hospitalar e comunidade de uma forma geral⁴.

Em consequência ao crescente aumento na resistência bacteriana, organismos internacionais tem se unido para adotar medidas mais amplas e

integradas, baseadas no conceito “One Health”, onde o monitoramento e o controle da resistência microbiana devem ser feitos na área animal, humana e também ambiental a nível global, visando garantir a eficácia e efetividade dos AMB através de seu uso racional, além de aumentar o conhecimento e evidências através da vigilância e pesquisa e reduzir a incidência de infecções através de medidas de higiene e prevenção¹.

Várias estratégias vêm sendo utilizadas para promoção do uso racional de AMB, dentre elas o gerenciamento dos antimicrobianos, através de um regime ótimo de doses, tempo de tratamento e via de administração, com foco em práticas baseadas em evidências, denominado “antimicrobial stewardship”, recomendado pela Sociedade Americana de Doenças Infeciosas⁵ e também a vigilância do consumo de AMB que possibilita a definição da magnitude e das tendências de consumo e permite comparações entre centros de saúde. Estas estratégias são essenciais para se evitar, ou pelo menos postergar o surgimento de infecções por agentes resistentes⁴.

Muito embora se aceite que o desenvolvimento da resistência seja uma ação intrínseca de sobrevivência dos microrganismos e uma consequência inevitável diante da utilização dos AMB, é igualmente aceito que a utilização incorreta e abusiva destes está elevando os níveis de resistência ao ponto de inviabilizar o seu uso clínico^{6; 7}. Neste contexto, muito se discute acerca de uma futura era pós-antibiótica, na qual infecções leves voltariam a causar consequências graves devido à ausência de tratamento eficaz³.

Segundo dados do Ministério da Saúde (MS) e da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) as doenças infecciosas e as afecções perinatais e neonatais somadas representam 76% da mortalidade em menores de cinco anos de

idade no continente americano⁸. No Brasil a incidência de casos de sepse neonatal varia de 1 a 8 casos por 1.000 nascidos vivos. Apesar de avanços no diagnóstico, nas medidas de suporte e no tratamento, a taxa de mortalidade é em média de 25%, sendo o diagnóstico e o tratamento precoce os fatores mais importantes na redução da morte por este evento⁹.

A abordagem clínica da sepse neonatal é complexa devido à imaturidade do sistema imunológico dos recém-nascidos (RN) e a falta de especificidade das manifestações clínicas. O consumo excessivo de AMB pode gerar uma pressão seletiva sobre cepas bacterianas, o que torna o ambiente hospitalar favorável ao desenvolvimento de estirpes resistentes¹⁰.

Os AMB são os medicamentos mais comumente prescritos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN)^{11; 12}. O uso criterioso destes é uma estratégia para redução da pressão seletiva exercida nos microrganismos e consequentemente redução da resistência microbiana. E, além disto, o conhecimento sobre o perfil de utilização de AMB e o padrão de doses utilizadas na prática clínica é necessário, principalmente no período neonatal, pois além do risco de desenvolvimento de resistência microbiana, para estes pacientes, existe o risco de reações adversas e interações medicamentosas¹³.

Dessa forma, o uso prudente dos AMB juntamente com as medidas de prevenção e controle se fazem necessários para evitar e retardar a disseminação da resistência microbiana, principalmente em UTIN. O objetivo deste trabalho foi descrever o perfil de consumo de AMB em uma UTIN de um hospital de referência no Distrito Federal.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo coorte descritiva, os participantes da pesquisa foram RN internados na UTIN do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), estes pacientes foram incluídos por um período de o período de dois meses (62 dias) e acompanhados por 150 dias, os dados coletados incluíram as características clínicas dos pacientes obtidas por meio de prontuários eletrônicos e dados do uso de AMB obtidos através de prescrição médica.

O Hospital Materno Infantil de Brasília é especializado no cuidado neonatal, sendo o centro de referência em prematuridade extrema, malformação neonatal e RN com necessidade de intervenção cirúrgica imediata. O serviço de neonatologia possui a maior UTIN do Distrito Federal. A UTIN atualmente apresenta três alas de acolhimento, divididas em área azul para os pacientes prematuros extremos e de baixo peso ao nascer, ala verde para pacientes com malformação neonatal, cardiopatia e com necessidade de intervenção cirúrgica e a ala amarela com leitos destinados a cuidados intermediários ou semi-intensivos, onde os RN podem ser amamentados diretamente pela mãe¹⁴.

Trata-se da população total de RN internados na UTIN do HMIB durante o período de 03 outubro de 2016 a 03 de dezembro de 2016. Os dados foram coletados diariamente do prontuário eletrônico e das prescrições via plataforma online Trackcare® (InterSystems Corporation, Cambridge, MA). Os dados coletados foram divididos entre dados do paciente e dos medicamentos prescritos. As variáveis clínicas coletadas foram: data de nascimento, idade gestacional, peso ao nascer e peso atual (em gramas), sexo, tipo de parto e desfecho (alta, óbito, transferência ou permanência), as classificações de diferentes níveis de prematuridade (Figura 1) seguiram classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)^{15; 16}. As variáveis relacionadas ao tratamento foram: AMB prescrito (nome

genérico), apresentação, concentração, dose administrada, posologia, via de administração, diagnóstico ou suspeita clínica, data de início e fim do tratamento e duração do tratamento. Os dados coletados foram inseridos em uma base de dados e a análise realizada por meio de estatística descritiva, medidas de médias, medianas e frequência utilizando software SPSS versão 19.0 (IBM).

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília, e da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, com número de parecer de aprovação 1.746.216 CEP/SES-DF.

RESULTADOS

Do total de 66 RN, 51,5% (n=34) eram do sexo masculino e 48,5% (n=32) do sexo feminino, 30 nasceram de parto normal, 27 de parto cesáreo e para os outros 9 RN a informação não foi encontrada. A idade gestacional média foi igual a 33,5 semanas (variação de 24 semanas a 41 semanas \pm 4,5) sendo que 31,8 % dos pacientes (n=21) nasceram a termo (37 - < 42 semanas) e 68,2% (n=45) prematuros. Entre os 45 RN prematuros, 9 eram prematuros extremos (< 28 semanas), 11 muito prematuros (28 - <32 semanas) e 25 (32 - < 37 semanas) moderadamente a tardiamente prematuros. O peso médio ao nascer foi igual 1875,87g (\pm 843,2) valor que se enquadra na classificação de baixo peso ao nascer. Do total dos RN 71,2% (n = 47) apresentaram peso abaixo de 2500g, dentre estes 27,6% (n=13) de extremo baixo peso ao nascer (<1.000g), 29,7% (n=14) de muito baixo peso ao nascer (<1.500g) e 42,5% (n= 20) de baixo peso ao nascer (<2.500g), apenas 19 pacientes (28,8%) apresentaram peso acima de 2500g (Tabela 1).

O diagnóstico mais frequente foi sepse (68%) com total de 45 casos em 66 pacientes. 22 casos de sepse precoce e 17 casos de sepse tardia. Seguindo por

tratamento para profilaxia cirúrgica e pós-operatório (9 casos), infecções congênitas (3 casos de sífilis congênita e 1 caso de toxoplasmose congênita) e meningite (2 casos).

O tempo médio de internação dos pacientes foi de 30,4 dias ($\pm 23,3$. 1 – 82; mediana = 25). Durante o período de estudo 46 pacientes (69,6%) obtiveram alta e 11 (16,6%) pacientes óbito, dentre os RN que evoluíram para óbito a maioria era do sexo feminino 63% (n =7), prematuros com IG média de 34,5 semanas ($\pm 4,6$), com média de peso de 1880g (± 812) dentro da classificação de baixo peso ao nascer, com tempo médio de permanência na UTIN de 30,2 dias ($\pm 25,4$). Entre os óbitos, 8 (72,7%) haviam sido diagnosticados com sepse, sendo 4 diagnosticados com sepse precoce e 4 com sepse tardia (6 pacientes foram transferidos para outras UTIN e 3 permaneceram internados na unidade).

A incidência de prescrição de antibióticos foi de 47,4%, num total de 1864 pacientes-dia. Ao todo foram contabilizados 1519 prescrições, ou dias de AMB no período do estudo, sendo que foram utilizados 20 diferentes AMB. O mais utilizado foi a vancomicina, contabilizando 322 dias de utilização, seguido pela gentamicina (253 dias de uso), pela cefazolina (205 dias), o cefepime (203 dias), piperacilina + tazobactam (110 dias) e o meropenem (70 dias), estes seis AMB somaram 75% do total de todos os anti-infecciosos utilizados durante o período do estudo (Tabela 2).

Em relação aos esquemas de antimicrobianos, as associações mais utilizadas foram cefazolina e gentamicina (37,3%, n=214), seguido de cefepime e vancomicina (23,5%, n=135), vancomicina e piperacilina + tazobactam (9,2%, n=53) e vancomicina e amicacina (5,9%, n=34).

Em relação ao perfil de doses utilizadas na unidade, as doses médias (mg/kg) se aproximaram das preconizadas por diferentes bases e diretrizes terapêuticas,

como Neofax®¹⁷, Thompsom Micromedex®¹⁸, Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e British National Formulary for Children (BNF)¹⁹ (Tabela 3). Apenas em relação à dose média de cefotaxima (61,8mg/kg) e meropenem (32,8mg/kg), foram observados valores superiores aos indicadas na literatura (25-50mg/kg e 20mg/kg respectivamente).

Ainda em relação à duração de tratamento (DDT) com AMB, a média de DDT foi igual a 14,8 dias ($\pm 12,3$; 1- 61), sendo que 26 (39,3%) RN apresentaram DDT acima da média de 14,8 dias.

Em relação à distribuição do uso de AMB pelas diferentes alas da UTIN do HMIB o maior número de prescrições de AMB foi encontrado na Ala verde, que prioriza pacientes cirúrgicos e cardiopatas (n=881 prescrições), seguida pela Ala azul (n=415 prescrições) destinada a RN prematuros extremos e por último a Ala amarela de cuidados semi-intensivos (n=223 prescrições). A porcentagem de pacientes em uso de antibióticos em cada uma das alas foi de 54,8%, 47,6% e 33,7% para as Alas verde, azul e amarela respectivamente. Vale ressaltar que as médias de ocupação das alas durante os 62 dias de estudo foram de 912 pacientes-dia para Ala verde, 500 pacientes-dia para Ala azul e 450 pacientes-dia para Ala amarela, sendo este número total de pacientes internados independentemente do uso de AMB.

DISCUSSÃO

Este estudo possibilitou o conhecimento do padrão de consumo de AMB em UTIN, caracterizado primordialmente por antibióticos criticamente importantes para tratamento de infecções resistentes²⁰. Também foi observado predominância de pacientes prematuros e de baixo peso, fatores que somados levam a longos DDT,

elevado tempo de permanência hospitalar e surgimento de reinfecções mais graves, podendo levar ao esgotamento de recursos para o tratamento de infecções futuras e aumento nos custos hospitalares.

As características dos RN em uso de AMB obtidas em um estudo de consumo de AMB multicêntrico, conduzido em quatro UTIN nos Estados Unidos (EUA), demonstrou que a maioria dos RN era do sexo masculino (54% em relação a 51,5% neste estudo), com idade gestacional média abaixo de 37 semanas (33 nos EUA e 33,5 neste estudo) e com 21% dos RN apresentando baixo peso ao nascer, mesmo valor obtido neste estudo e apresentaram tempo médio de internação hospitalar de 33 dias, em relação a 30,4 dias neste estudo²¹.

Diversos estudos concordam entre si que o diagnóstico mais frequente nas UTIN é a sepse neonatal, sendo favorecida pela prematuridade e o baixo peso ao nascer^{22; 23}. O elevado número de RN prematuros encontrados neste estudo implica em risco aumentado de mortalidade neonatal, como demonstrado em uma coorte neonatal conduzida em Caxias do Sul onde o risco de morrer destes indivíduos foi cinco vezes maior em relação aos nascidos a termo, ainda foi observado neste estudo uma correlação negativa entre a mortalidade e a IG, o mesmo foi mostrado em relação ao baixo peso ao nascer, em que o risco de um RN morrer na primeira semana de vida foi 6 vezes maior em relação aos RN com peso abaixo de 2500g²⁴, que representaram 71,2% do total dos RN neste estudo.

O uso prolongado ou desnecessário de AMB pode trazer consequências futuras. Como por exemplo, o risco aumentado de sobrepeso e obesidade no período da pré-adolescência relacionado à exposição à AMB durante os primeiros dias de vida²⁵. Existe também o risco de aumento da prevalência de sepse tardia,

tempo de internação e mortalidade em neonatos de muito baixo peso relacionada ao uso prolongado de AMB²⁶.

Em estudo conduzido com RN prematuros e com peso < 1500g no Cincinnati Children's Hospital Medical Center, EUA, encontrou-se a associação entre início da terapia com AMB no primeiro dia de nascimento, com duração igual ou superior a cinco dias, com desenvolvimento de sepse tardia²⁷.

O aumento no tempo de permanência hospitalar tem forte relação com a presença de infecções e uso de AMB. Em coorte que comparou infecções relacionadas à hospitalização e tempo de permanência, houve diferença significativa entre a média do tempo permanência em neonatos com infecções (54 dias) quando comparada aos RN sem infecções (30 dias)²⁸. Em estudo realizado com 19 centros da Rede de pesquisa Neonatal nos EUA (Neonatal Research Network Center) foi observado que cada dia de tratamento com AMB empírico estava associado ao aumento de 4% no risco de morte e enterocolite necrosante em RN de extremo baixo peso²⁹.

O número total de dias de uso AMB no nosso estudo demonstrou proporções superiores quando comparada a outro estudo multicêntrico realizado em 4 UTIN nos EUA, com proporção de 3344 dias de AMB para 200 RN²¹, porém os AMB mais utilizados, gentamicina, ampicilina e vancomicina foram semelhantes aos observados neste estudo (vancomicina, gentamicina e cefalosporinas)³⁰. Em relação ao consumo de ampicilina, inexistente na UTIN pesquisada, é importante ressaltar que no período do estudo não havia estoques de ampicilina disponíveis no HMIB, levando ao uso de outras classes de AMB.

O consumo de glicopeptídeos e cefalosporinas de 4^o geração esteve em destaque neste estudo, o que leva a reflexão da importância da vigilância destes,

pois o intenso uso destas classes pode impossibilitar o tratamento de infecções por bactérias resistentes, uma vez que são classes de AMB de escolha para este tipo de tratamento. A OMS definiu em 2016 que o ranking de AMB de maior importância para a saúde humana, e estas duas classes de AMB (glicopeptídeos e cefalosporinas) são classificadas dentro da prioridade mais alta entre os AMB criticamente importantes, seguidas pela classe dos aminoglicosídeos e carbapenemas (de segunda maior prioridade) os quais todos os esforços devem ser dirigidos para reduzir a disseminação da resistência microbiana através da redução do consumo destes em todos os setores: humano, animal e ambiental.²⁰

Altas taxas de ocupação de leitos, elevado percentual de RN prematuros e de extremo baixo peso, a falta de AMB de primeira escolha, bem como de reagentes para realização de hemoculturas, levando ao aumento do tratamento empírico de AMB e ao não descalonamento quando possível, são fatores que somados inevitavelmente irão aumentar o consumo de AMB de amplo espectro em UTIN e principalmente daqueles tidos como última linha, que deveriam ser poupados a qualquer custo para uso em situações especiais ou de resistência. O planejamento, a gestão de recursos e a vigilância constante são cruciais para o efetivo controle de resistência microbiana em UTIN, com isso são indispensáveis novos estudos de consumo e utilização de medicamentos, sobretudo com relação com perfil de resistência dos microrganismos, para melhor acompanhamento e vigilância destes fatores.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a Dra. Sandra Lins Chefe da UTIN, a Dra. Marta David Rocha de Moura, chefe da residência médica e a Enf. Juliana chefe da equipe de enfermagem.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MAHA, LRS contribuiu na concepção do estudo, na coleta de dados e na redação do artigo. JUNIOR, VLP participou na realização das análises estatísticas, na redação do artigo, revisão e aprovação final.

REFERÊNCIAS

- ¹ ORGANIZATION, W. H. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. ISSN 9241509767.
- ² WHO | United Nations high-level meeting on antimicrobial resistance. **WHO**, 2016-09-26 09:29:52 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/events/2016/antimicrobial-resistance/en/>.
- ³ ALANIS, A. J. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? **Arch Med Res**, v. 36, n. 6, p. 697-705, 2005 Nov-Dec 2005. ISSN 0188-4409. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16216651> .
- ⁴ BELL, B. G. et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. **BMC Infect Dis**, v. 14, p. 13, Jan 2014. ISSN 1471-2334. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24405683> .

- 5 Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. suppl_5, p. NP-NP, 2011. ISSN 1058-4838. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir154>.
- 6 CALDEIRA, L. et al. [Monitoring antibiotic consumption in the surgery and orthopaedics]. **Acta Med Port**, v. 19, n. 1, p. 55-66, 2006 Jan-Feb 2006. ISSN 1646-0758. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16987444>.
- 7 PATRICK, D. M.; HUTCHINSON, J. Antibiotic use and population ecology: how you can reduce your "resistance footprint". **CMAJ**, v. 180, n. 4, p. 416-21, Feb 2009. ISSN 1488-2329. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19221355>.
- 8 BRASIL. **Manual AIDPI neonatal**. SAÚDE, M. D. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde. 3: 228 p. 2012.
- 9 _____. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde**. SAÚDE, M. D. Brasília: Ministério da Saúde. 2: 163 p. 2011.
- 10 VAN BOECKEL, T. P. et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. **Lancet Infect Dis**, v. 14, n. 8, p. 742-50, Aug 2014. ISSN 1474-4457. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25022435>.

- ¹¹ CHATTERJEE, S. et al. Drug utilization study in a neonatology unit of a tertiary care hospital in eastern India. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 16, n. 10, p. 1141-5, Oct 2007. ISSN 1053-8569. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823977>.
- ¹² SHRESTHA, R.; SHRESTHA, J. M.; GURUNG, B. Antibiotic usage and its sensitivity pattern in the NICU. **Kathmandu Univ Med J (KUMJ)**, v. 10, n. 38, p. 27-32, 2012 Apr-Jun 2012. ISSN 1812-2078. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23132471>.
- ¹³ SURYAWANSHI, S. et al. Antibiotic Prescribing Pattern in a Tertiary Level Neonatal Intensive Care Unit. **J Clin Diagn Res**, v. 9, n. 11, p. FC21-4, Nov 2015. ISSN 2249-782X. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26672773>.
- ¹⁴ GDF. Hospital Materno Infantil de Brasília - HMIB. **Asa Sul e Lago Sul**, Distrito Federal, p. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/sobre-a-secretaria/hospitais-e-regionais/264-regional-de-saude-da-asa-sul.html>. 2017. Acesso em: 01/05/2017.
- ¹⁵ DIMES, M. O. et al. **Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth**. ORGANIZATION, W. H. Geneva: World Health Organization 2012.

- 16 ORGANIZATION, W. H. Definitions and indicators in family planning maternal & child health and reproductive health used in the WHO regional office for Europe. 2000.
- 17 **Neofax 2011.** Thomson Reuters, 2011. ISBN 9781563637896. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=rkFCbwAACAAJ> .
- 18 Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex. Updated periodically.
- 19 PRESS, P.; COMMITTEE, P. F. **BNF for Children 2011-2012.** Pharmaceutical Press, 2011. ISBN 9780853699590. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=nTOGZwEACAAJ> .
- 20 COLLIGNON, P. C. et al. World Health Organization Ranking of Antimicrobials According to Their Importance in Human Medicine: A Critical Step for Developing Risk Management Strategies to Control Antimicrobial Resistance From Food Animal Production. **Clin Infect Dis**, v. 63, n. 8, p. 1087-1093, Oct 2016. ISSN 1537-6591. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27439526>.
- 21 PATEL, S. J. et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. **Pediatr Infect Dis J**, v. 28, n. 12, p. 1047-51, Dec 2009. ISSN 0891-3668.

- 22 TRIPATHI, N.; COTTEN, C. M.; SMITH, P. B. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. **Clin Perinatol**, v. 39, n. 1, p. 61-8, Mar 2012. ISSN 0095-5108.
- 23 STOLL, B. J. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics**, v. 110, n. 2 Pt 1, p. 285-91, Aug 2002. ISSN 0031-4005.
- 24 DE ARAÚJO, B. F.; BOZZETTI, M. C.; TANAKA, A. C. Mortalidade neonatal precoce no município de Caxias do Sul: um estudo de coorte. **J Pediatr (Rio J)**, v. 76, n. 3, p. 200-6, 2000.
- 25 AZAD, M. B. et al. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. **Int J Obes**, v. 38, n. 10, p. 1290-1298, 10//print 2014. ISSN 0307-0565. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2014.119>.
- 26 AFJEH, S. A. et al. Antibiotic Therapy for Very Low Birth Weigh Newborns in NICU. **Iran J Pediatr**, v. 26, n. 2, p. e2612, Apr 2016. ISSN 2008-2142 (Print)2008-2142.
- 27 KUPPALA, V. S. et al. Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment is Associated with Adverse Outcomes in Premature Infants. **The Journal of pediatrics**, v. 159, n. 5, p. 720-725, 07/23 2011. ISSN 0022-34761097-6833. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3193552/>.

- ²⁸ MAHIEU, L. M. et al. Additional hospital stay and charges due to hospital-acquired infections in a neonatal intensive care unit. **Journal of Hospital Infection**, v. 47, n. 3, p. 223-229, 2001/03/01 2001. ISSN 0195-6701. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670100908521>.
- ²⁹ COTTEN, C. M. et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 123, n. 1, p. 58-66, Jan 2009. ISSN 0031-4005.
- ³⁰ GROHSKOPF, L. A. et al. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. **Pediatr Infect Dis J**, v. 24, n. 9, p. 766-73, Sep 2005. ISSN 0891-3668 (Print) 0891-3668.

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Descrição da população de estudo segundo frequência de variáveis clínicas em diferentes faixas de idade gestacional e o valor absoluto encontrado em recém-nascidos internados no HMIB em uso de antimicrobianos.

| Variáveis | Prematuro extremo (<28 semanas) | Muito prematuro (28 a <32 semanas) | Tardamente prematuro (32 a <37 semanas) | Termo (37 a <42 semanas) | Total (n) |
|-----------|---------------------------------|------------------------------------|---|--------------------------|-----------|
| | | | | | |

| | | | | | |
|--|----------|-----------|-----------|-----------|------|
| Nº de pacientes | 9 | 11 | 25 | 21 | 66 |
| Óbito (n) | 2 | 2 | 3 | 4 | 11 |
| Alta | 6 (13%) | 8% (17) | 18 (39%) | 14(30%) | 46 |
| Sexo masculino | 4 (11%) | 5 (14%) | 14 (41%) | 11(32%) | 34 |
| Parto Cesáreo | 4 (15%) | 5(18%) | 11 (41%) | 7 (26%) | 27 |
| Tempo médio de internação (dias) | 39 | 32 | 26 | 31 | 32 |
| Diagnóstico de Sepses | 5 (11%) | 8 (17%) | 17 (37%) | 15 (33%) | 45 |
| Extremo baixo peso ao nascer (<1.000g) | 2 | 2 | 3 | 6 | 13 |
| Muito baixo peso ao nascer (<1.500g) | 2 | 3 | 6 | 6 | 17 |
| Baixo peso ao nascer (<2.500g) | 0 | 4 | 6 | 6 | 16 |
| Peso >2500g | 4 | 2 | 10 | 4 | 20 |
| Nº prescrições | 211(13%) | 359 (23%) | 385 (25%) | 564 (37%) | 1519 |

Tabela 2 - Principais antimicrobianos consumidos na UTIN do HMIB e porcentagem acumulada até 90% do consumo total.

| Antimicrobiano | Uso total de AMB (dias) | Porcentagem Acumulada |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| VANCOMICINA | 322 (21%) | 21% |
| GENTAMICINA | 253 (16%) | 37% |
| CEFAZOLINA | 205 (13%) | 50% |
| CEFEPIME | 203 (13%) | 63% |
| PIPERACILINA E INIBIDOR | 110 (7%) | 70% |
| MEROPENEM | 70 (5%) | 75% |
| AMPICILINA E INIBIDOR | 60 (4%) | 79% |

| | | |
|----------------|---------|-----|
| ANFOTERICINA B | 51 (3%) | 82% |
| OXACILINA | 43 (3%) | 85% |
| AMICACINA | 42 (3%) | 88% |
| LINEZOLIDA | 37 (2%) | 90% |

Tabela 3 - Dose manutenção para principal indicação (mg/kg) por antimicrobiano em diferentes referências.

| Antimicrobiano | Neofax (2011)(69) | Micromedex (70)** | SBP(2012) | BNF (2012)(71) | UTIN HMIB (2016) |
|--|----------------------|----------------------|---------------|-------------------|------------------------|
| AMICACINA | 15-18 | 10 | 15-18 | 15 | 11,4 |
| AMPICILINA | 25-50 | 50 | 25 | 30 | - |
| AMPICILINA E INIBIDOR ENZIMÁTICO | - | 25-50 | - | - | 60,4 |
| ANFOTERICINA B | 1-1,5 | 1 | - | 1 | 1,5 |
| AZTREONAM | 30 | 15 | - | - | - |
| CEFAZOLINA | 25 | - | 20 | - | 25,8 |
| CEFEPIME | 30-50 | - | - | - | 46,1 |
| CEFOTAXIMA | 50 | 50 | 50 | 25 | 61,8 |
| CEFTAZIDIMA | 30 | 30 | 50 | 25 | - |
| CEFTRIAXONA | 50 | - | 50 | 20-50 | - |
| CLINDAMICINA | 5-7,5 | 3,75-5 | 5 | 3-6 | - |
| CLORANFENICOL | 2,5-12,5 | 25 | 20 | 12,5 | - |
| ERITROMICINA (Susp.oral) | 10 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 10 |
| FLUCONAZOL | 12-25 | 12 | - | 6-12 | 6,1* |
| GENTAMICINA | 4-5 | 2,5 | 4-5 | 4-5 | 4,3 |
| IMIPENEM | 20-25 | 25 | 20 | 20 | - |
| LINEZOLIDA | 10 | 10 | - | 10 | 9,8 |
| MEROPENEM | 20 | 20 | 20 | 20 | 32,8 |
| METRONIDAZOL | 7,5 | 7,5 | 7,5 | 7,5 | - |
| NISTATINA (Susp. | 100.000UI | 100.000UI | - | - | 100.000UI |

| | | | | | |
|------------------------|----------|----------|----------|----|-----------|
| oral) | | | | | |
| OXACILINA | 25-50 | 37,5-50 | 25 | - | 39,5 |
| PENICILINA G | 50.000UI | 50.000UI | 25.000UI | | 50.000UI* |
| PIPERACILINA | 50-100 | 50 | - | - | - |
| PIPERACILINA E | 50-100 | - | - | 90 | 86,5 |
| INIBIDOR ENZIMÁTICO | | | | | |
| TEICOPLAMINA | - | 8 | - | 8 | 10* |
| VANCOMICINA | 10-15 | 8-10 | 10 | 15 | 12,3 |

* Utilizado apenas por um paciente; **MICROMEDEX atualizado periodicamente;

| PRÉ-TERMO < 37 SEMANAS | | | TERMO | PÓS-TERMO |
|--------------------------------|-----------------------------------|--|-------------------|--------------------|
| Prematuro extremo < 28 semanas | Muito prematuro 28 - < 32 semanas | Moderado ou tardiamente prematuro 32 - < 37semanas | 37 - < 42 semanas | 42 semanas ou mais |

Figura 1- Classificações de idade gestacional, incluindo frações de RN pré-termo

*Adaptado de Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth, OMS, 2012.