

Júlio César de Oliveira Carneiro

**Padrão de consumo de antibacterianos em uma UTI
geral: correlação com a resistência bacteriana**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de mestre. Curso de Pós-Graduação
em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina,
Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Liana Lauria Pires

Brasília

2006

Júlio César de Oliveira Carneiro

**Padrão de consumo de antibacterianos em uma UTI
geral: correlação com a resistência bacteriana**

Dissertação aprovada como requisito parcial à obtenção do grau de mestre. Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, pela comissão formada pelos professores:

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Liana Lauria Pires

Faculdade de Medicina, UnB

Prof. Paulo Sérgio Siebra Beraldo

Centro Sarah de Formação e Pesquisa,

Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor

Prof.^a Celeste Aída Nogueira Silveira

Faculdade de Medicina, UnB

Brasília, 25 de abril de 2006

Dedico este trabalho à memória de Alberto Neri Fernandez da Costa Porto, médico infectologista, nascido no Uruguai. Agradeço a Deus pela oportunidade de conhecê-lo em sua breve existência e deixar-me impressionar pela sua dedicação aos mais pobres.

Este trabalho já havia sido concluído quando a professora Dra. Vanize de Oliveira Macêdo nos deixou. A sua lembrança evoca o espírito de trabalho, perseverança e dedicação à causa da medicina tropical e ao aperfeiçoamento de várias gerações de médicos.

Agradeço aos meus pais, à minha irmã Ana Maria, aos meus irmãos Marco, Antônio e Geraldo e a todos os que de maneira próxima ou distante transmitiram o sentido de família.

Agradeço à minha esposa, Nilva, e aos filhos, João Lucas, Míriam, Paulo Renato e Mariane, que carinhosamente me apoiaram, cada um à sua maneira, neste período especial de estudo.

Agradeço ao Dr. Edilson Floriano dos Santos, principal incentivador deste trabalho e amigo zeloso que me incentivou e auxiliou no caminho da pesquisa científica.

Agradeço à Dr.^a Matilde R. Braga, ao Dr. João de Deus C. Portela, ao Dr. Marco Antônio A. Cunha, ao Dr. José Carlos Q. e Silva e ao Dr. Milton Paixão, aos colegas da Clínica Médica do HRT e aos demais colegas médicos que ao longo da minha formação foram exemplos de competência profissional e dedicação aos pacientes.

Agradeço à Prof.^a Liana Lauria, à Prof.^a Celeste Silveira, ao Prof. Maurício Pereira, ao Prof. Cleudson Castro e por meio deles a todos os professores do Núcleo de Medicina Tropical e das Faculdades de Medicina e de Ciências de Saúde da UnB, cuja dedicação e competência foram um estímulo para o aprofundamento do saber científico.

Agradeço à Prof.^a Denise Marangoni, ao Prof. Marcio Nucci e outros colegas que não mediram esforços para o desenvolvimento dos cursos de uso racional de antimicrobianos no HRT e contribuíram de certa forma para estimular o interesse neste tema.

Agradeço à Enf.^a Ariany, chefe do Núcleo de Prevenção de Infecção Hospitalar da Secretaria de Estado de Saúde do DF e aos demais colegas controladores de infecção pela perseverança no propósito de trabalharmos em equipe.

Agradeço à Dr.^a Adryanna e aos demais colegas da UTI-HRT, que reconheceram a importância da pesquisa, propiciaram sua realização e que estão empenhados na promoção do uso racional de antibacterianos.

Agradeço a Rosimar, Conceição e Ellen e por meio deles aos demais colegas do Arquivo Médico, da Internação e Alta e da Matrícula que se empenharam na recuperação dos registros clínicos, sem o que não seria possível o desenvolvimento do trabalho.

Agradeço a Wylliene, Helena, Nilza, Adriana, Débora, Eli, Giancarla, Elisângela, Ana Cláudia, Terezinha e aos demais colegas e colaboradores do Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar do HRT pela amizade e colaboração.

Agradeço ao amigo Dr. José Mário e à amiga Maria Tereza, e por meio deles a toda a comunidade do Movimento dos Focolares, que com amor diligente fizeram crescer em mim a confiança no amor de Deus e a esperança de um mundo mais fraterno.

Lista de siglas e abreviaturas

| Sigla ou Abreviatura | Significado |
|----------------------|---|
| ATC | Anatomical Therapeutic Chemical (classificação Anatômica, Terapêutica e Química) |
| ATC/DDD, sistema | Anatomical Therapeutic Chemical - Defined Daily Dose (Classificação Anatômica Terapêutica Química e Dose Diária Definida) |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention (EUA) |
| DDD | Defined Daily Dose (dose diária definida) |
| DDD ₁₀₀₀ | Número de DDD por 1000 pacientes-dia |
| DNA | Deoxyribonucleic acid (Ácido Desoxirribonucleico) |
| ECN | Estafilococos coagulase-negativos |
| ESBL | Extended spectrum b-lactamases (ou beta-lactamases de espectro ampliado) |
| EUA | Estados Unidos da América |
| HRT | Hospital Regional de Taguatinga |
| ICARE | Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (EUA) |
| ICU-STRAMA | Intensive Care Units-Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance (Suécia) |
| MABUSE | Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation (Alemanha) |
| MRSA | Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> |
| NCCLS | National Committee for Clinical Laboratory Standards ou, a partir de 2005, Clinical and Laboratory Standards Institute (EUA) |
| NNIS, sistema | National Nosocomial Infection Surveillance System (EUA) |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| SARI | Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units (Alemanha) |
| SES-DF | Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal |
| UTI | Unidade(s) de Tratamento Intensivo |
| UTI - Adulto | Unidade de Tratamento Intensivo para paciente adulto |
| UTI - HRT | Unidade de Tratamento Intensivo para paciente adulto do Hospital Regional de Taguatinga |

Resumo

Introdução: A resistência das bactérias aos antibióticos é um problema de saúde pública emergente e de alcance mundial. A pressão seletiva do uso de antibacterianos é um fator predisponente, sobretudo se este uso for inadequado. A monitorização do consumo de antibacterianos é uma componente estratégica do controle da resistência bacteriana.

Objetivos: O objetivo principal foi descrever o padrão de consumo de antibacterianos sistêmicos em termos quantitativos em uma Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) e, secundariamente, correlacionar com a densidade de incidência de isolados bacterianos resistentes. Além disso, comparar o consumo de antibacterianos a partir de dados obtidos de forma agregada e individual.

Método: Estudo descritivo ecológico realizado em uma UTI geral de um hospital regional da rede pública de Brasília, no período de 1999 a 2004. Para a quantificação do consumo de antibacterianos utilizou-se a classificação Anatômica Terapêutica e Química (ATC) e a unidade “dose diária definida” (DDD). Foram obtidos dados de uma amostra aleatória de 438 pacientes, estratificada por ano. Paralelamente, foram coletados dados do sistema de informação da farmácia hospitalar. Para avaliação da resistência bacteriana, selecionou-se 15 pares bactéria-antibacteriano. As densidades de incidência de consumo de antibacterianos e de isolados resistentes foram correlacionadas.

Resultados: O padrão de consumo de antibacterianos obtido pelo estudo da amostra foi diferente daquele indicado pelos dados agregados da farmácia. Este fato evidenciou uma deficiência de qualidade do sistema de informações da farmácia. Na amostra, 73,1% dos pacientes utilizaram antibacterianos com a densidade de consumo de 1487,1 DDD por 1000 pacientes-dia (ou DDD₁₀₀₀). Os principais antibacterianos consumidos foram cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (380 DDD₁₀₀₀), carbapenens (282,4 DDD₁₀₀₀), e glicopeptídeos (161,2 DDD₁₀₀₀). Entre os pares bactéria-antibacteriano avaliados, predominou a resistência de estafilococos à oxacilina e de *P. aeruginosa* a vários antibacterianos. Foi observada correlação positiva e epidemiologicamente importante entre o uso de carbapenens e a resistência de *P.aeruginosa* ($r= 0,83$ e $p= 0,02$).

Conclusão: O estudo evidenciou um padrão elevado de consumo de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, carbapenens e glicopeptídeos. Além disso, mostrou um padrão alarmante de resistência bacteriana. Esses padrões indicam a necessidade de promover o uso racional de antimicrobianos. O estudo mostrou também a importância da monitorização do consumo de antibacterianos e da resistência bacteriana e, ainda, a utilidade do sistema ATC-DDD para padronização e comparações.

Abstract

Introduction: The bacterial resistance is a global public health and emergent problem. The selective pressure of antibiotic use is a predisposing factor, specially if the use is inappropriate. The antibacterial consumption monitoring is a strategical element of bacterial resistance control program.

Objectives: The principal aim was to quantify the antibacterial consumption pattern in an Intensive Care Unit (ICU). Furthermore, to estimate the association between this consumption and resistant bacteria rates and to compare the data obtained from the aggregated and individual form.

Methods: Descriptive ecological study made in a medical-surgical ICU of a public regional hospital in Brasília, from 1999 to 2004. The Anatomical Therapeutic and Chemical (ATC) classification and the “Defined Daily Doses” (DDD) were used for the antibacterial consumption quantification. The data was obtained from the random samples of 438 patients stratified by years. The data of pharmaceutical information system was collected parallel. Fifteen selected bacteria-antibacterial pairs were evaluated for resistance. The incidence density of antibacterial use and bacterial resistance were correlated.

Results: The antibacterial use obtained from amostral study was different from the pharmaceutical information system. This fact demonstrated the quality deficit of pharmacy’s data. In the sample study, 73,1% patients used antibacterial agents and the global use density was 1487, DDD for 1000 patients-day (or DDD_{1000}). Third and fourth generation cephalosporins (380 DDD_{1000}), carbapenems (282,4 DDD_{1000}), and glycopeptides (161,2 DDD_{1000}) were the most used antibacterial agents. Among the bacteria-antibacterial pairs, staphylococcal resistance and multiresistant *P. aeruginosa* were the most important. Association was found between carbapenems use and carbapenems resistance *P. aeruginosa* ($r= 0,83$ e $p= 0,02$) and this was epidemiologically important.

Conclusion: This study showed a higher consume of third and fourth generation cefalosporins, carbapenens and glicopeptídeos. Furthermore, demonstrated an allarming bacterial resistance pattern. These patterns indicate the necessity to improve prudence in the use of antimicrobial agents. The study showed the importance of monitoring antimicrobial use and bacterial resistance and the utility of ATC-DDD system for standartization and comparisons.

SUMÁRIO

| | | |
|-----|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 12 |
| 1.1 | CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS E RESISTÊNCIA BACTERIANA | 12 |
| 1.2 | INICIATIVAS PARA MINIMIZAR O DESENVOLVIMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA . | 18 |
| 1.3 | MONITORIZAÇÃO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA E DO CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS | 21 |
| 1.4 | TRABALHOS PUBLICADOS SOBRE MONITORIZAÇÃO EM CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS E RESISTÊNCIA BACTERIANA | 25 |
| 1.5 | JUSTIFICATIVA PARA O TRABALHO | 31 |
| 2 | OBJETIVOS | 32 |
| 2.1 | OBJETIVO PRINCIPAL | 32 |
| 2.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 32 |
| 3 | MÉTODOS | 33 |
| 3.1 | DELINEAMENTO DO ESTUDO..... | 33 |
| 3.2 | LOCAL | 33 |
| 3.3 | PERÍODO | 34 |
| 3.4 | POPULAÇÃO | 34 |
| 3.5 | AMOSTRA | 34 |
| 3.6 | VARIÁVEIS | 35 |
| 3.7 | PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS | 39 |
| 3.8 | ESTATÍSTICA | 42 |
| 3.9 | CONSIDERAÇÕES ÉTICAS | 43 |
| 4 | RESULTADOS..... | 44 |
| 4.1 | PERFIL DA AMOSTRA E CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES DA UTI –ADULTO | 44 |
| 4.2 | CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS A PARTIR DO ESTUDO DA AMOSTRA | 51 |
| 4.3 | CONSUMO DE ANTIBACTERIANO A PARTIR DOS DADOS DA FARMÁCIA HOSPITALAR ... | 58 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 4.4 | CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS: COMPARAÇÃO ENTRE OS DADOS OBTIDOS DA AMOSTRA VERSUS DADOS OBTIDOS DA FARMÁCIA | 60 |
| 4.5 | DESCRIÇÃO DO PERFIL MICROBIOLÓGICO | 62 |
| 4.6 | RESISTÊNCIA BACTERIANA..... | 63 |
| 4.7 | CORRELAÇÃO ENTRE O CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS E A RESISTÊNCIA BACTERIANA | 68 |
| 5 | DISCUSSÃO | 70 |
| 5.1 | CARACTERIZAÇÃO DA UTI | 70 |
| 5.2 | PADRÃO DE CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS SISTÊMICOS | 72 |
| 5.3 | CONSUMO ESPECÍFICO DE ANTIBACTERIANOS | 75 |
| 5.4 | PADRÃO MICROBIOLÓGICO | 79 |
| 5.5 | RESISTÊNCIA BACTERIANA..... | 81 |
| 5.6 | CORRELAÇÃO ENTRE CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS E RESISTÊNCIA BACTERIANA..... | 84 |
| 5.7 | CONSIDERAÇÕES SOBRE O CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS E A RESISTÊNCIA BACTERIANA NA UTI-HRT | 86 |
| 6 | CONCLUSÃO | 89 |
| | ANEXO A CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA | 91 |
| | ANEXO B FORMULÁRIO COLETA DE DADOS DOS REGISTROS CLÍNICOS | 92 |
| | ANEXO C ROTEIRO PARA O PREENCHIMENTO DO “FORMULÁRIO COLETA DE DADOS DE REGISTROS CLÍNICOS” | 93 |
| | ANEXO D TABELAS COMPLEMENTARES DE RESULTADOS | 94 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 101 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 *Consumo de antibacterianos e resistência bacteriana*

1.1.1 **Antibacterianos: da euforia à consciência dos limites**

A utilização das sulfonamidas em 1933 e da penicilina em 1941 inaugurou a “era dos antibióticos” e representou um marco na busca de recursos para o tratamento eficaz das doenças infecciosas. (1) Além de alterar o curso clínico das infecções bacterianas, o uso desses fármacos permitiu intervenções terapêuticas antes muito arriscadas pela possibilidade de infecção. Após um exuberante sucesso inicial dos antibacterianos, espécies bacterianas inicialmente sensíveis passaram a manifestar resistência clínica e laboratorial. A penicilina, que no início mostrou-se muito útil no tratamento de pacientes com infecção estafilocócica, no final dos anos 40 já não conseguia o mesmo, com a maioria dos isolados de *Staphylococcus aureus* expressando resistência a esse fármaco.(2) Desde então, estabeleceu-se um padrão de introdução de novos antibacterianos e, na seqüência, o aparecimento de isolados resistentes.

Na década de 40, foram ainda descobertas mais duas classes de antibacterianos: os anfênicos e os aminoglicosídeos. Nas décadas de 50 e 60 também foram disponibilizados as tetraciclina, os macrolídeos, os glicopeptídeos, as rifampicinas, as quinolonas e o trimetopim. (1) Por um tempo, teve-se a impressão que a velocidade de descoberta dos agentes antibacterianos suplantaria qualquer adversidade no uso dessas substâncias. Pareciam recursos naturais inesgotáveis ou fáceis de serem desenvolvidos quimicamente.

Mas este cenário começou a mudar. Primeiro, ficaram evidentes a amplitude e a extensão do fenômeno da resistência bacteriana. A resistência atingiu tanto bactérias consideradas típicas da comunidade quanto do ambiente hospitalar. Segundo, a partir de 1970 até hoje, predominou o desenvolvimento de novos antibacterianos a partir de modificações daqueles já existentes. A resistência cruzada entre compostos da mesma classe foi freqüentemente observada e limitou os esforços para superar a resistência. Apenas recentemente, foram lançadas novas classes de antibacterianos (oxazolidinonas, estreptograminas e lipopeptídeos) para o tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas resistentes. Não houve avanço correspondente no tratamento de bactérias Gram-negativas resistentes. Terceiro, várias empresas farmacêuticas tradicionais na pesquisa e desenvolvimento de antibacterianos manifestaram o desinteresse em manter investimentos nessa área, alegando dificuldades no processo de desenvolvimento e optando por investimentos em fármacos com

maior retorno financeiro e de menor risco econômico. (3)

Hoje, portanto, a diminuição do ritmo de desenvolvimento de novos antibacterianos e a expansão da resistência lançam sombras sobre o futuro dessa modalidade terapêutica.

1.1.2 Emergência do fenômeno da resistência bacteriana

A capacidade de desenvolver resistência aos agentes microbicidas de uso em seres vivos (antimicrobianos) é uma característica observada entre os microrganismos de uma forma geral. Até o lançamento dos antibacterianos não se conhecia o poder do fenômeno da resistência. Pouco a pouco, foi demonstrado que bactérias, fungos, protozoários e vírus possuem recursos extraordinários para se protegerem da ação dos antimicrobianos.

Os diferentes mecanismos que capacitam a bactéria a desenvolver resistência são codificados geneticamente e incluem: produção de uma enzima que inativa ou destrói o antibacteriano, alteração do sítio de ação ou diminuição do acesso do antibacteriano ao alvo, aumento da eliminação do antibacteriano (efluxo), e ativação de via metabólica alternativa à via bloqueada pelo antimicrobiano. (4;5)

A origem de genes de resistência em uma bactéria pode ocorrer por mutação ou por transferência de material genético a partir de outra bactéria. (6) No início da “era dos antibióticos”, a mutação do cromossomo bacteriano foi admitida para explicar a resistência, sendo considerada um fenômeno natural, aleatório e raro. Posteriormente, com a definição do papel da transmissão de genes de resistência pelos plasmídeos e, depois, com a descoberta da participação dos transposons e integrons, o papel da mutação na gênese da resistência foi reavaliado como de menor importância. (7)

No entanto, está bem estabelecido que a mutação é responsável pela resistência de determinados organismos a determinadas drogas (por exemplo: a resistência de *S. aureus* às quinolonas ocorre após uma mutação simples). As mutações também ocorrem em genes de resistência preexistentes e aumentam a intensidade e o espectro da resistência, como aconteceu com os genes plasmidiais de *Eschericia coli* e *Klebsiella*. Esses genes inicialmente codificavam produção de beta-lactamases contra ampicilina e cefalosporinas de 1ª geração e, por meio de múltiplas mutações, passaram a codificar beta-lactamases com ação em cefalosporinas em geral e aztreonam. (7;8)

Para a transferência genética, a bactéria conta com vários mecanismos e existem evidências de transmissão de genes de resistência entre espécies e gêneros diferentes e até entre bactérias Gram-positivas e negativas. (7;8) Os plasmídeos (DNA separado do cromossomo,

com capacidade de replicação) podem conter genes de resistência e ser transmitidos de uma bactéria a outra (plasmídeos conjugativos). A transferência de material genético entre plasmídeos e destes para os cromossomos é facilitada pelos transposons que são fragmentos de DNA cromossômico com capacidade de deslocamento e aderência. Eles podem carregar genes de resistência a antibióticos e transferir-se do cromossomo para um plasmídeo transmissível (conjugativo) presente na mesma célula, ou vice-versa.

Foi evidenciado que os plasmídeos carreadores de genes de resistência já existiam antes da era dos antibióticos, levando a supor que esses genes foram recrutados em parte de fontes cromossômicas de bactérias produtoras de antibiótico, genes que inclusive seriam vitais para proteger essas bactérias de seus próprios produtos.(6) Outros mecanismos mais raros de transferência genética são o transporte de genes de resistência de uma bactéria a outra pela ação de vírus bacteriófagos (transdução) e a captação de material genético livre em meio extracelular (transformação).(5)

Foi também observado que organismos resistentes a um antibacteriano podem ser resistentes a outros agentes não relacionados quimicamente. Os mecanismos de resistência podem ser cumulativos ou consequência da aquisição de plasmídeos que codificam diversos mecanismos de resistência. Mais recentemente, foram descritos os integrons, uma classe de transposons que possuem um segmento conservado de genes que facilitam a recepção e a expressão de múltiplos genes de resistência.(5) Outros mecanismos também podem conferir resistência múltipla, como as alterações estruturais das porinas na membrana externa das bactérias Gram-negativas e alguns sistemas de efluxo envolvendo múltiplos antimicrobianos.(9)

1.1.3 Papel dos antibacterianos no desenvolvimento da resistência bacteriana

A emergência de novas resistências e a disseminação de cepas bacterianas resistentes entre os pacientes são processos impulsionados e dirigidos pela pressão seletiva do uso de antibacteriano. (4;8;10) Este ponto de vista é apoiado pelo fato de que novas resistências têm repetidamente emergido após a introdução de novos antibacterianos, que a resistência adquirida não existia em isolados bacterianos antes da “era dos antibióticos” e que resistência é especialmente presente em lugares, como a Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), com alta densidade de consumo de antibacterianos. (4;8)

Em busca da evidência da relação causa-efeito entre a exposição aos antimicrobianos e a resistência bacteriana, estudos de diferentes naturezas foram desenvolvidos. Entre os estudos epidemiológicos, vários delineamentos foram utilizados na busca da relação causal

ou da correlação. Ante a sustentação teórica e a razoável quantidade de trabalhos mostrando associação entre o uso e a resistência para alguns pares bactéria-antibacteriano, a existência da relação causal é aceita como verdadeira. (6;10-12)

O insucesso em encontrar evidências dessa relação em todas as circunstâncias ou para as diversas combinações bactéria-antibacteriano pode ser devido às inconsistências metodológicas dos estudos ou à própria diversidade dos aspectos envolvidos nessa questão. (13;14) Existem aspectos intrínsecos ao processo genético de aquisição da resistência que determinam a frequência, a intensidade e o intervalo de tempo entre a exposição e a expressão da resistência. Além disso, nos estudos epidemiológicos, fatores associados aos pacientes, como a gravidade e o tempo de internação, e características estruturais e funcionais dos setores avaliados (tamanho e tipo de hospital, aplicação de medidas de controle de infecção) atuam como variáveis confundidoras. A falta de controle ou de consideração das mesmas explica, em parte, os resultados negativos ou controversos desses estudos. (13-15)

1.1.4 Um problema global com diferentes matizes

Outro aspecto importante é que, o uso de antibacteriano, mesmo com sucesso no tratamento de uma infecção, pode gerar uma perturbação na microbiota do indivíduo e esta alteração é potencialmente provocadora de mudanças na microbiota de outras pessoas e do ambiente em volta. A seleção de resistência em um organismo em alguma parte do mundo, mesmo na população animal, pode, ao longo do tempo, ter implicações para a saúde humana globalmente. (6)

Não obstante a evidência de que nós partilhamos um único ecossistema global em termos de resistência, essa não é uniforme. Existe considerável diferença nas situações de resistência entre os países, as regiões, os hospitais e até entre os setores de um mesmo hospital.

Em termos continentais, a Europa é um exemplo. Os países nórdicos possuem baixas taxas de resistência e os países mediterrâneos, altas taxas. França, Espanha, Grécia e Itália, por exemplo, utilizam proporcionalmente mais antibacterianos sobretudo aqueles de largo espectro.(16) Muito provavelmente, esse padrão de consumo de antibacteriano interferiu no desenvolvimento da resistência. Diferenças na efetividade das medidas de controle de infecção hospitalar também podem ter contribuído para essa diversidade.(17)

Mas, o problema da resistência bacteriana não está limitado aos países desenvolvidos que possuem maiores recursos para o uso de antibacterianos. Insuficiência ou interrupção de

tratamento por fatores sociais ou econômicos, falta de qualidade farmacêutica, déficit de recursos diagnósticos com conseqüente maior utilização de terapia empírica e déficit de formação dos responsáveis pelas prescrições são aspectos que contribuem para que a resistência seja um problema também em países em dificuldade econômica.(18;19)

Muitos países já se deparam com a resistência aos antibacterianos de primeira linha ou com a multirresistência.(20) Há prejuízo para o combate às doenças infecciosas comunitárias e para o tratamento das infecções hospitalares, com repercussão na morbimortalidade e na elevação dos custos da atenção à saúde. O próprio custo elevado dos antimicrobianos disponíveis para o tratamento de infecções por bactérias multirresistentes limita sua utilização em países em desenvolvimento.(21;22)

1.1.5 Resistência bacteriana em UTI e consumo de antibacterianos

As UTI possuem as maiores taxas de isolados resistentes em relação aos outros setores de internação.(8;23) Características da assistência ao paciente grave em UTI fazem com que este local reúna condições para a emergência e a disseminação de patógenos resistentes. A admissão de pacientes portadores de bactérias resistentes procedentes de outros setores ou de outras instituições, a natureza e a intensidade dos cuidados e as falhas na adesão às precauções antiinfecciosas básicas e de isolamento aumentam a possibilidade de transmissão cruzada de agentes infecciosos e de infecção hospitalar. A gravidade dos pacientes, a freqüência de procedimentos invasivos e as terapias imunodepressoras aumentam a suscetibilidade dos pacientes à colonização e à infecção por esses agentes. (24;25)

No entanto, nenhum fator talvez seja mais importante para o desenvolvimento da resistência do que a maior densidade de consumo de antibacterianos. Os trabalhos sobre avaliação do consumo de antimicrobianos em hospitais confirmam que a UTI é o local de uso mais intenso de antibacterianos nos hospitais. (23;26-28) Além da freqüência, o uso de esquemas terapêuticos de amplo espectro, as doses mais elevadas e a maior duração do tratamento tornam o ambiente da UTI único, em termos de intensidade e extensão da pressão seletiva sobre os microrganismos.

1.1.6 Uso abusivo e inadequado de antibacterianos

Se o uso de antibacterianos leva, potencialmente, ao desenvolvimento da resistência, o uso inadequado é fator acelerador desse processo. A intensidade e a qualidade da utilização são

aspectos da pressão seletiva dos antibacterianos que devem ser revisados e reorientados. A constatação do uso inadequado de antibacterianos não é limitada à medicina. O uso inadequado também pode ocorrer em outras áreas e interesses econômicos podem determinar sua utilização indevida como, por exemplo, aditivo na alimentação de animais para promoção de crescimento, na aquicultura e na agricultura. (4;29)

No âmbito da medicina, as indicações para o uso de antibacterianos podem ser divididas em: profilática, terapêutica sem conhecimento do agente infeccioso (“uso empírico”), e terapêutica com identificação do agente e de sua sensibilidade aos antibacterianos (“uso orientado”). Nas três situações pode haver inadequação quanto ao uso de antibacteriano, com utilização desnecessária ou erros na escolha do tipo de antibacteriano, na dose e via de administração e na duração do tratamento.

As avaliações em hospitais mostraram que o uso de antimicrobianos é insatisfatório em boa parte das vezes. Trabalhos em diferentes países e tipos de hospitais mostram que até 91 % das prescrições foram consideradas inadequadas.(20) No estudo brasileiro realizado em 1994 para avaliação da prevalência de infecção hospitalar em hospitais terciários, foi observado que 48% dos pacientes internados avaliados pela pesquisa usavam antimicrobiano e que em 30,7% desses pacientes não foi evidenciada infecção ativa, embora parte desse número pudesse ser explicada pela profilaxia cirúrgica.(30)

1.1.7 Uso racional de antibacterianos

Em 1985, em uma conferência da Organização Mundial de Saúde (OMS), estabeleceu-se o seguinte conceito: “Uso racional de medicamento significa que os pacientes recebem medicamentos apropriados às suas necessidades clínicas, em dose correspondente aos seus requerimentos individuais, por um período de tempo adequado e ao menor custo para eles e sua comunidade”.(31) Portanto, em contraposição ao uso inconseqüente de medicamentos, a utilização criteriosa ou prudente passou a ser uma estratégia de saúde pública.

O uso racional de antimicrobianos é um componente da política global que visa promover o acesso e o aproveitamento dos recursos farmacêuticos. Ainda, o uso racional de antimicrobianos significa considerar as conseqüências microbiológicas e ecológicas associadas ao uso de antimicrobianos por uma pessoa. Talvez essa seja a principal falha dos profissionais que prescrevem antimicrobianos: não reconhecer que a resistência bacteriana está relacionada com sua prática corrente.(12)

Em face a esse aspecto, há uma vivaz recomendação para que, independentemente de outras

estratégias adotadas para o uso racional de antibacterianos, a equipe esteja participando de um programa educacional.(32) Idealmente, as estratégias de uso racional de antimicrobianos devem ser consensuais e estabelecidas com a visão voltada mais para melhorar do que para controlar a utilização de antimicrobianos. Ainda nesse sentido, orientações dirigidas aos pacientes e à população podem diminuir as demandas originadas pela falta de compreensão do papel dos antimicrobianos.(12) Iniciativas para formação de bons hábitos de prescrição entre alunos da graduação, como as elaboradas pela OMS: “Guide to Good Prescribing” e “Teacher’s Guide to Good Prescribing”; e aquelas que vinculam a educação médica continuada à licença para o exercício profissional fazem parte desse contexto.(31)

1.2 Iniciativas para minimizar o desenvolvimento da resistência bacteriana

Partindo do ponto de vista que a resistência é um desafio global que demanda uma resposta global, a OMS publicou, em 2001, o relatório “Estratégia Global para a Contenção da Resistência Antimicrobiana”.(20) Foram definidas recomendações dirigidas aos pacientes e à comunidade em geral, aos profissionais, aos hospitais e aos governos. As recomendações abrangeram aspectos educacionais, de regulamentação e de controle, do uso de antimicrobianos em alimentação animal, das atividades das empresas farmacêuticas, do desenvolvimento de novos medicamentos e vacinas e da cooperação internacional multidisciplinar.

No Brasil, em maio de 2002, um grupo de trabalho ligado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde, elaborou o documento final denominado “Uso Racional de Antimicrobianos”. Tendo por fundamento as orientações da OMS, foram definidas diretrizes em relação ao uso prudente de antimicrobianos e ao monitoramento da resistência.

Especificamente em relação aos hospitais, as recomendações emanadas desses documentos e de outros semelhantes elaborados por governos e sociedades científicas incluem: prevenção de infecção, diagnóstico e tratamento adequado das infecções, uso racional de antimicrobianos e controle de transmissão de agentes infecciosos.(4;6;33) A Tabela 1 lista um conjunto de recomendações para aplicação em hospitais. Essas recomendações, em parte, podem ser aplicadas a outros serviços de saúde e também a outros germes resistentes. As quatro primeiras são dirigidas aos profissionais que prescrevem antimicrobianos e são adaptadas a partir dos pontos principais da Campanha para Prevenir Resistência

Antimicrobiana em Estabelecimentos de Saúde do “Centers for Disease Control and Prevention” dos Estados Unidos da América (CDC / EUA).(34) O último conjunto de recomendações é voltado para a organização e o gerenciamento das ações de monitorização e controle.(32)

Tabela 1 Recomendações para o controle de resistência bacteriana e promoção do uso racional de antimicrobianos em hospitais

| Recomendações | Estratégias |
|--|---|
| Prevenir a infecção ^a | <p>Promover medidas de profilaxia das infecções, inclusive a imunização</p> <p>Preservar os mecanismos de defesa natural, minimizando a utilização de procedimentos invasivos e terapias imunodepressoras</p> <p>Observar técnicas adequadas na realização de procedimentos e de manutenção de dispositivos invasivos</p> |
| Diagnosticar e tratar a infecção efetivamente ^a | <p>Desenvolver e atualizar regularmente os protocolos clínicos de diagnóstico e terapia de doenças infecciosas prevalentes</p> <p>Participar das atividades de educação permanente para o aperfeiçoamento em diagnóstico e terapia das infecções</p> <p>Utilizar adequadamente os recursos para o diagnóstico da infecção e do agente etiológico, minimizando o uso empírico de antimicrobianos</p> <p>Consultar especialistas</p> |
| Usar de forma racional os antimicrobianos ^a | <p>Escolher os antimicrobianos conforme os protocolos clínicos e o conhecimento sobre o agente etiológico, as particularidades do paciente e as propriedades do fármaco</p> <p>Otimizar o uso de antimicrobianos, adequando a dose, a via de administração, e a duração de tratamento</p> |
| Prevenir a transmissão de bactérias ^a | <p>Aplicar precauções padronizadas na assistência a qualquer paciente</p> <p>Aplicar as precauções de isolamento para pacientes colonizados ou infectados com bactéria resistente de importância epidemiológica</p> |
| Gerenciar e integrar as ações | <p>Constituir equipe multidisciplinar com a responsabilidade de elaborar, implantar, manter e atualizar um programa de controle de resistência bacteriana e de promoção de uso racional de antimicrobianos (as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar e as de Farmácia e Terapêutica podem desempenhar papel semelhante ou complementar)</p> <p>Assegurar a aplicação das medidas de controle de infecção hospitalar</p> <p>Garantir e promover acesso e qualidade aos serviços de microbiologia e de farmácia hospitalar</p> <p>Promover ações de educação permanente, por exemplo, em: controle de infecção hospitalar, utilização dos recursos microbiológicos e prescrição de antimicrobianos</p> <p>Estabelecer uma relação de antimicrobianos padronizados conforme os protocolos clínicos</p> <p>Estabelecer mecanismos de restrição de consumo de antimicrobianos</p> <p>Estabelecer sistemas de monitorização de resistência bacteriana e de consumo de antimicrobianos</p> <p>Assegurar que as atividades da indústria farmacêutica junto aos prescritores não comprometam as ações para o uso racional de antimicrobianos.</p> |

^a Adaptados da Campanha para Prevenir Resistência Antimicrobiana em Estabelecimentos de Saúde do CDC / EUA.

1.3 Monitorização da resistência bacteriana e do consumo de antimicrobianos

A monitorização da resistência bacteriana e do consumo de antimicrobianos é uma das estratégias de combate ao desenvolvimento da resistência. (20) Na perspectiva da gestão dos serviços de saúde, as informações podem servir ao objetivo de “benchmarking”. Esse termo designa, nesta circunstância, a coleta de dados de consumo de antimicrobianos e de resistência bacteriana para fins de comparação com outros hospitais ou grupo de hospitais. Os gestores e as equipes podem avaliar seu desempenho comparando com hospitais que apresentam melhores indicadores de qualidade ou grupos de hospitais semelhantes.(35) Adicionalmente, podem analisar seu desempenho histórico e avaliar o impacto das ações (“benchmarking” interno).

Neste contexto, foram desenvolvidos programas de monitorização da resistência bacteriana e também de consumo de antimicrobianos, envolvendo estudos multicêntricos com metodologia padronizada. Esses programas promovidos por organismos governamentais, científicos ou de interesse privado, são diversificados e podem ser classificados em relação a alguns aspectos:

Extensão: hospitais isolados, rede de hospitais, estudos regionais, nacionais e projetos internacionais.

Área de abrangência: estudo do consumo de antimicrobianos de uma forma global ou por componentes, ou seja, na comunidade, na atenção primária, nos hospitais em geral, nas UTI e nos demais setores de internação ou de pacientes externos.

Foco de interesse: estudos voltados somente para monitorar a resistência bacteriana ou o consumo de antimicrobianos, estudos que monitoram os dois aspectos e avaliam a relação entre eles e estudos com interesse também em avaliar possíveis fatores relacionados (características dos hospitais, dos pacientes, indicadores de controle de infecção hospitalar).

1.3.1 Programas de Monitorização

Dada a particularidade do uso de antibacterianos em UTI e hospitais, surgiram projetos de monitorização com ênfase no estudo do impacto do uso de antimicrobianos na resistência bacteriana nesses ambientes. Nos Estados Unidos da América (EUA), em 1994, iniciou-se o estudo-piloto colaborativo entre o CDC e “ the Rollins School of Public Health of Emory

University” (Atlanta), denominado “Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology” (ICARE).(36) A partir da fase III do ICARE, concluída em 2000, a vigilância epidemiológica do uso de antimicrobianos e da resistência foi incorporada ao programa de vigilância da “Division of Healthcare Quality Promotion” do CDC na qualidade de componente do “National Nosocomial Infection Surveillance System” (NNISS).(37)

Na Europa, em face das marcantes diferenças da resistência bacteriana entre os países e ao risco de disseminação de isolados resistentes, os esforços para a unidade europeia também incluíram iniciativas para a prevenção da resistência bacteriana e o uso apropriado de antibacterianos. Desde 1999, foi implantado o “European Antimicrobial Resistance Surveillance System” (EARSS) para monitorar resistência bacteriana e, em 2001, o “European Surveillance of Antimicrobial Consumption” (ESAC), com o objetivo de coletar dados sobre o uso de antibacterianos e avaliar tendências temporais da exposição humana aos mesmos.(38)

Alguns países desenvolveram projetos nacionais próprios como: “Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units” (SARI) e “Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation” (MABUSE), na Alemanha; (26;39;39) e “Intensive Care Units-Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance” (ICU/STRAMA), na Suécia. (40)

Não se tem conhecimento de programas de monitorização do uso de antimicrobianos no Brasil. Com o objetivo de conhecer e reduzir a disseminação da resistência microbiana nos serviços de saúde no país está sendo montada, atualmente, a Rede de Monitoramento e Controle da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde, envolvendo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS).

1.3.2 Classificação Anatômica Terapêutica Química e Dose Diária Definida (ATC / DDD)

A comparação dos dados sobre o uso de antimicrobianos tornou-se possível com a utilização de um sistema de classificação e mensuração desenvolvido inicialmente por pesquisadores noruegueses em colaboração com “the Norwegian Medicinal Depot”.(41) Foram desenvolvidas uma classificação Anatômica Terapêutica Química ou “Anatomical Therapeutic Chemical” (ATC) e uma unidade técnica de medida denominada “dose diária definida” (DDD). A DDD foi desenvolvida para avaliar tendências no consumo de medicamentos e fazer comparações entre grupos populacionais sem as limitações das medidas tradicionais (quantidade em gramas ou número de unidades farmacêuticas). A partir de 1996, a OMS recomendou a classificação ATC e padronizou a DDD para estudos farmacoepidemiológicos. (41;42)

A DDD é definida como a dose diária média de um fármaco na sua principal indicação em adultos (pessoa com cerca de 70 Kg). A ATC / DDD foi desenvolvida para fins de auxílio à pesquisa e um dos seus princípios é a estabilidade, não obstante a publicação anual de uma versão com as atualizações estritamente necessárias. Alguns aspectos devem ser considerados na sua utilização: a) a DDD não reflete necessariamente a dose terapêutica usualmente prescrita; b) a DDD não considera a correção da dose na falência orgânica; e c) salvo raras exceções, não reflete o uso profilático dos antimicrobianos ou a dose usada em pediatria. (42)

1.3.3 Pares sentinelas: bactéria-antibacteriano

A avaliação da resistência bacteriana no programa ICARE foi realizada a partir do estudo de combinações de bactérias-antibacterianos pré-selecionadas (Tabela 2). (43;44) No contexto estadunidense, os isolados resistentes relacionados à maioria desses pares ocorrem com uma certa magnitude em muitas UTI e hospitais do sistema NNIS.(23) Por sua vez, a resistência de estafilococos à vancomicina é ocasional, porém representa um problema clínico e epidemiológico potencial.

Tabela 2 Pares bactéria-antibacteriano utilizados nos estudos de resistência. (Projeto ICARE / AUR)

| <i>Bactéria</i> | Antibacteriano |
|---|---|
| <i>S. aureus</i> | Oxacilina ou meticilina |
| <i>S. aureus</i> | Vancomicina |
| Estafilococos coagulase-negativos (ECN) | Oxacilina ou meticilina |
| Estafilococos coagulase-negativos | Vancomicina |
| <i>Enterococcus spp.</i> | Vancomicina |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Penicilina |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Ceftriaxona ou cefotaxima |
| <i>Eschericia coli</i> | Ciprofloxacino ou ofloxacino ou levofloxacino |
| <i>E. coli</i> | Ceftazidima ou ceftriaxona ou cefotaxima |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Ceftazidima ou ceftriaxona ou cefotaxima |
| <i>Enterobacter spp.</i> | Ceftazidima ou ceftriaxona ou cefotaxima |
| <i>Enterobacter spp.</i> | Imipenem ou meropenem |
| <i>P. aeruginosa</i> | Piperacilina |
| <i>P. aeruginosa</i> | Ceftazidima |
| <i>P. aeruginosa</i> | Imipenem |
| <i>P. aeruginosa</i> | Ciprofloxacino ou ofloxacino |
| <i>P. aeruginosa</i> | Levofloxacino |

Tabela adaptada do Componente “Antimicrobial Use and Resistance” do sistema NNIS.(45)

1.4 Trabalhos publicados sobre monitorização em consumo de antibacterianos e resistência bacteriana

A base de dados “Medline” (via “Pubmed”) regista vários artigos sobre monitorização de consumo de antimicrobianos utilizando o sistema de classificação e mensuração ATC / DDD. Os artigos voltados para UTI - Adulto com dados coletados a partir de 1995 e na língua inglesa foram selecionados e seus principais aspectos metodológicos foram descritos na Tabela 3. Um trabalho (em vias de publicação) realizado no nosso meio também foi inserido. (46)

Tabela 3 Estudos selecionados sobre monitorização do consumo de antibacteriano em UTI – Adulto, conforme o sistema ATC / DDD

| Autor | Referência | Local | Período do estudo | Abrangência do estudo | Avaliação de resistência bacteriana | Avaliação de características dos pacientes e serviços |
|-------------------|------------|-----------|-------------------------|---|-------------------------------------|---|
| Petersen | (47) | Dinamarca | 1995 e 1996 (2 meses) | 30 UTI na primeira fase (1995) e 4 na segunda fase (1996) | Sim | Sim, na segunda fase |
| NNIS ^a | (23) | EUA | Jan. /1998 a Jun. /2004 | UTI de várias especialidades, sendo 61 UTI na especialidade “medical-surgical” de hospitais do sistema NNIS | Sim | Não |
| Walther | (48) | Suécia | 1999 | 30 UTI participantes do grupo de estudo ICU-STRAMA ^b | Sim | Sim |
| Hanberger | (17) | Suécia | 1999 e 2000 | 29 UTI participantes do grupo de estudo ICU-STRAMA | Sim | Sim |
| Meyer | (39;49) | Alemanha | Fev. /2000 a Jun. /2002 | 35 UTI do projeto SARI ^c | Sim | Sim |
| De With | (26) | Alemanha | 1998 a 2000 | 8 hospitais universitários do programa MABUSE ^d , inclusive UTI clínicas e cirúrgicas | Não | Não |

^a National Nosocomial Infection Surveillance

^b Intensive Care Units-Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance Care Unit

^c Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units

^d Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation

Tabela 3 (continuação) Estudos selecionados sobre monitorização do consumo de antibacteriano em UTI – Adulto, conforme o sistema ATC / DDD

| Autor | Referência | Local | Período do estudo | Abrangência do estudo | Avaliação de resistência bacteriana | Avaliação de características dos pacientes e serviços |
|--------------------|------------|---------------------------|-------------------------|---|-------------------------------------|---|
| Kern | (28) | Alemanha (sudoeste) | 2001 e 2002 | 40 hospitais regionais, não-universitários do programa MABUSE, inclusive UTI clínicas e cirúrgicas e interdisciplinares | Não | Não |
| Loeffler | (50) | Suíça (Genebra) | 1996 a 2000 | Hospital universitário com 1200 leitos, inclusive duas UTI (clínica e cirúrgica). | Sim | Não |
| Hermosilla | (27) | Espanha (Vitoria-Gasteiz) | 1996 a 2000 | Hospital geral com 270 leitos, inclusive UTI. | Não | Não |
| Vlahovic-Palcevski | (51) | Croácia (Rijeka) | 1997 | Hospital universitário com 1520 leitos, inclusive Unidade de Anestesiologia e Terapia Intensiva. | Não | Não |
| Ansari | (52) | Irã (Teerã) | Abr. /1997 a Set. /1997 | Hospital universitário com 420 leitos, inclusive UTI. | Não | Não |
| Kitzes-Cohen | (53) | Israel (Haifa) | 1998 a 2000 | Hospital terciário com 335 leitos para paciente adultos, inclusive UTI | Não | Não |
| Santos | (46) | Brasil (Brasília) | Jan. /2001 a Jun. /2004 | UTI- Adulto de hospital geral privado com 140 leitos | Não | Sim |

1.4.1 Aspectos da avaliação do consumo de antibacterianos em ATC / DDD

Os estudos partilharam uma metodologia semelhante no que se refere ao uso de dados agregados para descrever o consumo de antibacterianos. Não obstante os dados tenham sido obtidos por diversos métodos, eles foram trabalhados de forma coletiva, com informações sobre o consumo de antibacterianos calculado em DDD padronizada pelo sistema ATC / DDD. A maioria dos trabalhos informou o consumo de antibacterianos por subgrupo farmacológico ou por substância química, com alguma diferença em relação à classificação ATC.

Alguns estudos utilizaram-se de sistemas de informações inseridos em projetos multicêntricos especialmente desenvolvidos para a monitorização do consumo de antimicrobianos em UTI (17;23;39;47-49) ou em hospital.(26;28) Os projetos multicêntricos compreenderam UTI de diferentes especialidades ou localizadas em hospitais de diferentes níveis de complexidade. Possivelmente, esses dados foram coletados com maior rigor, inclusive com a finalidade de estabelecer “benchmarking”.

Trabalhos realizados em um único hospital, geralmente, tiveram o foco na avaliação do hospital e a UTI foi avaliada secundariamente,(26-28;50-53) com exceção de um trabalho voltado exclusivamente para a UTI.(46) Os trabalhos sobre o consumo de antibacterianos em UTI informaram, geralmente, a unidade DDD por 1000 pacientes-dia e aqueles voltados para o hospital informaram a DDD por 100 leitos-dia.

Também foram levantados dados para caracterização dos serviços e dos pacientes e para a busca de associações entre essas características e o consumo de antibacterianos. (17;39;46-49) Foram avaliadas associações entre gravidade dos pacientes, tempo de internação, aplicação das medidas de controle de infecção hospitalar, taxas de infecção e de utilização de procedimentos invasivos e detalhes da estrutura física das UTI.

1.4.2 Aspectos da avaliação de resistência bacteriana

Além da mensuração do consumo de antibacterianos, alguns trabalhos avaliaram a resistência bacteriana e sua relação com o consumo de antibacterianos.(17;23;39;47;48;50)

A sensibilidade do *S. aureus* à meticilina fez parte de todas as avaliações. A sensibilidade de *P. aeruginosa* também foi avaliada em todos os trabalhos, geralmente, em relação a imipenem, ceftazidima, ampicilina, piperacilina e ciprofloxacino. (17;23;39;50) A sensibilidade de ECN, enterococos, *E. coli*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* e *Klebsiella* também foi frequentemente avaliada. Alguns estudos incluíram pneumococo (23;39;50) e hemófilos,(50) que são agentes

de infecções comunitárias.

A proporção de isolados resistentes foi o indicador utilizado pela maioria dos trabalhos. Alguns trabalhos avaliaram a diminuição da sensibilidade, considerando em conjunto os isolados resistentes e os que apresentaram sensibilidade intermediária.(47;50) O estudo da resistência bacteriana por meio de pares bactéria-antibacteriano pré-selecionados (pares sentinelas) foi realizado no estudo estadunidense, na qualidade de metodologia integrante do componente de avaliação da resistência bacteriana do sistema NNIS.(23) Os demais trabalhos definiram as bactérias de maior interesse e realizaram testes de sensibilidade com vários antibacterianos, mas nem todos os resultados dos testes para as várias combinações bactéria-antibacteriano foram divulgados.

1.4.3 Questões em aberto sobre os estudos de monitorização de antibacterianos e resistência bacteriana

Existem várias dificuldades ao se comparar estudos ecológicos relacionados ao consumo de antibacterianos e resistência bacteriana. Uma das limitações é a variedade na apresentação dos resultados desses estudos. Essa é uma possibilidade ao se trabalhar com estudos ecológicos, pois a disponibilidade relativamente fácil de muitas informações pode diversificar o foco da atenção ou multiplicar os objetivos da pesquisa.

Também existem aspectos metodológicos relacionados a esses estudos que não estão completamente resolvidos ou padronizados. Partindo das limitações relatadas nos artigos selecionados (Tabela 3) e aquelas observadas ao confrontar os vários trabalhos, uma síntese desses aspectos foi elaborada (Tabela 4). Algumas dessas questões são retomadas na discussão dos resultados do presente trabalho.

Tabela 4 Limitações dos estudos selecionados sobre consumo de antibacteriano e resistência bacteriana

Método em geral:

Limitações dos estudos ecológicos, com impossibilidade de transposição dos dados para o nível individual e dificuldade de avaliação de possíveis variáveis confundidoras que demandam estudos por indivíduos.

Déficit ou diversidade na avaliação de características de hospitais, UTI, pacientes e de políticas de saúde na área de antimicrobianos.

Limitações dos estudos em relação à aplicação das estatísticas descritivas ou de testes estatísticos (na comparação por áreas, hospitais, países e nas séries temporais).

Avaliação da resistência bacteriana:

Solicitação de exames microbiológicos a critério clínico e desigualdade de recursos para o exame microbiológico com conseqüente diversidade na seleção de isolados.

Ausência de distinção de isolados associados à infecção ou à colonização.

Não há separação entre os isolados quanto ao momento de admissão e o da coleta de material para cultura.

Critérios diferentes para exclusão de isolados em duplicada.

Critérios diferentes para tratar os isolados com sensibilidade intermediária.

Diversidade de métodos de testes de sensibilidade e atualizações freqüentes da padronização (mudanças de “breakpoints”)

Diversidade quanto à seleção de bactérias e de antibacterianos a serem testados.

Diversidade na apresentação dos resultados, sendo que a maioria informa a proporção de isolados resistentes e esta informação pode não ser a mais adequada para comparações no tempo e espaço.

Avaliação do consumo de antibacteriano (conforme sistema ATC / DDD):

As atualizações da ATC / DDD geram versões anuais diferentes e há também versões próprias de alguns estudos (“falsas” DDD), dificultando a comparação dos dados.

Diversidade no agrupamento dos antibacterianos sistêmicos (grupo J01 da ATC / DDD), inclusive inserindo antifúngicos ou descartando classes de antibacterianos e gerando classificações particulares da ATC / DDD.

Limites para a utilização da DDD, que não foi delimitada para refletir a dose usualmente utilizada em UTI.

Restrições para mensurar o consumo de antibacteriano em DDD nas populações especiais (idosos, insuficiência renal).

1.5 Justificativa para o trabalho

O extraordinário efeito terapêutico dos antibacterianos e os consideráveis recursos aplicados na sua utilização fazem deste sempre um tema importante ainda mais agora que há uma perspectiva negativa sobre seu futuro. A resistência das bactérias aos antibióticos, que se tornou manifesta após a introdução dos mesmos, é um problema de alcance mundial que está desafiando as políticas de saúde pública. A pressão seletiva exercida pelo uso abusivo e inadequado dos antibacterianos tem sido reconhecida como a principal promotora do desenvolvimento acelerado da resistência. As organizações de saúde e a comunidade científica em geral vêm lançando apelos para incentivar o uso racional desses recursos. Recomendações abrangentes foram propostas e, entre essas, a monitorização do uso dos antibacterianos e da resistência bacteriana.

Informações sobre o consumo de antibacterianos em hospitais ou UTI foram publicadas com objetivo, em geral, de descrever o padrão local ou de avaliar intervenções na política de uso de antibacterianos. Alguns estudos foram desenvolvidos dentro de projetos multicêntricos inclusive com o objetivo de “benchmarking”. Para esses fins, um esforço de padronização foi realizado de forma a apoiar as atividades de vigilância e pesquisa e, complementarmente, permitir a comparação dos dados ao longo do tempo e entre as instituições. Particularmente, para a classificação e a mensuração do consumo de medicamentos, a OMS padronizou e continua desenvolvendo a Classificação Anatômica Terapêutica Química e a Dose Diária Definida (sistema ATC / DDD).

O presente estudo nasceu do interesse em conhecer o padrão de uso de antibacteriano e da resistência bacteriana em nossa realidade. Informações sobre o consumo de antibacterianos utilizando o sistema ATC / DDD em UTI brasileiras não estavam disponíveis quando da revisão bibliográfica. O estudo descritivo em uma UTI local representaria um passo inicial para o conhecimento da complexa situação dessa modalidade terapêutica, justamente em um ambiente em que se espera encontrar a expressão máxima do consumo de antibacterianos e da resistência bacteriana.

Houve também o interesse em comparar nossos dados com aqueles publicados, sabendo, no entanto, da existência de limites para conclusões definitivas. Esse esforço poderia ainda ser útil para inventariar aspectos relacionados ao uso de antibacterianos e proporcionar uma reflexão com conseqüente melhoria da utilização desses fármacos. Ao lado das perspectivas em relação às políticas locais de uso de antimicrobianos, os resultados desse tipo de trabalho poderiam estimular ou fundamentar trabalhos com objetivos mais amplos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Descrever o padrão de consumo de antibacterianos na Unidade de Tratamento Intensivo para paciente adulto do Hospital Regional de Taguatinga (UTI-HRT), no período de 1999 a 2004.

2.2 Objetivos específicos

Caracterizar a população de pacientes admitidos na UTI-HRT durante o período do estudo.

Quantificar o consumo de cada antibacteriano ou grupo de antibacteriano por meio do estudo de uma amostra de pacientes internados na UTI.

Quantificar o consumo de cada antibacteriano ou grupo de antibacteriano a partir do sistema de informações da farmácia hospitalar.

Comparar o consumo de antibacterianos obtido pela quantificação a partir da amostra e do sistema de informações da farmácia.

Descrever o perfil de isolados bacterianos em exames microbiológicos dos pacientes internados na UTI.

Determinar a frequência de resistência de pares bactéria-antibacteriano selecionados

Correlacionar o consumo de antibacteriano e a resistência bacteriana.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Este é um estudo descritivo sobre o consumo de antibacterianos e a ocorrência de isolados bacterianos resistentes em pacientes admitidos na UTI-HRT. Foi realizado um levantamento de dados agregados a partir do sistema de informações da farmácia hospitalar, do laboratório de microbiologia e do setor de estatística hospitalar.

Paralelamente, os dados de uma amostra aleatória de pacientes foram coletados, de forma retrospectiva, por meio da análise dos registros clínicos. Os dados obtidos do estudo da amostra foram agregados para corresponder à metodologia desenvolvida pelos trabalhos de monitorização do consumo de antibacterianos conforme o sistema ATC / DDD. Nesta condição, o estudo pode ser considerado ecológico.

3.2 Local

O estudo foi realizado no Hospital Regional de Taguatinga (HRT) que é um hospital auxiliar de ensino da rede pública da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), com cerca de 419 leitos de internação. O HRT oferece serviços de assistência em clínicas básicas e em especialidades e conta com Unidades de Tratamento Intensivo – Adulto, Infantil e Neonatal. O HRT é cadastrado para procedimentos cirúrgicos de alta complexidade em cirurgia geral, proctologia, urologia, ginecologia, mastologia e ortopedia. Comporta ainda serviço de diálise e serviço de controle e acompanhamento à gestação de alto-risco.

A UTI - Adulto é uma unidade orgânica do HRT com capacidade instalada de até 7 leitos, classificada no tipo I, conforme a Portaria nº 2918, do Ministério da Saúde, de 9 de junho de 1998. A UTI-HRT preenche o perfil de UTI geral que, na literatura, equivale-se à interdisciplinar ou médico-cirúrgica.(23;28) Os antibacterianos utilizados na UTI-HRT foram, em geral, limitados à Relação de Medicamentos Padronizados da SES-DF e não houve política específica de restrição ao uso de antibacterianos. No período do estudo, foram realizadas atividades de educação em uso racional de antimicrobianos, por meio de cursos anuais de atualização e, eventualmente, visitas e discussão de casos clínicos.

3.3 Período

O período de estudo foi definido entre 1º de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2004. A data do início do estudo foi decidida em função da disponibilidade de banco de dados informatizados na farmácia hospitalar e no laboratório de microbiologia, sendo que este último tornou-se disponível a partir de fevereiro de 1999.

3.4 População

A população foi composta pelos pacientes internados na UTI-HRT durante o período do estudo. Os dados do sistema de informações da farmácia hospitalar e do laboratório de microbiologia referentes ao consumo de antibacterianos e da resistência bacteriana, respectivamente, foram obtidos a partir dessa população. Neste caso, não houve nenhuma exclusão em função da idade, do tempo de permanência e do diagnóstico ou motivo da admissão na unidade.

Para o levantamento de dados da amostra, a disponibilidade de informações sobre cada paciente admitido na UTI – HRT permitiu a aplicação de critérios de inclusão e de exclusão de forma a configurar a população-alvo da qual foi extraída a amostra.

3.5 Amostra

Foi realizado o estudo de uma amostra aleatória de pacientes internados na unidade para a caracterização clínica e demográfica dos pacientes e o levantamento de dados sobre a utilização de antibacterianos. A unidade amostral foi o paciente internado na UTI-HRT, que teve seu registro clínico analisado.

3.5.1 Critério de inclusão

Pacientes registrados no livro de registro de admissões e altas da UTI-HRT, admitidos no período de 1º de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2004.

3.5.2 Critério de exclusão

Foram excluídos os pacientes com idade inferior a 14 anos. Esta exclusão ocorreu face ao critério que classifica uma UTI - Adulto (Portaria n º 2.918, do Ministério da Saúde, de 9 de junho de 1998). Também foram excluídos os casos de readmissão quando a alta da UTI e a readmissão ocorreram no mesmo dia.

3.5.3 Amostragem

Objetivando avaliar o consumo de antibacterianos e as características da população de pacientes admitidos ao longo de seis anos, decidiu-se por uma amostra estratificada por ano-calendário. O consumo de antibacterianos foi considerado a variável base do estudo e o cálculo do tamanho da amostra é apresentado no Anexo A. O número total de pacientes na amostra foi calculado em 498, aceitando-se perdas de até 20%. A partir da população-alvo foram selecionados aleatoriamente 83 pacientes para cada ano-calendário.

3.6 Variáveis

O consumo de antibacterianos e a resistência bacteriana foram as principais variáveis estudadas. Complementarmente, foram avaliados aspectos relacionados à caracterização dos pacientes da amostra e dados estatísticos sobre admissão e pacientes-dia.

3.6.1 Consumo de antibacterianos

A consumo de antibacterianos pelos pacientes internados na UTI-HRT pôde ser avaliado pela prescrição médica (estudo da amostra) ou indiretamente pela dispensação de antibacteriano pela farmácia hospitalar¹. A densidade de incidência ou taxa de consumo de antibacteriano ou de um grupo de antibacterianos, conforme a classificação J01 do sistema ATC / DDD, foi a variável de real interesse. Para obter esses valores, foram necessários coletar dados sobre a quantidade em gramas e o número de pacientes-dia. A seqüência de cálculos foi a seguinte:

- 1) Levantamento da quantidade, em grama, de cada antibacteriano dispensada para a UTI ou, no caso do estudo da amostra, prescrita para o paciente internado na UTI;
- 2) Divisão dos valores obtidos pela dose diária definida (DDD) segundo a versão 2005 do sistema ATC / DDD (Tabela 5). Esta divisão gerou uma nova unidade de medida: o número de dose diária definida;
- 3) O número de dose diária definida consumida foi dividido pelo número de pacientes-dia e multiplicado por 1000, obtendo-se a densidade de incidência ou taxa de consumo de antibacteriano ou de um grupo de antibacterianos, expressa em DDD / 1000 pacientes-dia ou DDD₁₀₀₀.

¹ Optou-se por utilizar o termo consumo ao se referir à quantidade prescrita ou dispensada de antibacteriano, ressaltando que o consumo do medicamento pelo paciente não foi avaliado.

Tabela 5 Grupos, subgrupos e dose diária definida dos antibacterianos sistêmicos segundo a classificação J01 do sistema ATC / DDD)

| Grupo ^a | Subgrupo | Antibacteriano ^{b, c} | DDD (g) |
|--------------------|--|--|---------|
| J01B | Anfenicóis | Cloranfenicol | 3 |
| J01C | Beta-lactâmicos | J01CA- Penicilina espectro estendido | |
| | | Ampicilina | 2 |
| | | Amoxicilina | 1 |
| | J01CE- Penicilina sensível beta-lactamase | Benzilpenicilina | 3,6 |
| | J01CF- Penicilina resistente beta-lactamase | Oxacilina | 2 |
| | J01CR- Penicilina + inibidor de beta-lactamase | Ampicilina + sulbactam (componente penicilina) | 2 |
| | | Amoxicilina + ácido clavulânico oral (componente penicilina) | 1 |
| | | Piperacilina + tazobactam (componente penicilina) | 14 |
| | J01DB- Cefalosporinas 1 ^a geração | Cefalexina | 2 |
| | | Cefalotina | 4 |
| | | Cefazolina | 3 |
| | J01DC- Cefalosporinas 2 ^a geração | Cefoxitina | 6 |
| | | Cefuroxima | 3 |
| | J01DD- Cefalosporinas 3 ^a geração | Cefotaxima | 4 |
| | | Ceftazidima | 4 |
| | | Ceftriaxona | 2 |
| | J01DE- Cefalosporinas 4 ^a geração | Cefepima | 2 |
| | J01DF- Monobactâmicos | Aztreonam | 4 |
| | J01DH- Carbapenens | Meropenem | 2 |
| | | Imipenem (cilastatina) | 2 |
| | | Ertapenem | 1 |

^a Conforme The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC / DDD), Organização Mundial da Saúde – Versão 2005 (disponível em www.who.int/classifications/atcddd)

^b Os antibacterianos de apresentação oral foram destacados no caso de diferença entre as DDD oral e parenteral

^c Listados somente os antibacterianos utilizados na UTI-HRT

Tabela 5 (continuação) Classe, grupo e dose diária definida dos antibacterianos sistêmicos segundo a classificação J01 do sistema ATC / DDD

| Classe ^a | Grupo | Agente antimicrobiano ^{b, c} | DDD (g) | |
|---------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------|
| J01E | Sulfonamida e trimetoprima | J01EE- Trimetoprima / sulfametoxazol | Componente trimetoprima | 0,4 |
| J01FA | Macrolídeos | | Eritromicina oral | 1 |
| | | | Claritromicina oral | 0,5 |
| | | | Claritromicina | 1 |
| | | | Azitromicina ^d | 0,5 |
| J01FF | Lincosamidas | | Clindamicina | 1,8 |
| J01GB | Aminoglicosídeos | | Gentamicina | 0,24 |
| | | | Amicacina | 1 |
| J01MA | Fluorquinolonas | | Ciprofloxacino oral | 1 |
| | | | Ciprofloxacino | 0,5 |
| | | | Levofloxacino | 0,5 |
| | | | Gatifloxacino | 0,4 |
| J01XA | Glicopeptídeos | | Vancomicina | 2 |
| | | | Teicoplanina | 0,4 |
| J01X | Polimixinas | | Polimixina B | 0,15 |
| J01XD | Imidazóis | | Metronidazol | 1,5 |
| J01XX | Outros antibacterianos | | Linezolida | 1,2 |

^a Conforme The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC / DDD), Organização Mundial da Saúde – versão 2005 (disponível em www.who.int/classifications/atcddd)

^b Os antibacterianos de apresentação oral foram destacados no caso de diferença entre as DDD oral e parenteral

^c Listados somente os antibacterianos utilizados na UTI-HRT

^d A classificação ATC / DDD não traz DDD para apresentação parenteral da azitromicina, no presente trabalho foi considerada dose diária de 0,5g

3.6.2 Resistência bacteriana aos antibacterianos

Quando da suspeita de infecção bacteriana ou para o controle de tratamento, os pacientes foram avaliados com o auxílio de exames de cultura microbiológica. Os testes de identificação e de sensibilidade aos antimicrobianos foram realizados para fins de decisão terapêutica. O laboratório de microbiologia do HRT não isolou ou identificou bactérias estritamente anaeróbicas ou amostras de *H. influenzae* e *S. pneumoniae*. A coleta de material para exame microbiológico foi padronizada em rotinas específicas.

Para a identificação bacteriana, desde fevereiro de 1999, foi utilizado o aparelho automatizado Walkway da MicroScan®, que também avaliou a sensibilidade aos antimicrobianos pelo método semiquantitativo. Os procedimentos recomendados pelo fabricante (Dade Behring Inc) foram observados, assim como as padronizações do “National Committee for Clinical Laboratory Standards” (NCCLS), porém, não foram realizados procedimentos regulares de validação desses testes.

Os resultados dos testes de sensibilidade foram expressos em sensível, intermediário e resistente; significando que o antibacteriano foi capaz de inibir o crescimento bacteriano, não foi possível fazer qualquer inferência, ou não foi capaz de inibir o crescimento bacteriano, respectivamente. (54)

Para a quantificação da resistência de cada tipo de bactéria ou grupo bacteriano, o número de isolados resistentes a um determinado antibacteriano foi dividido pelo número de isolados testados. A razão percentual entre os dois números indicou a proporção de isolados resistentes. Outra variável de interesse foi a densidade de incidência ou taxa de isolados resistentes, obtida pela divisão do número de isolados resistentes pelo número de pacientes-dia do período avaliado e expressa por 1000 pacientes-dia.

3.6.3 Variáveis complementares

Também foram coletados dados estatísticos da UTI-HRT por ano-calendário: número de leitos instalados, pacientes-dia e de admissões; conforme as definições da “Padronização da Nomenclatura do Censo Hospitalar” (Ministério da Saúde, 2002). As variáveis relacionadas à caracterização dos pacientes admitidos no setor são apresentadas na Tabela 6, junto com os respectivos critérios.

Tabela 6 Variáveis selecionadas para a caracterização dos pacientes da UTI-HRT

| Variável | Crítérios (referentes à UTI – Adulto / HRT, 1999-2004) |
|--------------------------------|---|
| Idade | Idade em anos completos, calculada no momento da admissão na UTI |
| Gênero | Feminino ou masculino |
| Procedência | HRT (emergência, área de internação ou centro cirúrgico / obstétrico) ou transferência de outro hospital. |
| Motivo da admissão | Motivo principal para admissão na UTI: clínico ou cirúrgico |
| Diagnóstico de admissão na UTI | Detalhe do motivo de admissão na UTI. Utilizadas categorias de diagnóstico adaptadas do Apache II.(55) Selecionado apenas um diagnóstico por admissão. |
| Tempo de permanência | Intervalo em dias entre a admissão e a saída. Se menos de 24 horas, considerou-se um dia. O somatório do tempo de internação dos pacientes equivaleu-se ao número de pacientes-dia no período específico. |
| Óbito | Sim ou não |
| Uso de antibacteriano | Sim ou não |
| Topografia da infecção | Sítio principal da infecção, suspeita ou confirmada, no momento do início do antibacteriano. Utilizada classificação topográfica adaptada do sistema NNIS.(37) |

3.7 Procedimentos de coleta de dados

3.7.1 Consumo de antibacterianos: Dados da amostra

Os dados sobre a quantidade de antibacterianos consumida (referentes ao estudo da amostra) foram coletados a partir da análise dos registros clínicos feita pelo pesquisador, utilizando-se de um “Formulário de coleta de dados dos registros clínicos” (Anexo B). Os critérios para a coleta de dados foram padronizados e descritos no “Roteiro para o preenchimento do formulário de coleta de dados dos registros clínicos” (Anexo C).

A quantidade em gramas de antibacterianos consumidos foi obtida quase que exclusivamente do formulário de “Prescrição médica” preenchido diariamente pela equipe médica. A quantidade em gramas foi convertida em DDD e para o cálculo da taxa de

consumo de antibacterianos, esse número foi dividido pelo somatório dos dias de internação de cada paciente da amostra (conforme critério na Tabela 6).

Na eventual perda de um ou mais dos formulários de “Prescrição médica”, buscou-se informação nos relatórios de evolução médica. Na impossibilidade de concluir sobre o uso de antibacteriano ou de sua quantidade em determinado dia, foi considerada uma perda parcial. Neste caso, para o cálculo da taxa de consumo de antibacterianos, foi feita a exclusão desse dia do total de pacientes-dia.

3.7.2 Consumo de antibacterianos: Dados da farmácia hospitalar

Os dados agregados foram obtidos por meio do sistema de informações de medicamentos e materiais da SES-DF. Esse sistema registrou toda a saída de material e medicamento da farmácia hospitalar do HRT para as UTI - Adulto e Pediátrica, que constituíram um único “centro de custo” e compartilharam o lançamento de dados sobre a dispensação de medicamentos sem possibilidade de distinção.

Os dados foram lançados de acordo com o formulário “Requisição à Farmácia”. Esse formulário foi preenchido conforme a necessidade de consumo prevista em função das prescrições médicas e de se manter um estoque estratégico na própria unidade. Esse estoque serviu tanto à UTI - Adulto quanto à UTI - Pediátrica. Eventualmente, a reserva de medicamentos da UTI também socorreu algum setor do hospital, sobretudo quando se tratava de medicamento de difícil disponibilidade, em período noturno ou final de semana.

Os antibacterianos foram codificados pelo nome genérico e apresentação farmacêutica e os relatórios informaram a quantidade de unidades farmacêuticas consumida, permitindo calcular o consumo em gramas e, conseqüentemente, o número de DDD de cada antibacteriano para cada ano-calendário. Neste caso, para o cálculo da taxa de consumo de antibacteriano foi utilizado o número de pacientes-dia fornecido pelo Setor de Estatística do HRT.

3.7.3 Resistência bacteriana aos antimicrobianos

Para o estudo, foram selecionadas alguns tipos de bactérias e observada a freqüência de resistência em relação a determinados antibacterianos, na forma de 15 pares bactéria-antibacteriano (Tabela 7).

Tabela 7 Pares bactéria-antibacteriano selecionados para avaliação da resistência.

| Bactéria | Antibacteriano |
|-----------------------------------|---|
| Estafilococos coagulase-negativos | oxacilina |
| <i>S. aureus</i> | oxacilina |
| <i>P. aeruginosa</i> | ceftazidima |
| <i>P. aeruginosa</i> | carbapenens ^a |
| <i>P. aeruginosa</i> | ciprofloxacino |
| <i>P. aeruginosa</i> | piperacilina / tazobactam |
| <i>P. aeruginosa</i> | amicacina |
| <i>A. baumannii</i> | ceftazidima |
| <i>A. baumannii</i> | carbapenens |
| <i>A. baumannii</i> | amicacina |
| <i>Klebsiella spp.</i> | cefalosporinas de 3 ^a geração ^b |
| <i>Enterobacter spp.</i> | cefalosporinas de 3 ^a geração |
| <i>E. coli</i> | cefalosporinas de 3 ^a geração |
| <i>E. coli</i> | ciprofloxacino |
| <i>E. coli</i> | amicacina |

^a carbapenens = imipenem e meropenem

^b cefalosporinas de 3^a geração = ceftazidima, cefotaxima e ceftriaxona

Esses pares bactéria-antibacteriano foram escolhidos a partir da lista apresentada na Tabela 2 pela representatividade do mecanismo de resistência, pela importância epidemiológica no nosso meio e frequência de isolados, e pela disponibilidade de recursos para identificação e realização do teste de sensibilidade automatizado.

A resistência de *S.aureus* à oxacilina é sugestivo da presença do gene *mecA* e estes isolados são denominados em geral com o acrônimo “MRSA” (methicillin resistant *S. aureus*). Os estafilococos coagulase-negativos (ECN) compreendem um grupo de várias espécies, que incluem *Staphylococcus epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*. A resistência à oxacilina também é sugestiva da presença do gene *mecA*. (2)

P. aeruginosa foi avaliada para cinco antibacterianos devido à multirresistência encontrada habitualmente entre os isolados.(56) *A. baumannii* é um patógeno importante na nossa realidade pela frequência e pela multirresistência.(57)

A resistência de *E. coli* e *Klebsiella spp.* às cefalosporinas de 3^a geração são sugestivas da produção de beta-lactamases de espectro ampliado ou “extended spectrum b-lactamases” (ESBL).(58) A resistência de *Enterobacter spp.* às cefalosporinas de 3^a geração pode corresponder a isolados hiperprodutores (e estavelmente desreprimidos) de beta-lactamases do grupo 1 (associadas ao gene *ampC*).(59) Não foram selecionados os pares *S. aureus*-vancomicina e enterococos-vancomicina por não haver relato de prevalência em nosso meio.(60)

O número de isolados testados e o de isolados resistentes foram obtidos dos relatórios epidemiológicos fornecidos pelo laboratório de microbiologia do HRT. Teve-se o cuidado de excluir os isolados em duplicata, isto é o segundo ou mais isolados da mesma espécie (ou do grupo de estafilococos coagulase-negativos) com igual perfil de sensibilidade, do mesmo paciente, no período do ano analisado, independente do sítio de isolamento.(43) Foi considerado perfil de sensibilidade igual, quando dois isolados apresentavam a mesma interpretação no antibiograma (em relação ao par específico bactéria-antibacteriano). Para esse objetivo, os resultados sensível e intermediário foram considerados igualmente como não-resistentes.

3.7.4 Variáveis complementares

O número de leitos instalados e de pacientes-dia foram obtidos do Setor de Estatística do HRT. O número de admissões foi obtido do livro de registro de admissões e altas da UTI-HRT. Os dados referentes às características dos pacientes da amostra foram obtidos a partir da análise dos registros clínicos da amostra feita pelo pesquisador, conforme o “Formulário de coleta de dados dos registros clínicos” (Anexo B) e o respectivo roteiro (Anexo C).

3.8 Estatística

Para análise de variáveis contínuas com distribuição normal ou simétrica foi utilizada a análise de variância. Também foram utilizados testes não-paramétricos para variáveis contínuas de distribuição não-simétrica. Para variáveis dicotômicas ou categóricas foi utilizado o teste do qui quadrado. Para a correlação entre o consumo de antimicrobiano e a resistência bacteriana foi usado o teste não-paramétrico de Spearman.

Foram definidos o nível de significância e o poder estatístico em 5% (erro alfa) e 20% (erro beta), respectivamente.

Os dados foram analisados com o auxílio dos programas de informática: EPI INFO versão 3.2.2 (CDC, 2005), EPI INFO 6.04 (EpiTable), Microsoft® EXCEL 2000 (Microsoft Co.) e SPSS 12.0 for Windows. Este último programa também foi utilizado para a seleção aleatória das unidades amostrais.

3.9 Considerações éticas

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal em 30 de agosto de 2004, por meio do Parecer número 049/2004.

Foi solicitada e aceita a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos sujeitos da pesquisa com base nas seguintes considerações expostas pelo pesquisador: tratar-se de estudo retrospectivo, com impossibilidade prática de se fazer o contato com grande parte dessas pessoas ou seus representantes. Ainda, foi assumida a condição de não haver identificação dos pacientes em publicações e de salvaguardar o sigilo profissional com coleta de dados apenas pelo pesquisador.

4 RESULTADOS

4.1 Perfil da amostra e caracterização dos pacientes da UTI –Adulto

4.1.1 Estatística de admissões e pacientes-dia

No período de 1999 a 2004, 1643 pacientes foram admitidos na UTI, correspondendo a 13.273 pacientes-dia. Ao longo do tempo, houve variações no número de leitos instalados (Tabela 8). Em 2002, foram desativados dois leitos a partir de abril e, em 2004, foi reativado um leito. No período de 2002 a 2004, o número médio de admissões caiu em torno de 63% em relação ao período de 1999 a 2001.

Tabela 8 Quantidade de leitos instalados, admissões e pacientes-dia por ano. UTI-HRT

| Dados estatísticos | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | Total |
|--------------------|------|------|------|--------------------|------|--------------------|--------|
| Leitos instalados* | 7 | 7 | 7 | 7 (5) ^a | 5 | 5 (6) ^b | - |
| Admissões | 422 | 400 | 379 | 149 | 145 | 148 | 1643 |
| Pacientes-dia* | 2422 | 2454 | 2429 | 1877 | 1921 | 2170 | 13.273 |

* Fonte: Setor de Estatística do HRT

a- Desativação de dois leitos a partir de abril de 2002

b- Reativação de um leito a partir de março de 2004

4.1.2 População e seleção da amostra

Da lista de 1643 pacientes admitidos, foram excluídos oito pacientes com idade menor de 14 anos e três por readmissão no mesmo dia da alta (Figura 1). Após as exclusões, foram selecionados aleatoriamente 83 pacientes por cada ano-calendário (total previsto: 498).

Houve 60 perdas por não localização de registro clínico, correspondendo a 12% do total de casos previstos para a amostra. No final, o número de registros clínicos analisados foi 438. O número de dias que cada um desses pacientes permaneceu internado na UTI foi somado e chegou-se a 3991 pacientes-dia. Analisando ano a ano, o número de perdas manteve-se dentro do limite estimado de 20% para o cálculo do tamanho da amostra (Tabela 9).

Adicionalmente, foram computadas 15 perdas de prescrições diárias, caracterizadas pela falta do formulário de “Prescrição Médica” e de qualquer informação que permitisse concluir sobre o uso de antimicrobiano naquele dia. Assim, o número de pacientes-dia foi corrigido para 3976 pacientes-dia.

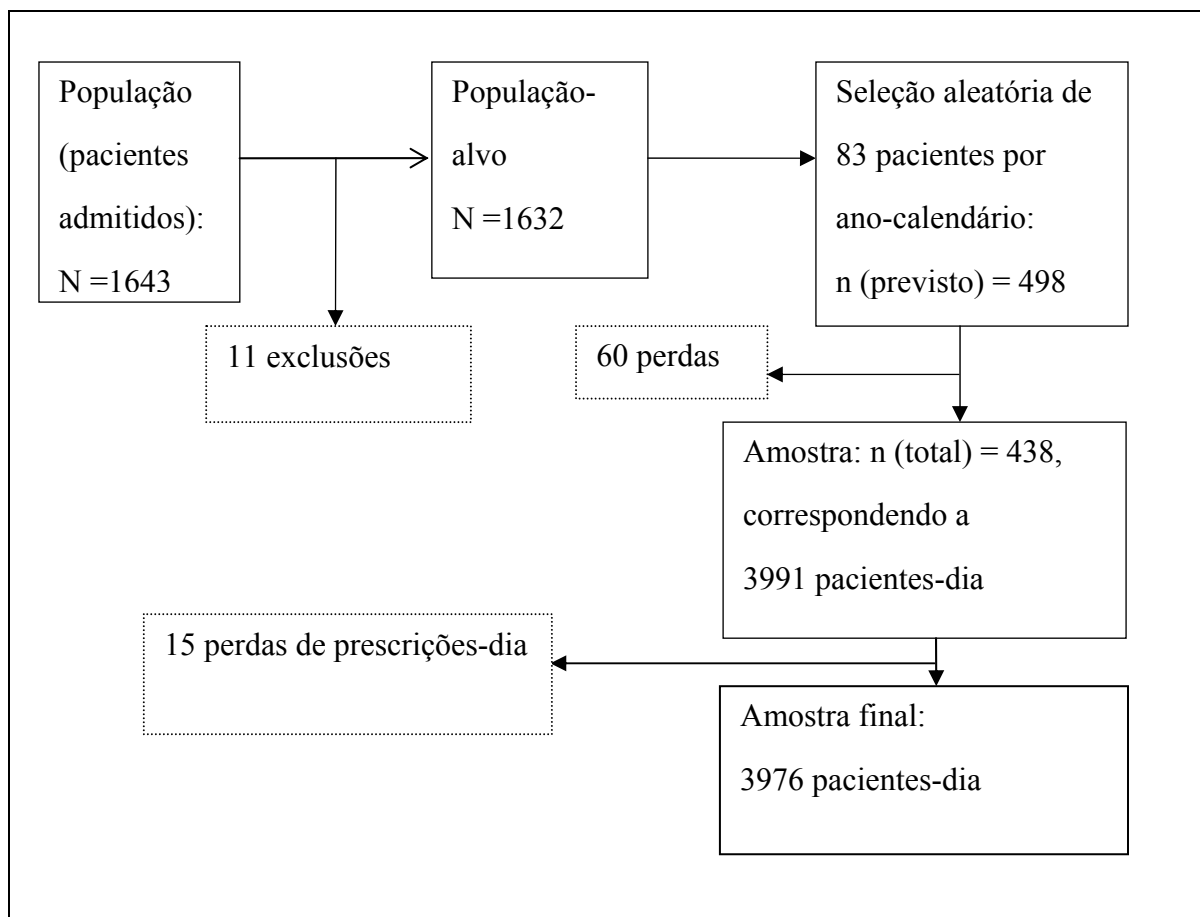


Figura 1 População, exclusões, população-alvo, amostra e perdas

Tabela 9 Tamanho da amostra e perdas por ano-calendário. UTI-HRT

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 1999-2004 |
|-------------------------|-------------------------|------|------|------|------|------|-----------|
| | Freqüência absoluta (n) | | | | | | |
| Amostra prevista | 83 | 83 | 83 | 83 | 83 | 83 | 498 |
| Perdas registro clínico | 12 | 10 | 6 | 6 | 14 | 12 | 60 |
| Amostra final | 71 | 73 | 77 | 77 | 69 | 71 | 438 |
| Pacientes-dia | 483 | 496 | 425 | 838 | 778 | 971 | 3991 |
| Perdas prescrições | 0 | 2 | 0 | 3 | 8 | 2 | 15 |
| Pacientes-dia final | 483 | 494 | 425 | 835 | 770 | 969 | 3976 |

4.1.3 Características dos pacientes

Avaliando o conjunto de 438 pacientes, verificou-se a média de idade de 49,8 anos (desvio padrão = 19,1) e que 241 (55%) correspondiam a pacientes do gênero masculino (Tabela 10). Geralmente, os pacientes procederam de setores do próprio hospital, sendo que 20,8% das áreas de internação, 34,3% da emergência e 13,5% do bloco cirúrgico. Em 31,5% das vezes, os pacientes vieram transferidos de outros hospitais. Do total, 155 pacientes foram a óbito (35,4%). O tempo de permanência de cada paciente foi avaliado, com a média geral de 9,1 dias (desvio padrão = 12,4) e a mediana de quatro dias.

Ao longo do período do estudo, as diferenças nas distribuições de idade, gênero, procedência e mortalidade não foram significativas. Por outro lado, a mediana de tempo de internação calculada para cada ano-calendário variou entre três e sete dias e estas alterações foram significativas ($p = 0,003$), com elevação nos últimos três anos.

Tabela 10 Características dos pacientes admitidos na UTI-HRT / HRT

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 1999-2004 | Valor p ^a |
|--------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------------------|
| Total de pacientes, n | 71 | 73 | 77 | 77 | 69 | 71 | 438 | - |
| Gênero masculino, n (%) | 38 (53,5) | 46 (63,0) | 48 (62,3) | 38 (49,4) | 32 (46,4) | 39 (54,9) | 241 (55,0) | 0,244 |
| Idade, anos ^b | 48,6 ±19,7 | 54,0 ±18,3 | 51,0 ±16,4 | 49,0 ±19,5 | 49,5 ±19,6 | 46,8 ±20,8 | 49,8 ±19,1 | 0,301 |
| Procedência, n (%) | | | | | | | | |
| HRT - Internação ^c | 6 (8,5) | 15 (20,5) | 20 (26,0) | 20 (26,0) | 14 (20,3) | 16 (22,5) | 91 (20,8) | 0,100 |
| HRT - Emergência | 25 (35,2) | 31 (42,5) | 27 (35,1) | 23 (29,9) | 22 (31,9) | 22 (31,0) | 150 (34,2) | 0,638 |
| HRT - Bloco Cirúrgico | 9 (12,7) | 5 (6,8) | 10 (13,0) | 14 (18,2) | 13 (18,8) | 8 (11,3) | 59 (13,5) | 0,281 |
| Outros hospitais | 31 (43,7) | 22 (30,1) | 20 (26,0) | 20 (26,0) | 20 (29,0) | 25 (35,2) | 138 (31,5) | 0,170 |
| Óbito, n (%) | 24 (33,8) | 15 (20,5) | 29 (37,7) | 35 (45,5) | 25 (36,2) | 27 (38,0) | 155 (35,4) | 0,053 |
| Permanência, dias ^d | 3 | 4 | 3 | 6 | 5 | 7 | 4 | 0,003 |

^a qui quadrado para variáveis categóricas, análise de variância para variáveis numéricas com distribuição normal ou simétrica e Kruskal-Wallis para variáveis não-paramétricas

^b média (± desvio padrão)

^c área de internação (enfermarias)

^d mediana

4.1.4 Diagnóstico de admissão na UTI

A UTI - HRT recebeu pacientes clínicos e cirúrgicos. No estudo da amostra, para cada paciente foram definidos um motivo de admissão e uma categoria de diagnóstico. A admissão por motivos clínico ou cirúrgico correspondeu a 79% e 21%, respectivamente. Insuficiência coronariana foi diagnosticada em 103 ocasiões (23,5%). Entre as admissões por motivo cirúrgico, além de 85 pacientes com complicações pós-operatórias (19,4%), foram considerados oito pacientes com diagnóstico de traumatismo múltiplo (1,8%). Outras categorias diagnósticas foram menos freqüentes (Tabela 11).

Tabela 11 Principais categorias de diagnóstico na admissão dos pacientes na UTI - Adulto (1999-2004)

| Diagnóstico ^a | n | % |
|--------------------------------------|------------|--------------|
| Clínico | 345 | 78,8 |
| – Insuficiência coronariana | 103 | 23,5 |
| – Sepses | 38 | 8,7 |
| – Pneumonia | 27 | 6,2 |
| – Acidente vascular encefálico | 21 | 4,8 |
| – Doença pulmonar obstrutiva crônica | 20 | 4,6 |
| – Insuficiência renal | 18 | 4,1 |
| – Intoxicação exógena | 17 | 3,9 |
| – Pós-parada cardiorrespiratória | 17 | 3,9 |
| – Insuficiência respiratória | 13 | 2,9 |
| – Insuficiência hepática | 12 | 2,7 |
| – Insuficiência cardíaca congestiva | 11 | 2,5 |
| – Convulsão | 8 | 1,8 |
| – Hemorragia digestiva | 7 | 1,6 |
| – Coma | 6 | 1,4 |
| – Edema pulmonar | 6 | 1,4 |
| – Embolia pulmonar | 6 | 1,4 |
| – Hipertensão arterial | 5 | 1,1 |
| – Outras condições clínicas | 10 | 2,3 |
| Cirúrgico | 93 | 21,2 |
| – Complicação pós-operatória | 85 | 19,4 |
| – Traumatismo múltiplo | 8 | 1,8 |
| Total | 438 | 100,0 |

^a Adaptado da categoria de diagnósticos do APACHE II.(55)

Essas proporções não foram uniformes ao longo do tempo. Houve alterações significativas na frequência de pacientes com insuficiência coronariana ($p = 0,048$) e do conjunto de diagnósticos representado por “outras causas clínicas” ($p = 0,028$). Como pode ser visto na Figura 2, houve uma redução pela metade na frequência de pacientes internados por insuficiência coronariana ao comparar os períodos de 1999 a 2002 e de 2003 a 2004. O conjunto “outras causas clínicas” aumentou progressivamente de 46%, em 1999, para 72%, em 2004. O componente cirúrgico oscilou sem sofrer alterações significativas ao longo do período, exceto em 2004, quando houve uma redução de cerca de 30% em relação ao período anterior.

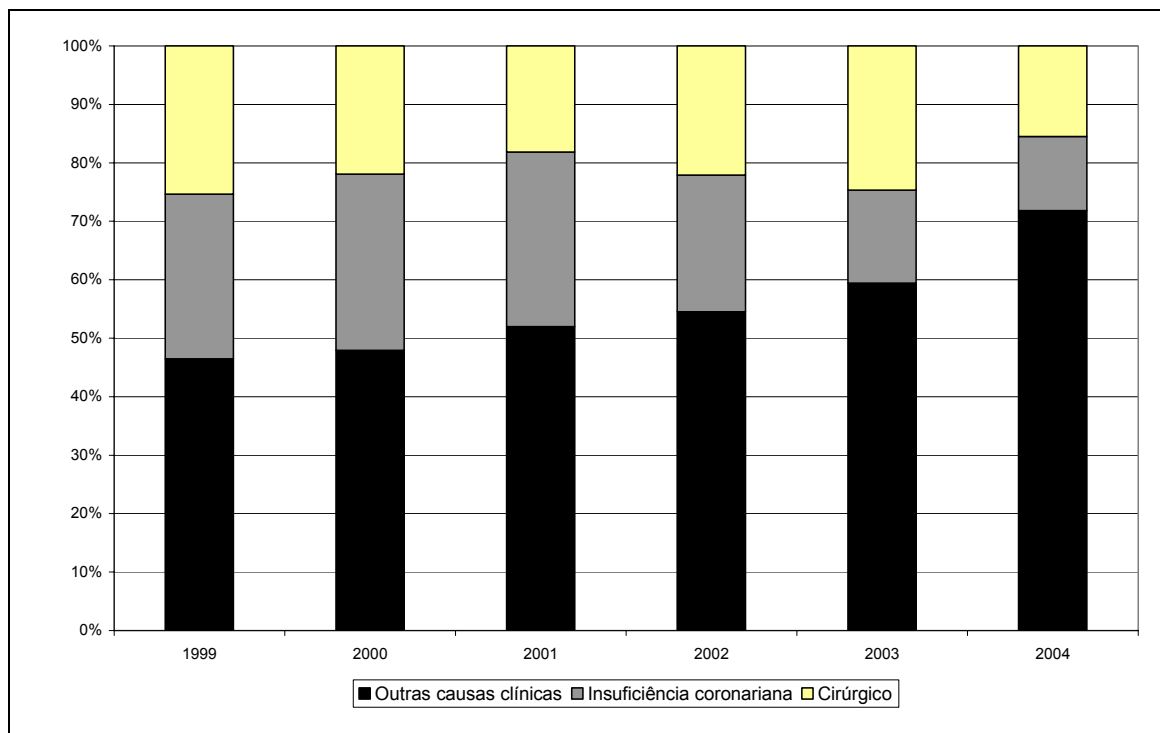


Figura 2 Principal motivo para admissão na UTI-HRT

4.1.5 Topografia da infecção

Quando do uso de antibacteriano, o registro clínico foi analisado no intuito de identificar o sítio da infecção suspeita ou confirmada, conforme a classificação adaptada do sistema NNIS. De um total de 320 pacientes que utilizaram antibacterianos, o sítio da infecção na primeira utilização de antibacteriano na UTI foi definido em 247 oportunidades (Tabela 12). Os outros 73 casos não foram incluídos neste número por se tratar de profilaxia cirúrgica ou porque o sítio de infecção não pôde ser definido a partir da análise do registro clínico. A pneumonia, a infecção do aparelho digestivo e a infecção da corrente sanguínea (ou sepse) foram os principais diagnósticos topográficos e juntos corresponderam a 82,6% dos casos. Entre as infecções do aparelho digestivo, foram incluídas as infecções intra-abdominais (peritonite, colecistite, pancreatite).

Tabela 12 Sítio da infecção suspeita ou confirmada na primeira utilização de antibacteriano na UTI-HRT (1999-2004)

| Sítio da infecção ^a | n | % |
|---|-----|-------|
| Pneumonia | 107 | 43,3 |
| Infecção do aparelho digestivo | 49 | 19,8 |
| Infecção da corrente sanguínea (sepse) | 48 | 19,4 |
| Infecção do aparelho respiratório inferior (exceto pneumonia) | 11 | 4,5 |
| Infecção da pele ou de tecido mole | 9 | 3,6 |
| Infecção do aparelho urinário | 8 | 3,2 |
| Infecção sistêmica | 5 | 2,0 |
| Infecção do sítio cirúrgico | 3 | 1,2 |
| Outros sítios ^b | 7 | 2,8 |
| Total | 247 | 100,0 |

^a Adaptado da classificação de sítio de infecção do sistema NISS (CDC / EUA)

^b Infecção de osso e articulação (1), infecção do sistema nervoso central (1), infecção do aparelho reprodutor (1), mediastinite (2) e sinusite (2).

4.2 Consumo de antibacterianos a partir do estudo da amostra

4.2.1 Frequência de uso de antibacteriano

Dos 438 pacientes analisados, 320 (73,1%) utilizaram algum tipo de antibacteriano parenteral ou oral. Houve diferença significativa na frequência de uso de antibacteriano ao longo do período ($p = 0,027$), com elevação nos últimos três anos (Figura 3).

Entre os 345 pacientes clínicos, 114 (33%) não utilizaram antibacterianos, entre esses 84 corresponderam a pacientes com insuficiência coronariana. Por outro lado, entre os 93 pacientes cirúrgicos, somente quatro (4,3%) não utilizaram antibacteriano. A frequência de uso de antibacteriano entre os pacientes cirúrgicos foi significativamente maior em relação aos pacientes clínicos ($p < 0,001$).

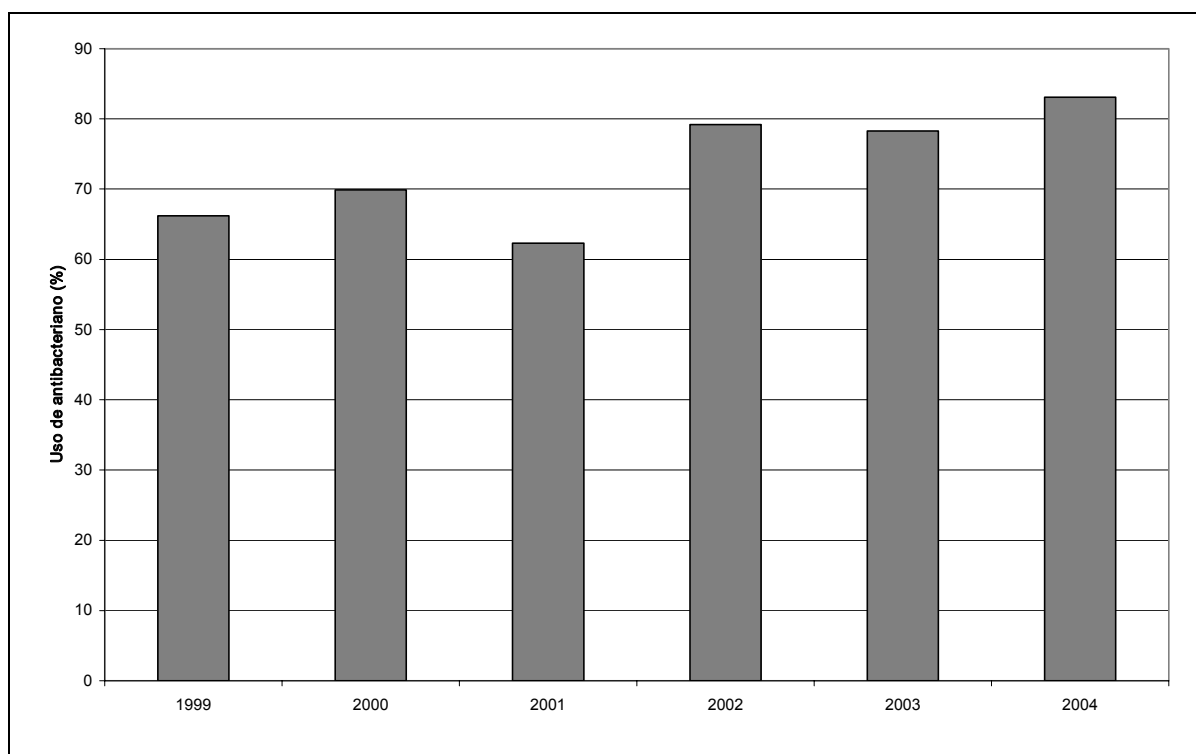


Figura 3 Frequência relativa anual de pacientes que usaram antibacterianos. UTI-HRT

4.2.2 Quantidade de antibacterianos consumida

A quantidade total de cada antibacteriano consumida em DDD foi dividida pelo número de paciente-dias e obteve-se densidade de incidência ou taxa geral de consumo de cada antibacteriano por período (Tabela 13). O somatório da quantidade, em DDD, de todos os antibacterianos e a divisão pelo número de pacientes-dia de todo o período de estudo foi 1487,1 DDD₁₀₀₀.

Adicionalmente, para comparação ao longo do tempo, foi calculado o consumo diário de antibacteriano em DDD para cada um dos 438 participantes da amostra. A média de consumo de antibacteriano por paciente em todo o período de estudo foi 1,26 DDD por dia, com intervalo de confiança 95% de 1,14 a 1,38. Entre os pacientes clínicos, a média de consumo por dia foi 1,12 DDD e entre os cirúrgicos, 1,79 DDD. Estas taxas foram significativamente diferentes ($p < 0,001$). A média anual de consumo de antibacteriano por paciente mostrou oscilações (Figura 4), porém sem diferenças significativas ($p = 0,30$).

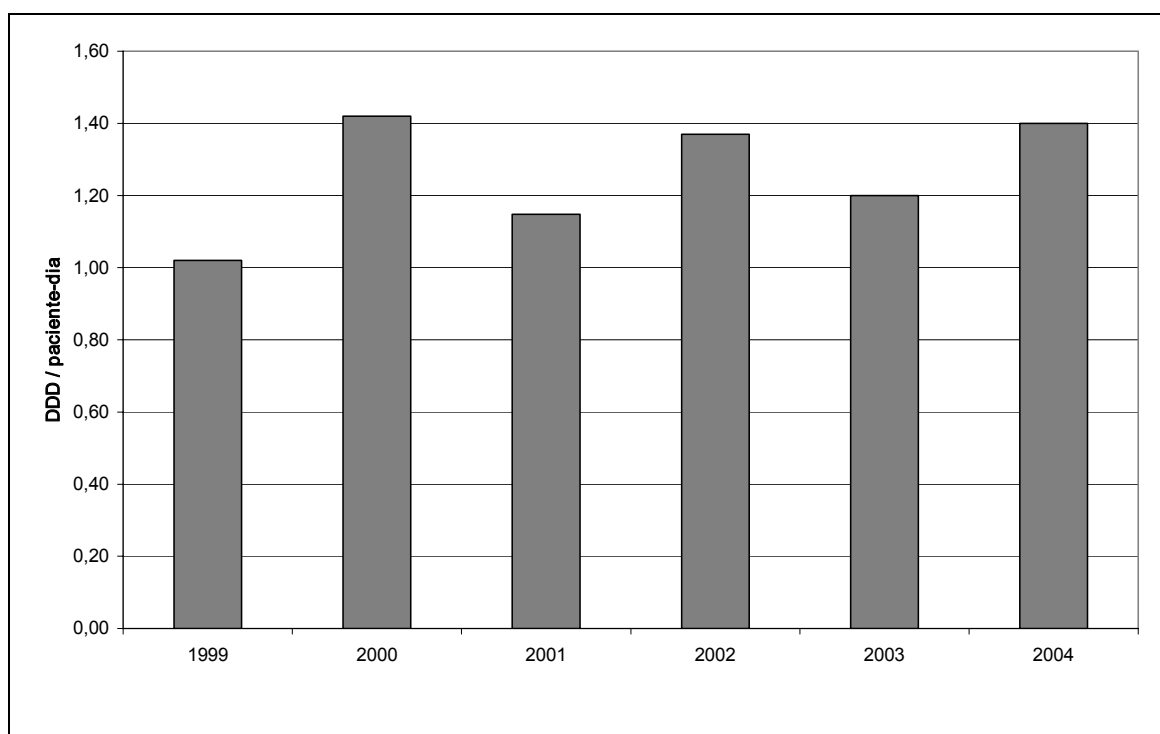


Figura 4 Média anual de consumo de antibacterianos por paciente (DDD / paciente-dia)

Tabela 13 Densidade de incidência de consumo dos principais antibacterianos ou grupos de antibacterianos (DDD₁₀₀₀): dados da amostra

| ATC ^a | Antibacterianos, classificação | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 1999-2004 |
|------------------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| J01CA | Penicilina espectro estendido (ampicilina) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,9 | 0,0 | 0,4 |
| J01CE | Penicilina sensível beta-lactamase (benzilpenicilina) | 34,5 | 52,7 | 27,8 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 13,7 |
| J01CF | Penicilina resistente beta-lactamase (oxacilina) | 74,5 | 128,5 | 87,1 | 31,1 | 0,0 | 76,4 | 59,5 |
| J01CR | Penicilina + inibidor de beta-lactamase ^b | 0,0 | 57,7 | 47,6 | 31,8 | 192,6 | 377,3 | 148,2 |
| J01DB | Cefalosporinas 1 ^a geração ^c | 69,4 | 37,4 | 40,0 | 4,8 | 5,4 | 3,4 | 20,2 |
| J01DC | Cefalosporinas 2 ^a geração ^d | 10,0 | 0,0 | 14,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 2,7 |
| J01DD | Cefalosporinas 3 ^a geração ^e | 436,7 | 266,2 | 176,5 | 167,4 | 95,8 | 69,1 | 175,5 |
| J01DE | Cefepima | 8,3 | 261,1 | 260,0 | 222,2 | 163,6 | 266,3 | 204,5 |
| J01DF | Monobactâmicos (aztreonam) | 26,9 | 36,7 | 3,5 | 5,4 | 5,8 | 4,6 | 11,6 |
| J01DH | Carbapenens (imipenem + meropenem) | 186,9 | 221,4 | 226,8 | 438,5 | 306,8 | 231,6 | 282,4 |
| J01EE | Trimetropima + sulfametoxazol | 6,3 | 30,7 | 49,9 | 86,9 | 8,8 | 8,3 | 31,9 |
| J01FA | Macrolídeos ^f | 20,7 | 0,0 | 0,0 | 1,2 | 36,4 | 18,6 | 14,3 |
| J01FF | Clindamicina | 98,0 | 240,9 | 161,2 | 133,1 | 119,5 | 58,5 | 124,4 |
| J01GB | Aminoglicosídeos (amicacina + gentamicina) | 142,9 | 191,0 | 127,6 | 66,8 | 18,4 | 23,4 | 78,0 |
| J01MA | Fluorquinolonas ^g | 10,8 | 20,2 | 62,1 | 84,2 | 64,9 | 100,7 | 65,3 |
| J01XA | Glicopeptídeos (vancomicina + teicoplanina) | 114,5 | 89,5 | 75,6 | 223,3 | 207,1 | 168,5 | 161,2 |
| J01XD | Metronidazol | 98,0 | 118,1 | 78,4 | 119,4 | 48,9 | 9,3 | 71,8 |
| J01XX | Linezolida | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 15,6 | 9,8 | 5,4 |
| - | Outros antibacterianos ^h | 0,0 | 9,1 | 0,0 | 15,0 | 61,0 | 0,0 | 16,1 |
| - | Total | 1338,3 | 1761,4 | 1438,2 | 1631,0 | 1352,7 | 1425,8 | 1487,1 |

DDD₁₀₀₀ = número de DDD/ 1000 pacientes-dia

^a Código da classificação ATC / DDD ^b ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato, piperacilina/tazobactam; ^c cefalotina, cefazolina ^d ceftazidima, cefuroxima ^e ceftriaxona, ceftazidima; ^f eritromicina, claritromicina, azitromicina ^g ciprofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino; ^h outros antibacterianos: cefotaxima, cefalexina, ertapenem, polimixina B.

4.2.3 Tipo de antibacteriano utilizado

No total, foram computados dados sobre o consumo de 38 tipos diferentes de antibacterianos em 808 ocasiões. Entre os 320 pacientes que usaram antibacterianos, o consumo de mais de um tipo de antibacteriano foi freqüente, com a média de 2,54 e a mediana de 2 tipos de antibacterianos por paciente. Um paciente da amostra chegou a utilizar até nove tipos diferentes de antibacteriano durante sua internação na UTI-HRT.

A Tabela D1 (Anexo D) traz a freqüência de uso de cada antibacteriano. Em 808 ocasiões, a ceftriaxona foi prescrita 104 vezes (12,9%). A prescrição de clindamicina ocorreu em 84 vezes (10,4%), a de vancomicina em 78 oportunidades (9,7%). Em seqüência, a cefepima foi prescrita em 9,5% das ocasiões; imipenem/cilastatina em 7,3%, metronidazol em 7,2%, meropenem em 6,8% e amicacina em 5,6%. Destaca-se ainda que a maioria dos antibacterianos foi prescrita para uso parenteral e que somente em nove ocasiões (1%) para uso oral.

4.2.4 Consumo de antibacterianos específicos

A Tabela D1 (Anexo D) também contém dados sobre a densidade de consumo, em DDD_{1000} , de cada antibacteriano.

Para facilitar a exposição da densidade de consumo e a comparação, os antibacterianos foram agrupados e classificados segundo a ATC / DDD (Tabela 13). Os antibacterianos mais consumidos foram: carbapenens (282,4 DDD_{1000}), cefepima (204,5 DDD_{1000}), cefalosporinas de 3ª geração (175,5 DDD_{1000}), glicopeptídeos (161,2 DDD_{1000}), penicilina associada ao inibidor de beta-lactamase (148,2 DDD_{1000}), clindamicina (124,4 DDD_{1000}), aminoglicosídeos (78 DDD_{1000}), metronidazol (71,8 DDD_{1000}), e fluorquinolonas (65,3 DDD_{1000}). Esses antibacterianos representaram 88,2% do quantitativo em DDD de antibacterianos prescritos.

Nas figuras de 5 a 10, as taxas de consumo dos principais antibacterianos ou grupos de antibacterianos são apresentadas na forma de gráficos com o ano-calendário no eixo das abscissas. Os dados sugerem uma tendência ascendente do consumo de penicilina + inibidor de beta-lactamase, cefepima, fluorquinolonas e glicopeptídeos. Por outro lado, houve declínio ao longo do tempo do consumo de cefalosporinas de 3ª geração e aminoglicosídeos. Para outros antibacterianos, observou-se um padrão irregular ou estável.

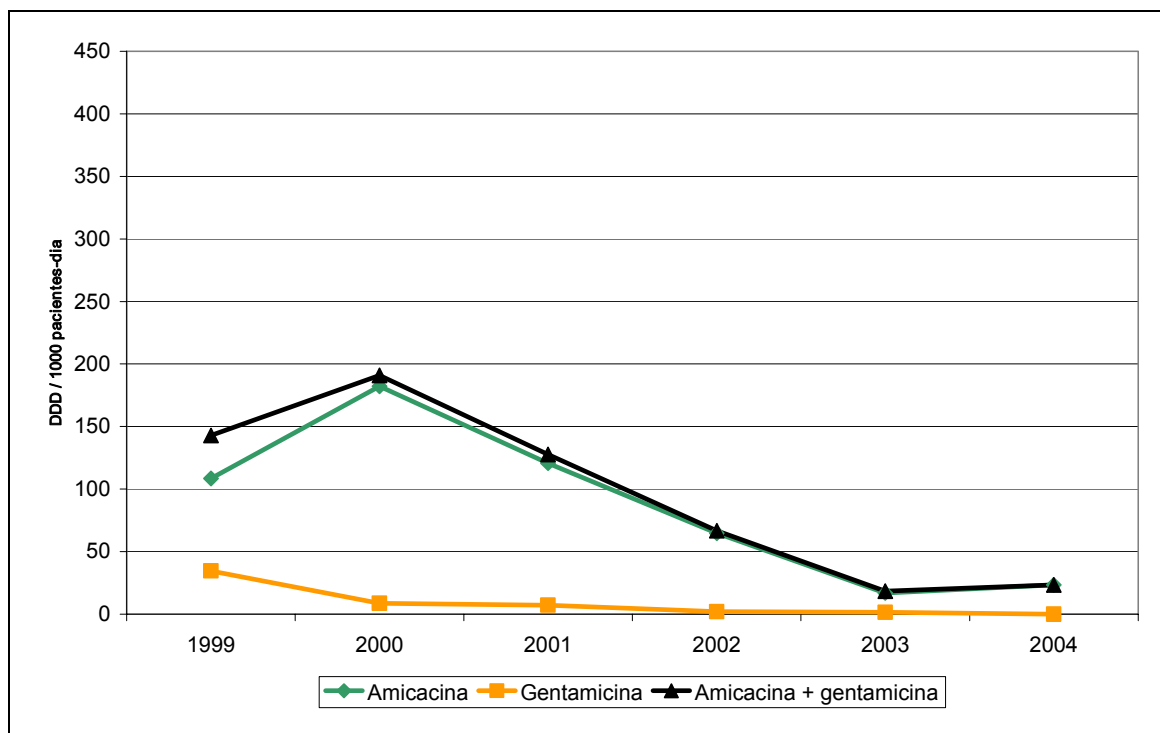


Figura 5 Densidade de consumo de antibacterianos por ano-calendário: aminoglicosídeos

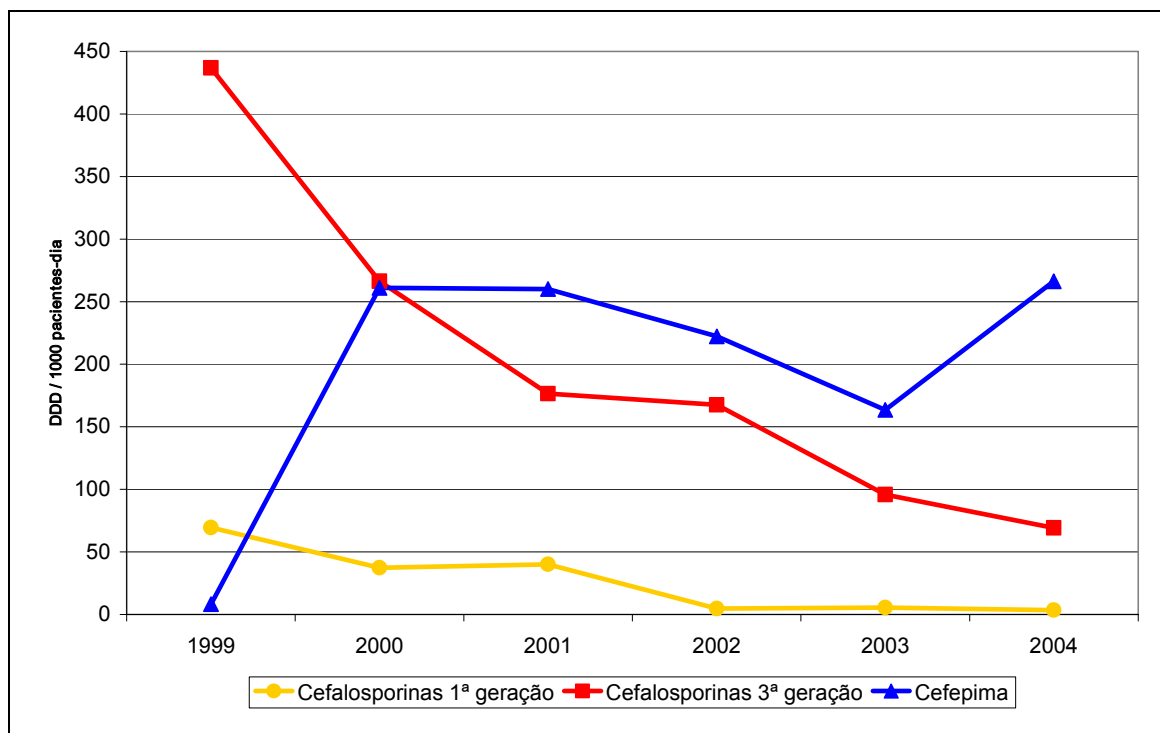


Figura 6 Densidade de consumo de antibacterianos por ano-calendário: cefalosporinas

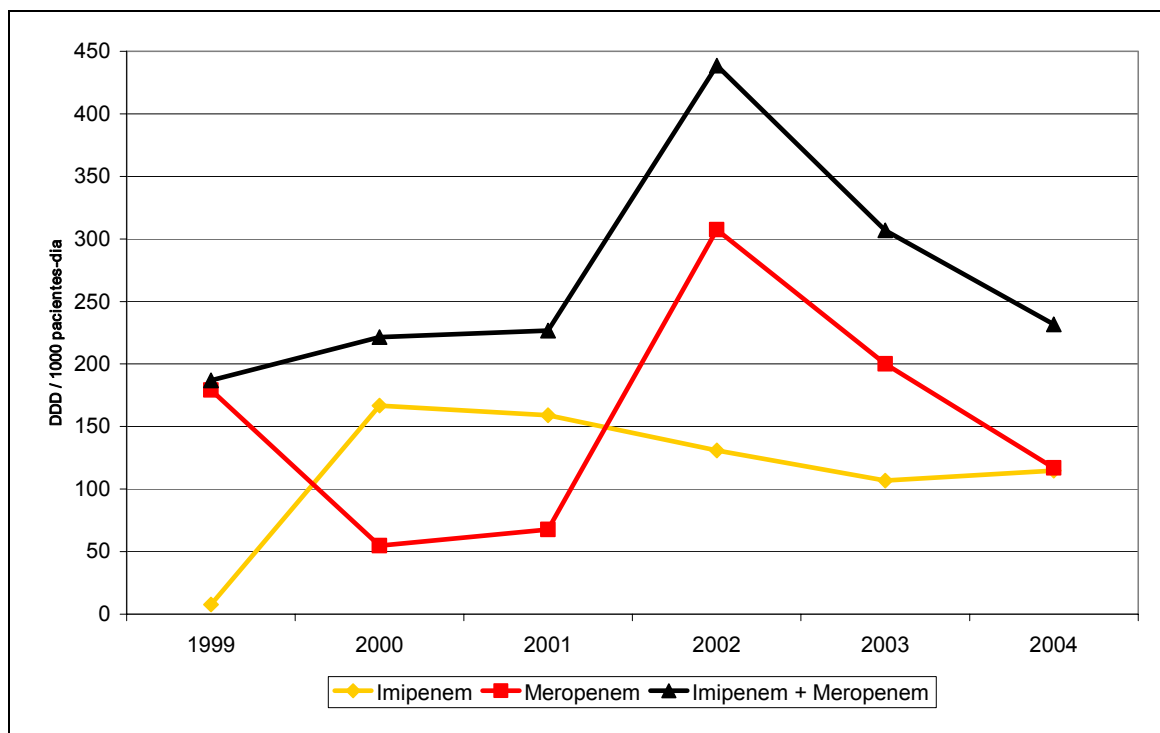


Figura 7 Densidade de consumo de antibacterianos por ano-calendário: carbapenens

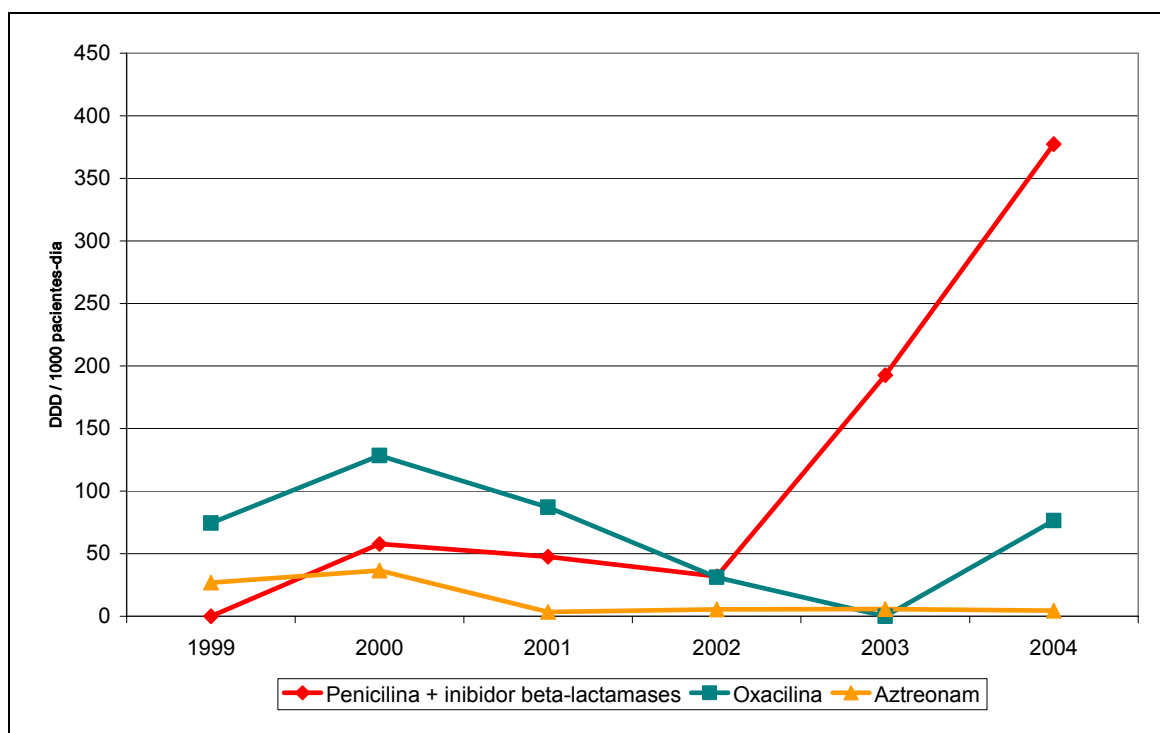


Figura 8 Densidade de consumo de antibacterianos por ano-calendário: outros beta-lactâmicos

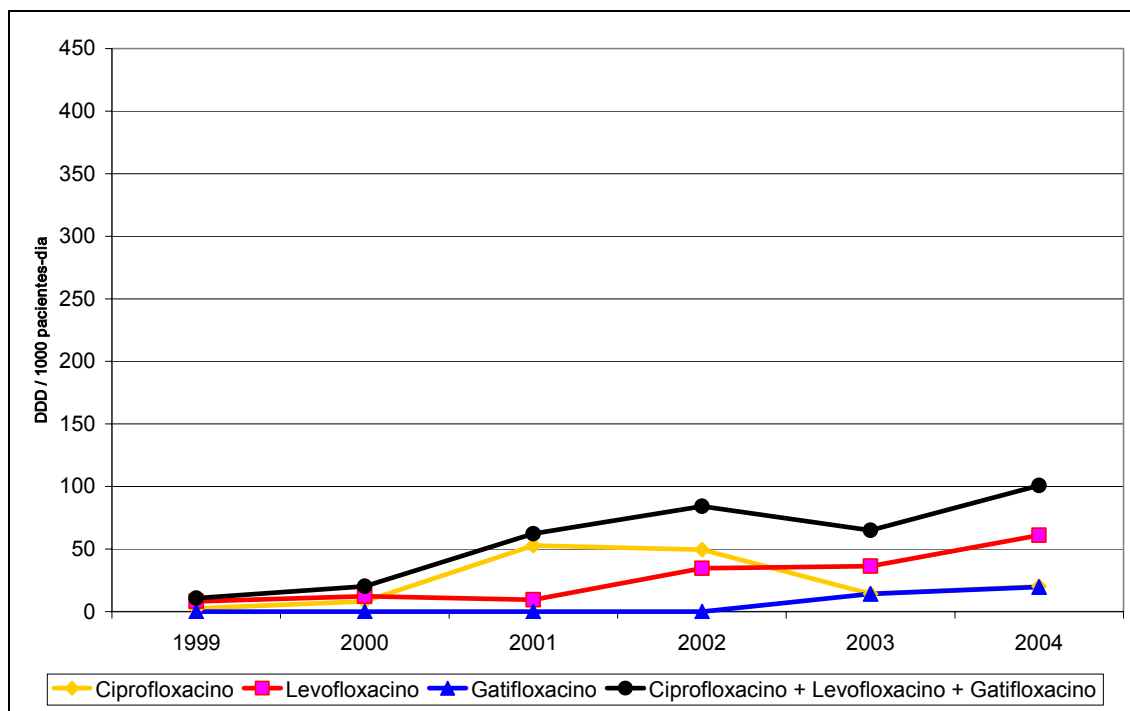


Figura 9 Densidade de consumo de antibacterianos por ano-calendário: fluorquinolonas

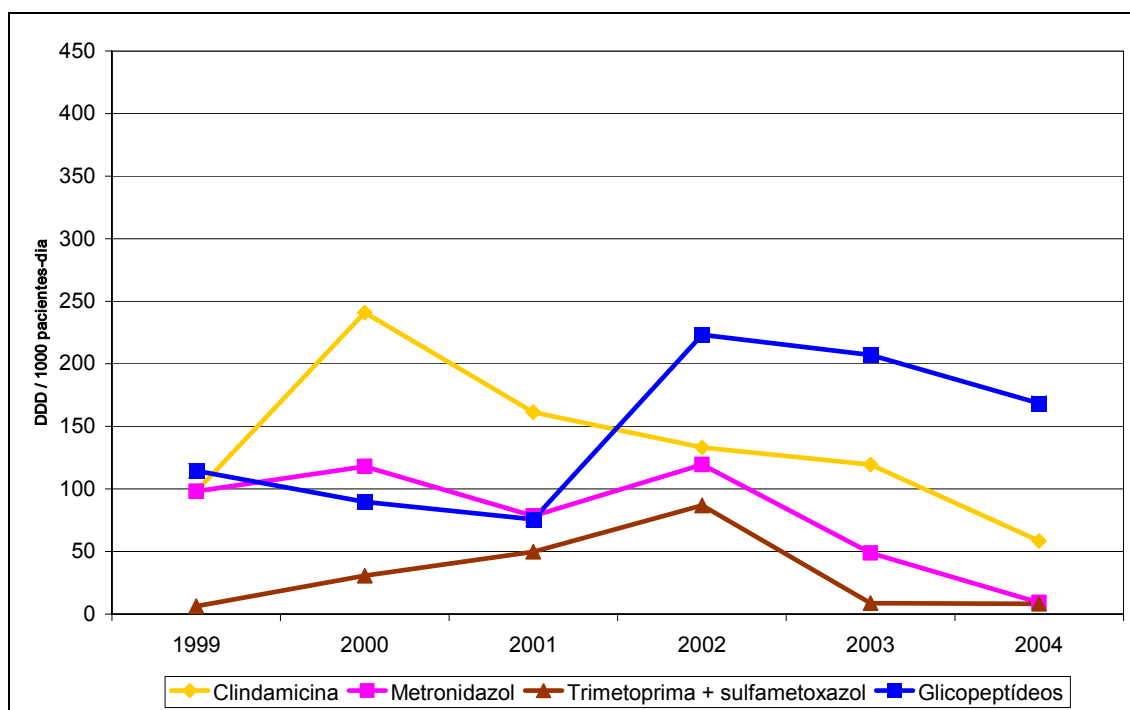


Figura 10 Densidade de consumo de antibacterianos por ano-calendário: outros antibacterianos.

4.3 Consumo de antibacteriano a partir dos dados da farmácia hospitalar

Por meio do banco de dados informatizado da farmácia hospitalar, foi possível levantar a cada ano-calendário a quantidade de unidades de antibacterianos consumidas pelo centro de custo representado pela UTI-HRT (que também compreendeu a UTI - Pediátrica). Os resultados foram expressos em densidade de incidência de consumo na Tabela D2 (Anexo D). A Tabela 14 traz as densidades de incidência de consumo de antibacterianos agrupados conforme a classificação ATC / DDD.

Os antibacterianos referidos nas Tabelas 14 e D2 (Anexo D) limitam-se aos de apresentação parenteral. Os antibacterianos amoxicilina / clavulanato oral, levofloxacino oral, ciprofloxacino oral, eritromicina oral, claritromicina oral, trimetoprima + sulfametoxazol e cefalexina foram excluídos por apresentar valores elevados não compatíveis com a utilização na UTI-HRT. A cefotaxima também foi excluída por ter sido utilizada quase que exclusivamente na UTI - Pediátrica.

Os antibacterianos mais utilizados foram: carbapenens (381,8 DDD₁₀₀₀), cefalosporinas de 3ª geração (343,2 DDD₁₀₀₀), cefepima (210,5 DDD₁₀₀₀), clindamicina (157,5 DDD₁₀₀₀), glicopeptídeos (139,0 DDD₁₀₀₀), oxacilina (107,9 DDD₁₀₀₀), penicilina associada ao inibidor de beta-lactamase (104,4 DDD₁₀₀₀) e metronidazol (100,9 DDD₁₀₀₀).

Existem dados contrastantes no que se refere à ausência de consumo de cefepima, glicopeptídeos e fluorquinolonas em 1999 e de metronidazol e linezolida no ano de 2004. Esses antibacterianos foram usados nos pacientes da amostra e não houve registro no sistema de dados da farmácia hospitalar. Deve ser assinalado que a disponibilidade dos antibacterianos para UTI - HRT não foi contínua durante o período do estudo, sendo que alguns antibacterianos foram disponibilizados mais recentemente, por exemplo: piperacilina / tazobactam (a partir de 2002) e linezolida (a partir de 2003).

Tabela 14 Densidade de incidência de consumo dos principais antibacterianos ou grupos de antibacterianos (DDD₁₀₀₀): dados da farmácia

| ATC ^a | Antibacterianos, classificação | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 1999-2004 |
|------------------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| J01CA | Penicilina espectro estendido (ampicilina) | 87,7 | 175,2 | 36,0 | 62,6 | 59,9 | 53,0 | 81,2 |
| J01CE | Penicilina sensível beta-lactamase (benzilpenicilina) | 53,8 | 49,5 | 35,7 | 0,0 | 22,6 | 20,0 | 32,0 |
| J01CF | Penicilina resistente beta-lactamase (oxacilina) | 135,7 | 146,7 | 82,3 | 63,3 | 36,4 | 163,6 | 107,9 |
| J01CR | Penicilina + inibidor de beta-lactamase ^b | 0,0 | 4,1 | 34,2 | 57,5 | 203,7 | 365,6 | 104,4 |
| J01DB | Cefalosporinas 1 ^a geração ^c | 88,4 | 26,8 | 44,5 | 26,6 | 19,4 | 137,0 | 58,2 |
| J01DC | Cefalosporinas 2 ^a geração ^d | 21,3 | 39,7 | 8,9 | 13,3 | 5,2 | 8,3 | 16,9 |
| J01DD | Cefalosporinas 3 ^a geração ^e | 395,1 | 735,8 | 333,1 | 120,5 | 246,0 | 131,1 | 343,2 |
| J01DE | Cefepima | 0,0 | 201,3 | 246,6 | 370,3 | 227,2 | 262,7 | 210,5 |
| J01DF | Monobactâmicos (aztreonam) | 9,5 | 24,9 | 38,1 | 65,9 | 11,6 | 14,5 | 26,7 |
| J01DH | Carbapenens (imipenem + meropenem) | 148,8 | 424,9 | 426,0 | 439,9 | 498,6 | 389,6 | 381,8 |
| J01EE | Trimetropima + sulfametoxazol | 28,9 | 78,2 | 53,4 | 42,6 | 40,0 | 60,6 | 51,2 |
| J01FA | Macrolídeos ^f | 0,0 | 0,0 | 9,7 | 2,7 | 0,0 | 4,6 | 2,9 |
| J01FF | Clindamicina | 105,3 | 321,0 | 194,7 | 134,1 | 107,2 | 53,8 | 157,5 |
| J01GB | Aminoglicosídeos (amicacina + gentamicina) | 126,3 | 123,5 | 46,7 | 30,6 | 28,2 | 44,4 | 70,1 |
| J01MA | Fluorquinolonas ^g | 0,0 | 37,2 | 48,4 | 100,7 | 79,8 | 40,1 | 48,1 |
| J01XA | Glicopeptídeos (vancomicina + teicoplanina) | 0,0 | 127,3 | 162,4 | 163,0 | 200,7 | 205,5 | 139,0 |
| J01XD | Metronidazol | 112,4 | 234,0 | 104,0 | 72,6 | 54,1 | 0,0 | 100,9 |
| J01XX | Linezolida | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 33,8 | 0,0 | 4,9 |
| - | Outros antibacterianos ^h | 35,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 20,8 | 3,1 | 9,9 |
| - | Total | 1348,3 | 2750,2 | 1904,8 | 1766,3 | 1895,2 | 1957,6 | 1947,2 |

DDD₁₀₀₀ = número de DDD/ 1000 pacientes-dia

^a Código da classificação ATC / DDD ^b ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato, piperacilina/tazobactam; ^c cefalotina, cefazolina ^d ceftazidima, cefuroxima ^e ceftriaxona, ceftazidima; ^f eritromicina, claritromicina, azitromicina ^g ciprofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino; ^h outros antibacterianos: cloranfenicol, ertapenem.

4.4 Consumo de antibacterianos: comparação entre os dados obtidos da amostra versus dados obtidos da farmácia

Os dados levantados a partir do estudo da amostra e aqueles obtidos da farmácia hospitalar foram trabalhados de forma que as densidades de incidência de consumo de cada antibacteriano ou do conjunto pudessem ser comparadas (Figura 11 e Tabela 15).

A densidade total de consumo de antibacterianos calculada da amostra (1487,1 DDD₁₀₀₀) foi menor do que aquela calculada a partir dos dados da farmácia (1947,2 DDD₁₀₀₀). Essa diferença (460,1 DDD₁₀₀₀) é significativa ($p < 0,01$).

A comparação entre as densidades de consumo mostrou diferenças significativas para: penicilina de espectro estendido (ampicilina), penicilina sensível à beta-lactamase benzilpenicilina), penicilina resistente à beta-lactamase (oxacilina), penicilina associada ao inibidor de beta-lactamase, cefalosporinas (1^a, 2^a e 3^a geração), carbapenens e macrolídeos ($p < 0,01$). Também houve diferenças significativas no consumo de monobactâmicos (aztreonam), trimetoprima associada a sulfametoxazol, clindamicina e metronidazol ($p < 0,05$). Em relação a esses antibacterianos, os valores da amostra foram menores do que aqueles da farmácia, exceto para penicilina associada ao inibidor de beta-lactamase e macrolídeos.

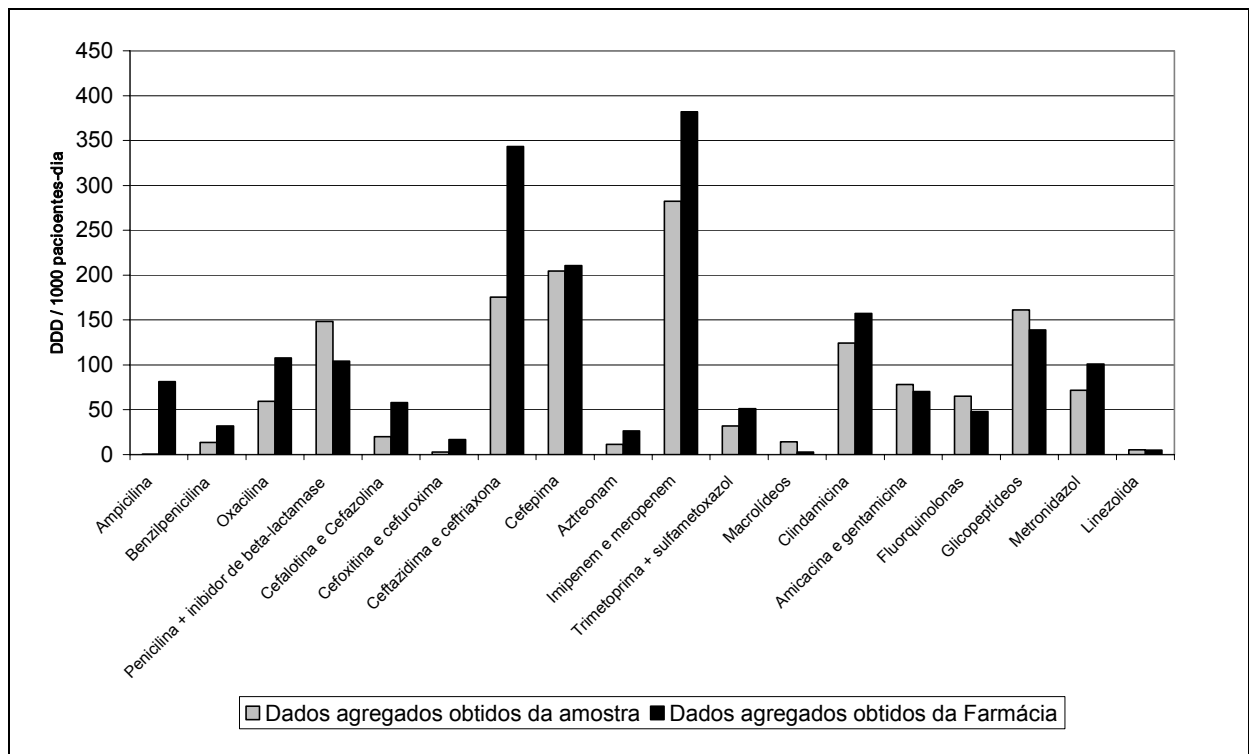


Figura 11 Densidade de consumo de antibacterianos: comparação entre os dados da amostra e da farmácia hospitalar. UTI-HRT (1999-2004)

Tabela 15 Diferenças entre as densidades de consumo de antibacterianos obtidas a partir do estudo da amostra e da farmácia hospitalar. UTI-HRT (1999-2004)

| Antibacterianos | Amostra (A) | Farmácia (B) | Diferença (B-A) | Valor p ^a |
|---|----------------|-----------------|--------------------|----------------------|
| Penicilina espectro estendido | 0,4 | 81,2 | 80,8 | <0,01 |
| Penicilina sensível beta-lactamase | 13,7 | 32,0 | 18,3 | <0,01 |
| Penicilina resistente beta-lactamase | 59,5 | 107,9 | 48,4 | <0,01 |
| Penicilina + inibidor de beta-lactamase | 148,2 | 104,4 | -43,8 | <0,01 |
| Cefalosporinas 1 ^a geração | 20,2 | 58,2 | 38,0 | <0,01 |
| Cefalosporinas 2 ^a geração | 2,7 | 16,9 | 14,2 | <0,01 |
| Cefalosporinas 3 ^a geração | 175,5 | 343,2 | 167,7 | <0,01 |
| Cefepima | 204,5 | 210,5 | 6,0 | 0,77 |
| Monobactâmicos | 11,6 | 26,7 | 15,1 | 0,02 |
| Carbapenens | 282,4 | 381,8 | 99,4 | <0,01 |
| Trimetoprima + sulfametoxazol | 31,9 | 51,2 | 19,3 | 0,04 |
| Macrolídeos | 14,3 | 2,9 | -11,4 | <0,01 |
| Clindamicina | 124,4 | 157,5 | 33,1 | 0,04 |
| Aminoglicosídeos | 78,0 | 70,1 | -7,9 | 0,51 |
| Fluorquinolonas | 65,3 | 48,1 | -17,2 | 0,11 |
| Glicopeptídeos | 161,2 | 139,0 | -22,2 | 0,20 |
| Metronidazol | 71,8 | 100,9 | 29,1 | 0,03 |
| Linezolida | 5,4 | 4,9 | -0,5 | 0,76 |
| Outros antibacterianos | 16,1 | 9,9 | -6,2 | - |
| Total | 1487,1 | 1947,2 | 460,1 | <0,01 |

^a Teste do qui quadrado para densidade de incidência (Epi Info 6.04)

4.5 Descrição do perfil microbiológico

4.5.1 Número e tipo de isolados bacterianos por material

No período de fevereiro de 1999 a dezembro de 2004, os relatórios epidemiológicos do Laboratório de Microbiologia do HRT registraram o isolamento de 609 bactérias. Estes isolados corresponderam aos resultados dos exames microbiológicos de todos os pacientes internados na UTI – HRT, após a exclusão de duplicatas. A solicitação de cultura de material clínico foi feita pela equipe médica e não houve distinção entre os isolados responsáveis por infecção ou colonização. Foram isoladas 300 bactérias Gram-positivas e 309 Gram-negativas. Cento e noventa e duas bactérias foram isoladas em hemoculturas (31,5%), seguido de 163 em cultura de secreção (26,8%), 126 em aspirado endotraqueal (20,7%), 60 em ponta de cateter vascular (9,9%), 45 em urina (7,4%) e 23 em outros materiais (3,8%). A cultura de secreção correspondeu geralmente a material de tecido cutâneo. A Tabela D3 (Anexo D) apresenta a frequência absoluta e relativa de isolados por material e por ano.

As bactérias Gram-positivas predominaram entre os isolados de hemoculturas e as Gram-negativas entre aqueles de cultura de urina, aspirado endotraqueal e secreção (Figura 12).

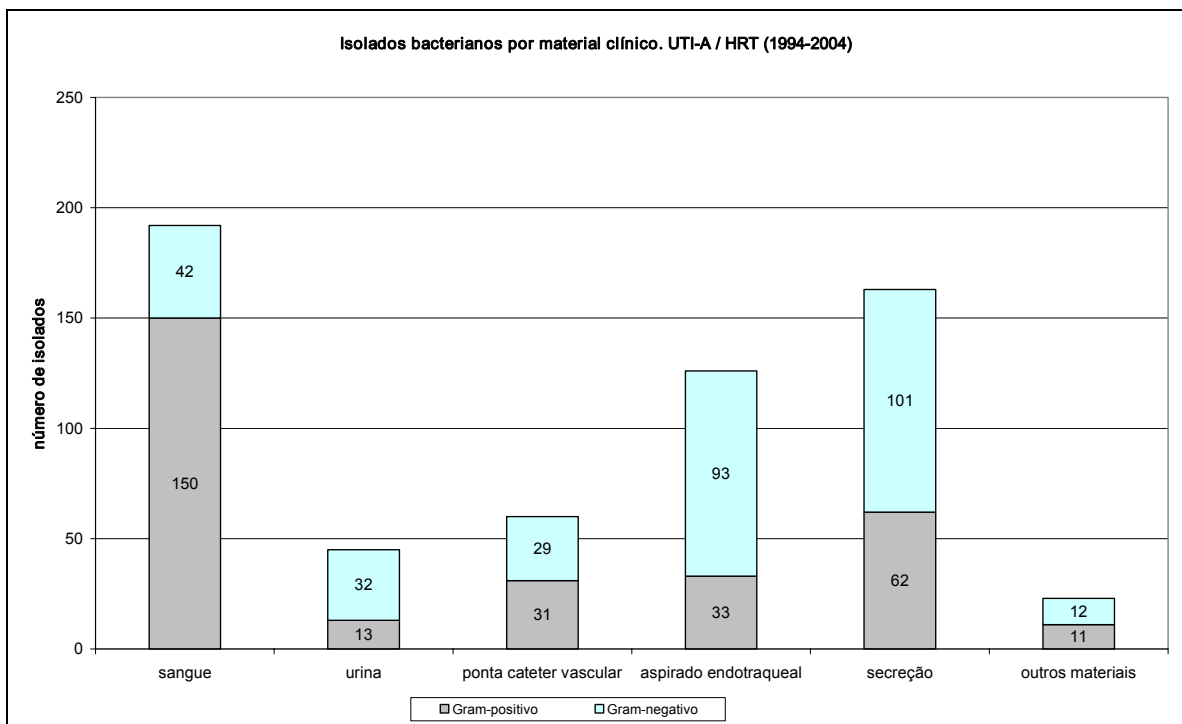


Figura 12 Isolados Gram-positivos e Gram-negativos por material. UTI-HRT (1999-2004)

4.5.2 Espécies bacterianas

Entre os 300 isolados Gram-positivos, os estafilococos coagulase-negativos (ECN) predominaram com 162 isolados (Tabela 16). Os *S. aureus* foram isolados em 111 ocasiões e junto com os coagulase-negativos contribuíram com o total de 273 isolados (44,8%). Os enterococos participaram com 24 isolados (3,9%).

Os principais isolados Gram-negativos foram as bactérias não-fermentadoras de glicose: *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, seguidas das *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli*, e *S. marcescens*). Entre os 35 isolados de *Klebsiella spp.*, *K. pneumoniae* participou com 32 e *K. oxytoca* com três. Os 28 isolados de *Enterobacter spp.* compreenderam 19 *E. cloacae* e 9 *E. aerogenes*.

Tabela 16 Isolados bacterianos. UTI – HRT (1999 - 2004)

| Isolados | n | % |
|---|-----|------|
| Estafilococos coagulase-negativos (ECN) | 162 | 26,6 |
| <i>S. aureus</i> | 111 | 18,2 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 94 | 15,4 |
| <i>A. baumannii</i> | 51 | 8,4 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 35 | 5,7 |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 28 | 4,6 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 24 | 3,9 |
| <i>E. coli</i> | 23 | 3,8 |
| <i>S. maltophilia</i> | 18 | 3,0 |
| <i>S. marcescens</i> | 15 | 2,5 |
| Outras Gram-positivas | 3 | 0,5 |
| Outras Gram-negativas | 45 | 7,4 |
| Total | 609 | 100 |

4.6 Resistência bacteriana

4.6.1 Pares bactéria-antibacteriano: proporção de isolados resistentes

Foram selecionados 15 pares bactéria-antibacteriano para avaliação da resistência (conforme a Tabela 7). A proporção de isolados resistentes em relação ao total de isolados testados é apresentada na Tabela 17. Complementarmente, a Tabela D4 (Anexo D) apresenta a frequência absoluta e relativa de isolados resistentes por ano-calendário.

Destacou-se a alta proporção de estafilococos coagulase-negativos resistentes à oxacilina (88%). Igualmente, foi alta a proporção de isolados de *S. aureus* resistentes à oxacilina (78%), também denominados MRSA (Methicillin resistant *S. aureus*).

Entre os Gram-negativos, *P. aeruginosa* apresentou elevada proporção de isolados resistentes em relação a todos os antibacterianos testados, sobretudo aos carbapenens (66%). A menor proporção de resistência foi em relação à amicacina (22%). Para ceftazidima e ciprofloxacino, a proporção de resistentes foi em torno de 50% e para piperacilina / tazobactam foi 35%.

Em relação a *A. baumannii*, destaca-se a baixa proporção de isolados resistentes aos carbapenens (2%), enquanto que para ceftazidima e amicacina, a proporção de resistência foi 67% e 61%, respectivamente. A resistência às cefalosporinas de 3ª geração foi elevada para *Klebsiella spp.* (34%) e *E. coli* (30%). A resistência de *Enterobacter spp.* às cefalosporinas de 3ª geração foi 43%. *E. coli* foi resistente ao ciprofloxacino e à amicacina em 22% e 9%, respectivamente.

Tabela 17 Proporção de isolados resistentes em relação aos pares bactéria-antibacteriano.
UTI-HRT (1999-2004)

| Par bactéria-antibacteriano | n | R | % R ^a |
|---|-----|-----|------------------|
| Estafilococos coagulase negativos-oxacilina | 162 | 142 | 88 |
| <i>S. aureus</i> -oxacilina | 111 | 87 | 78 |
| <i>P. aeruginosa</i> -carbapenens ^b | 92 | 61 | 66 |
| <i>P. aeruginosa</i> -ceftazidima | 94 | 48 | 51 |
| <i>P. aeruginosa</i> -ciprofloxacino | 94 | 46 | 49 |
| <i>P. aeruginosa</i> -piperacilina / tazobactam | 94 | 33 | 35 |
| <i>P. aeruginosa</i> -amicacina | 94 | 21 | 22 |
| <i>A. baumannii</i> -ceftazidima | 51 | 34 | 67 |
| <i>A. baumannii</i> - amicacina | 51 | 31 | 61 |
| <i>A. baumannii</i> - carbapenens | 51 | 1 | 2 |
| <i>Klebsiella spp.</i> ^c -Cef 3 G ^d | 35 | 12 | 34 |
| <i>Enterobacter spp.</i> ^c -Cef 3 G | 28 | 12 | 43 |
| <i>E. coli</i> -Cef 3 G | 23 | 7 | 30 |
| <i>E. coli</i> -ciprofloxacino | 23 | 5 | 22 |
| <i>E. coli</i> -amicacina | 23 | 2 | 9 |

^a Proporção de isolados resistentes (% R) = isolados resistentes (R) / total de isolados testados (n) x 100

^b Carbapenens = imipenem e meropenem.

^c *K. pneumoniae* e *K. oxytoca*

^d Cef 3 G = cefalosporinas de 3ª geração (ceftazidima, cefotaxima e ceftriaxona) ^e *E. cloacae* e *E. aerogenes*

4.6.2 Pares bactérias-antimicrobianos: densidade de incidência

Dividindo-se o número de isolados resistentes pelo número de pacientes-dia, obteve-se a densidade de incidência de isolados resistentes de cada par bactéria-antibacteriano, por ano-calendário (Tabela 18). O sistema automatizado de identificação bacteriana foi implantado em fevereiro de 1999 e, portanto, foi excluído o número de pacientes-dia de janeiro desse ano (206 pacientes-dia).

Considerando todo o período de 1999 a 2004, os isolados resistentes que atingiram as maiores densidades de incidência foram os estafilococos coagulase-negativos, *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Em relação a *P. aeruginosa*, foram mais freqüentes os isolados resistentes aos carbapenens e menos freqüentes os resistentes à amicacina. A incidência de isolados resistentes de *A. baumannii* aos carbapenens foi praticamente zero no período, enquanto para ceftazidima e amicacina foi 2,6 e 2,4 isolados / 1000 pacientes-dia, respectivamente. As taxas anuais de isolados resistentes em relação aos demais pares bactéria-antibacteriano foram inferiores a um isolado / 1000 pacientes-dia.

Tabela 18 Densidade de incidência de isolados resistentes. UTI – HRT

| Pares bactéria-antibacteriano | 1999 ^a | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 1999-2004 |
|---|---|------|------|------|------|------|-----------|
| | Densidade de incidência (isolados/ 1000 pacientes-dia) ^b | | | | | | |
| Estafilococos coagulase negativos-oxacilina | 7,9 | 13,9 | 11,9 | 10,1 | 9,9 | 11,5 | 11,0 |
| <i>S. aureus</i> -oxacilina | 5,9 | 6,5 | 7,4 | 8,5 | 6,2 | 6,0 | 6,8 |
| <i>P. aeruginosa</i> -carbapenens ^c | 0,0 | 1,2 | 2,5 | 6,9 | 10,4 | 8,8 | 4,7 |
| <i>P. aeruginosa</i> -ceftazidima | 0,0 | 2,4 | 1,6 | 4,8 | 8,3 | 6,0 | 3,7 |
| <i>P. aeruginosa</i> -ciprofloxacino | 0,0 | 0,8 | 1,2 | 3,7 | 9,9 | 6,9 | 3,6 |
| <i>P. aeruginosa</i> -piperacilina | 0,0 | 2,0 | 1,2 | 2,7 | 4,2 | 5,5 | 2,6 |
| <i>P. aeruginosa</i> -amicacina | 0,0 | 0,4 | 0,8 | 1,1 | 6,8 | 1,4 | 1,6 |
| <i>A. baumannii</i> -ceftazidima | 2,0 | 3,3 | 5,4 | 1,1 | 3,6 | 0,0 | 2,6 |
| <i>A. baumannii</i> -amicacina | 2,0 | 2,0 | 4,1 | 1,6 | 3,6 | 0,9 | 2,4 |
| <i>A. baumannii</i> -carbapenens | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 0,0 | 0,1 |
| <i>Klebsiella spp.</i> ^d -Cef 3 G ^e | 1,0 | 0,8 | 1,6 | 1,1 | 1,0 | 0,0 | 0,9 |
| <i>Enterobacter spp.</i> ^f -Cef 3 G | 0,5 | 0,4 | 0,4 | 1,6 | 0,5 | 2,3 | 0,9 |
| <i>E. coli</i> -Cef 3 G | 0,0 | 0,8 | 1,2 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,5 |
| <i>E. coli</i> -ciprofloxacino | 0,0 | 0,0 | 1,2 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,4 |
| <i>E. coli</i> -amicacina | 0,0 | 0,0 | 0,4 | 0,0 | 0,5 | 0,0 | 0,2 |

^a Excluído janeiro de 1999

^b Densidade de incidência = número de isolados resistentes / pacientes-dia x 1000

^c Carbapenens = imipenem e meropenem. ^d *K. pneumoniae* e *K. oxytoca*

^e Cef 3 G = cefalosporinas de 3^a geração (ceftazidima, cefotaxima e ceftriaxona) ^f *E. cloacae* e *E. aerogenes*

4.6.3 Estafilococos e *P. aeruginosa*: evolução do perfil de resistência

As Figuras 13 e 14 representam graficamente a evolução da densidade de incidência de isolados resistentes de estafilococos e *P. aeruginosa*, respectivamente. Destaca-se que os isolados resistentes de estafilococos (estafilococos coagulase-negativos e *S. aureus*-oxacilina) mantiveram taxas acima ou igual a seis isolados / 1000 pacientes-dia ao longo do tempo, com tendência estável ou irregular (Figura 13). Em relação a *P. aeruginosa*, observou-se uma nítida ascensão da densidade de incidência de isolados resistentes a todos antibacterianos avaliados, com exceção do ano de 2004 (Figura 14). Os isolados de *P. aeruginosa* sobretudo a partir de 2002 atingiram taxas maiores de seis isolados / 1000 pacientes-dia. A elevação foi mais acentuada para carbapenens e menos nítida para amicacina.

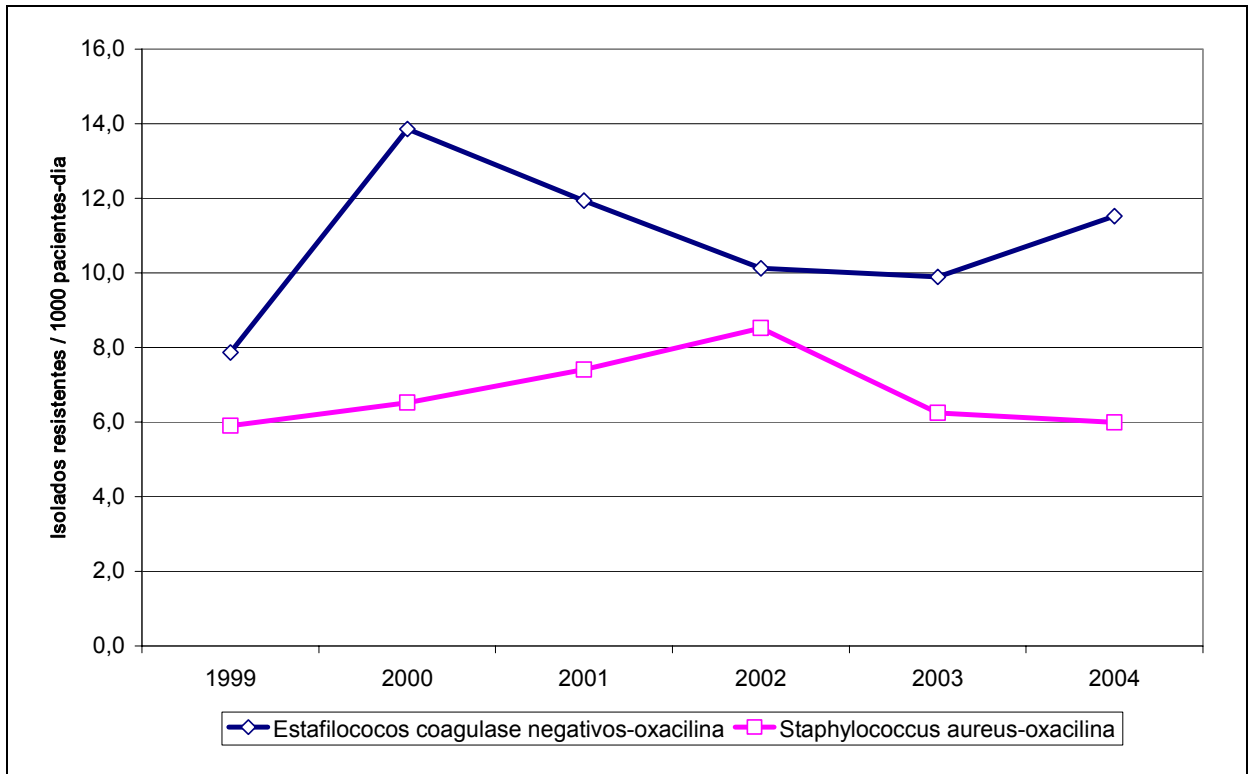


Figura 13 Densidade de incidência de isolados resistentes: estafilococos x oxacilina

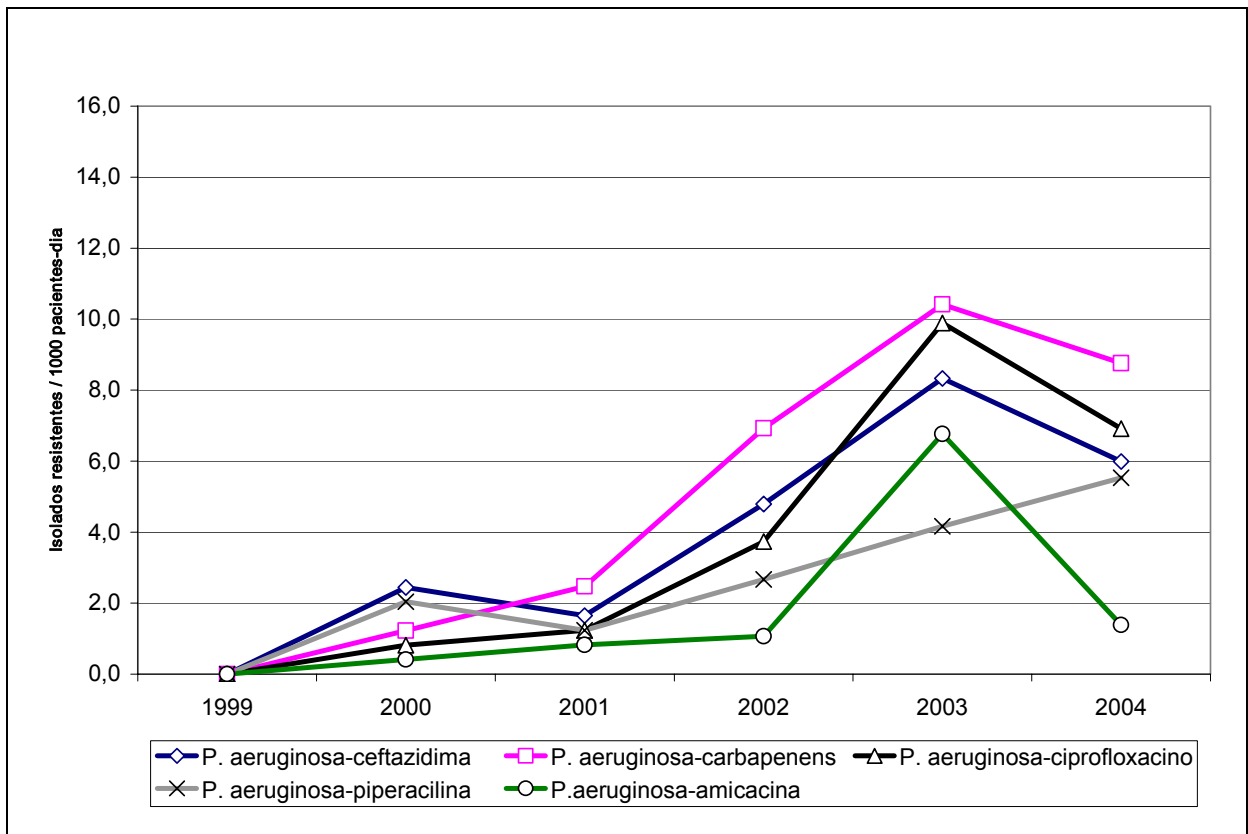


Figura 14 Densidade de incidência de isolados resistentes: *P. aeruginosa* x ceftazidima, carbapenens, ciprofloxacino, piperacilina / tazobactam, amicacina

4.7 Correlação entre o consumo de antibacterianos e a resistência bacteriana

Para cada um dos 15 pares de bactéria-antibacteriano foi testada a correlação entre o consumo do antibacteriano e a resistência bacteriana (Tabela 19). A cada ano-calendário foram correlacionados os valores de densidade de incidência das duas variáveis. Foi utilizado o teste para variáveis não-paramétricas de Spearman que mostrou correlação positiva para estafilococos coagulase negativos e oxacilina ($r = 0,83$ e $p = 0,04$); *P. aeruginosa* e carbapenens ($r = 0,83$ e $p = 0,04$); e *P. aeruginosa* e piperacilina / tazobactam ($r = 0,88$ e $p = 0,02$). Também foram observadas correlações negativas entre *P. aeruginosa* e amicacina ($r = -0,83$ e $p = 0,04$) entre *Enterobacter spp.* e cefalosporinas de 3ª geração ($r = -0,88$ e $p = 0,02$).

Tabela 19 Correlação entre a resistência e o consumo de antibacterianos. UTI-HRT

| Pares: isolado resistente e o respectivo antibacteriano avaliado | Correlação ^a (r) | Valor p |
|--|-----------------------------|---------|
| Estafilococos coagulase negativos-oxacilina | 0,83 | 0,04 |
| <i>S. aureus</i> -oxacilina | 0,09 | 0,87 |
| <i>P. aeruginosa</i> -carbapenens ^b | 0,83 | 0,04 |
| <i>P. aeruginosa</i> -ceftazidima | -0,37 | 0,47 |
| <i>P. aeruginosa</i> -ciprofloxacino | 0,43 | 0,40 |
| <i>P. aeruginosa</i> -piperacilina/T ^c | 0,88 | 0,02 |
| <i>P. aeruginosa</i> -amicacina | -0,83 | 0,04 |
| <i>A. baumannii</i> -ceftazidima | -0,26 | 0,62 |
| <i>A. baumannii</i> - amicacina | 0,31 | 0,54 |
| <i>A. baumannii</i> -carbapenens | 0,39 | 0,44 |
| <i>Klebsiella spp.</i> -Cef 3 G ^d | 0,12 | 0,83 |
| <i>Enterobacter spp.</i> -Cef 3 G | -0,88 | 0,02 |
| <i>E. coli</i> -Cef 3 G | 0,03 | 0,95 |
| <i>E. coli</i> -ciprofloxacino | 0,51 | 0,31 |
| <i>E. coli</i> -amicacina | -0,34 | 0,51 |

^a Correlação de Spearman

^b Carbapenens = imipenem e meropenem

^c Piperacilina/T = piperacilina associada a tazobactam

^d Cef 3ª G = cefalosporinas de 3ª geração (ceftazidima, cefotaxima e ceftriaxona)

4.7.1 Correlação uso de carbapenens e resistência de *P. aeruginosa* aos carbapenens

A Figura 15 representa graficamente a evolução da densidade de incidência do consumo de carbapenens e de isolados resistentes de *P. aeruginosa* aos carbapenens. Observa-se que a curva da densidade de incidência de isolados resistentes acompanhou de certo modo a curva do consumo do antibacteriano. No início do estudo, o consumo de carbapenens já atingia valores próximos a 200 DDD₁₀₀₀ enquanto a incidência de isolados resistentes partiu de zero, no ano de 1999, para 2,5 isolados / 1000 pacientes-dia em 2001. Em 2002, houve crescimento acentuado dos dois valores e, em 2004, uma diminuição.

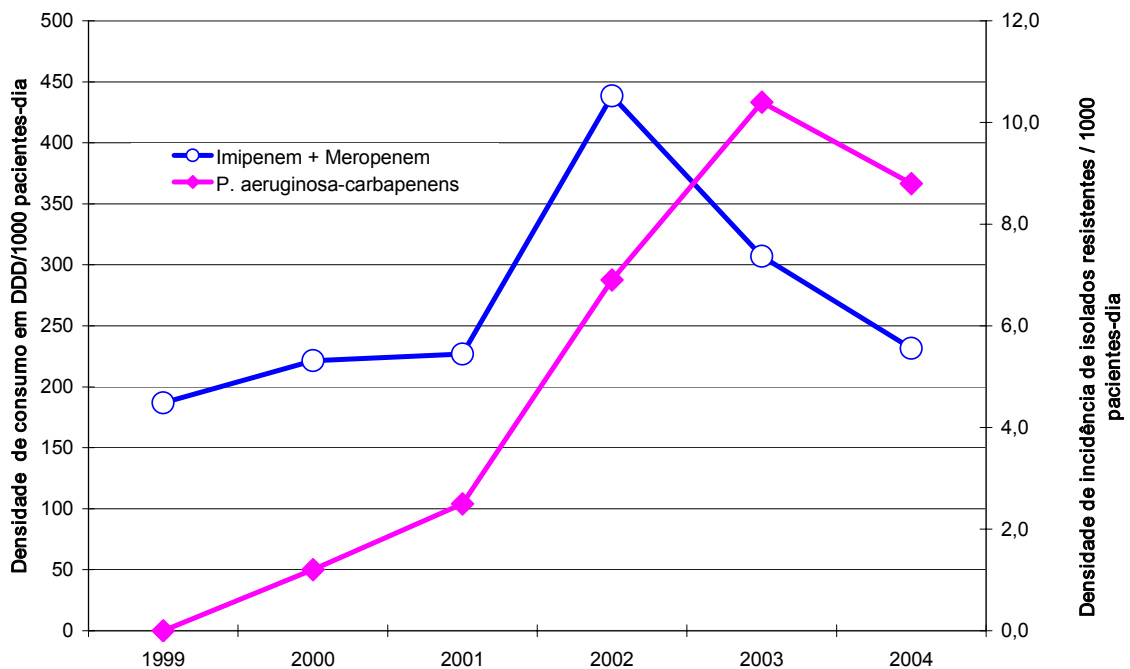


Figura 15 Densidade de incidência: consumo de carbapenens e resistência de *P. aeruginosa* aos carbapenens

5 DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu o padrão de utilização de antibacterianos na UTI-HRT no período de 1999-2004. A avaliação quantitativa do consumo de antibacterianos apoiou-se em recursos metodológicos indicados pela OMS para estudos farmacoepidemiológicos. Foram utilizadas a mensuração e a classificação do sistema ATC / DDD, preservando assim a possibilidade de comparação com estudos publicados ou que venham a ser publicados. Para este objetivo e ainda para enriquecer o processo de avaliação da realidade, procurou-se reunir informações sobre a resistência bacteriana e as características da UTI e dos pacientes.

O universo de publicações nesta área foi restrito quase que às UTI européias e estadunidenses. Em relação a esses trabalhos, nossos resultados indicaram padrões de consumo de antibacterianos e de resistência bacteriana que em alguns aspectos foram diferentes e ilustrativos do cenário ameaçador para o futuro dessa modalidade terapêutica.

5.1 Caracterização da UTI

Entre as estatísticas da UTI-HRT, foram avaliadas: a admissão de pacientes, o número de leitos instalados e o número de pacientes-dia. Os dados sobre as características dos pacientes foram obtidos da amostra e, respeitados os limites da inferência estatística, indicaram traços do perfil da população de pacientes admitidos na UTI-HRT durante o período de estudo.

No nosso estudo, aspectos importantes para a caracterização da UTI, como a gravidade dos pacientes, taxa de infecção hospitalar ou taxa de utilização de procedimentos invasivos, não puderam ser obtidos ou não atingiram a confiabilidade necessária, inclusive por limites da abordagem retrospectiva e da utilização de dados secundários. Por outro lado, entre os trabalhos selecionados sobre o consumo de antibacterianos em UTI (Tabela 3) apenas alguns se detiveram a avaliar esses aspectos e, quando o fizeram, não houve uniformidade na escolha das variáveis, com diferenças também nos critérios utilizados para aferi-las.

5.1.1 Tipo de UTI

A UTI-HRT recebeu no período analisado pacientes clínicos e cirúrgicos na proporção de 4 para 1, respectivamente. Houve diferença significativa no consumo de antibacterianos entre os dois subconjuntos. O paciente clínico utilizou em média 1,12 DDD ao dia e o paciente cirúrgico 1,79 DDD. Este resultado pode ser explicado por diferenças no tipo de paciente

clínico e cirúrgico internado na UTI-HRT. Entre os 345 pacientes clínicos da amostra, 103 corresponderam a pacientes com insuficiência coronariana (30%), que geralmente não utilizaram antibacterianos. Por outro lado, entre os pacientes cirúrgicos, podem ter predominado os casos graves e com complicações infecciosas.

Esses dados indicam que a proporção entre pacientes clínicos e cirúrgicos pode ter implicações na caracterização das UTI gerais. Embora os trabalhos sobre consumo de antibacterianos em UTI não tenham destacado este aspecto, alguns resultados dos estudos multicêntricos indicaram que o padrão de utilização de antibacterianos foi diferente entre UTIs clínicas e cirúrgicas.(23;28;49)

5.1.2 Mudanças no perfil da UTI ao longo do estudo

A UTI-HRT apresentou alterações importantes na sua estatística de admissão ao longo do tempo, sobretudo quando comparados os períodos de 1999 a 2001 e de 2002 a 2004 (Tabela 8). A diminuição do número de admissões ocorrida quase na transição entre os dois períodos pode estar relacionada a uma seleção de pacientes mais graves e o conseqüente aumento do tempo médio de internação. De fato, foi observado um aumento significativo da mediana do tempo de permanência nos últimos três anos (Tabela 10). A diminuição da proporção de pacientes com insuficiência coronariana (Figura 2) também é indicativa da mudança do perfil clínico dos pacientes.

Essas observações exemplificam dificuldades presentes no estudo de séries temporais, em que as modificações de características da população podem ocorrer e trazer dificuldades para a análise das variações da frequência dos eventos. (61) No nosso estudo, o consumo de antibacterianos pode ter sofrido influências tanto dessa modificação do perfil de pacientes quanto de outros fatores não-avaliados.

5.1.3 Topografia das infecções

A pneumonia, bem como a infecção do aparelho digestivo e a da corrente sanguínea (ou sepse) foram os principais diagnósticos topográficos de infecção quando do início da primeira utilização de antibacterianos. O estudo não foi delineado para definir com acurácia e precisão o diagnóstico de infecção. Na avaliação dos registros clínicos, inclusive, houve dificuldade para definir o sítio de infecção em 23% dos 320 pacientes da amostra que utilizaram antibacterianos.

Não obstante essa observação, esse perfil possivelmente orientou a realização de exames

microbiológicos e o padrão de consumo de antibacterianos na UTI-HRT e, de certa forma, esteve de acordo com os resultados publicados. Estudos multicêntricos sobre infecção hospitalar em UTI confirmaram a importância da pneumonia e da infecção da corrente sanguínea. (23;62-64) Os estudos também informaram proporções mais elevadas para as infecções do aparelho urinário e menores para as infecções do aparelho digestivo. Estas diferenças, em parte, podem ser explicadas pelo fato que esses estudos foram voltados exclusivamente para infecções hospitalares e usaram critérios diagnósticos próprios.

5.2 Padrão de consumo de antibacterianos sistêmicos

A descrição do padrão de consumo de antibacterianos sistêmicos de acordo com a classificação ATC (código J01) foi o principal objetivo deste trabalho. Foram utilizados dois métodos para obter essa informação: o estudo da amostra e o levantamento de dados da farmácia hospitalar.

5.2.1 Fonte dos dados: amostra x farmácia

Os dados obtidos de forma agregada do sistema de informações da farmácia hospitalar foram preteridos em função das possíveis inconsistências apontadas na seção 3.7.2 e confirmadas pelos valores significativamente diferentes em relação ao estudo da amostra (Tabela 15). Deve ser destacado que, de forma diferente, os estudos selecionados sobre o consumo de antibacterianos (Tabela 3) utilizaram somente dados obtidos de forma agregada. Em que pese a facilidade de execução e o baixo custo desses estudos, a qualidade dos dados pode ser um fator limitante, como o foi no nosso estudo.

Portanto, os resultados aqui discutidos são referentes ao estudo da amostra e para o objetivo proposto foram levantados dados sobre o consumo geral e específico de antibacterianos, possibilitando informações sobre a frequência de uso e o consumo total e específico de cada antibacteriano.

5.2.2 Frequência de utilização de antibacterianos sistêmicos

Entre os pacientes da amostra, 73% fizeram uso de algum antibacteriano sistêmico. Ao longo do estudo, foi observado um aumento significativo da proporção de pacientes que utilizaram antibacterianos, chegando a 83%. Essa situação refletiu provavelmente a mudança do perfil de pacientes da UTI-HRT analisada na seção 5.1.2.

Existe dificuldade para comparação com dados da literatura pela diversidade de método, inclusive na seleção de antimicrobianos, porém, de uma forma geral, a utilização de antimicrobianos é relativamente freqüente em UTI. Estudo de prevalência em UTI (excluídas UTI pediátricas e coronarianas) de 17 países da Europa ocidental mostrou que 62,3% dos pacientes usavam antimicrobianos (sem especificação do tipo de antimicrobiano) no dia da avaliação. (64) No Brasil, estudo semelhante realizado em 19 UTI do Hospital das Clínicas em São Paulo encontrou proporção de 69% de utilização de antimicrobianos. (65) Entre os trabalhos selecionados sobre monitorização de uso de antibacterianos (Tabela 3), a segunda parte do estudo em UTI da Dinamarca avaliou quatro UTI, em 1996, e evidenciou freqüência de uso de 72% a 97%. (47) Os resultados que encontramos, portanto, corresponderam a esses valores publicados.

5.2.3 Quantidade total de antibacterianos consumida

Na amostra avaliada, a densidade de incidência de consumo geral de antibacterianos de uso sistêmico foi 1487,1 DDD₁₀₀₀ (Tabela 13). Com exceção do trabalho relacionado ao sistema NNIS, (23) todos os demais trabalhos selecionados (Tabela 3) informaram valores sobre o consumo total, isto é, do conjunto de todos os antibacterianos avaliados.

- Estudo sobre o consumo de antibacterianos de 30 UTI dinamarquesas encontrou uma ampla faixa de valores, com limites correspondentes a 490 e 2640 DDD₁₀₀₀. (47) Não houve distinção entre os tipos de UTI e o estudo incluiu antifúngicos.
- Estudo envolvendo 29 UTI da Suécia também mostrou valores extremos de 605 e 2143 DDD₁₀₀₀. (17) Esse estudo distinguiu as UTI por níveis de complexidade dos hospitais. A maior taxa de consumo de antibacteriano foi encontrada em hospitais terciários universitários, com mediana de 1391 DDD₁₀₀₀, depois em hospitais distritais (1201 DDD₁₀₀₀) e hospitais locais (983 DDD₁₀₀₀).
- Estudo sobre o consumo de antibacterianos em 35 UTI alemãs informou a mediana de 1300 DDD₁₀₀₀. O estudo classificou as UTI por especialidades e informou o consumo em UTI clínicas (1483 DDD₁₀₀₀), UTI cirúrgicas (1386 DDD₁₀₀₀), e UTI interdisciplinares (1252 DDD₁₀₀₀). (39;49)
- Estudos multicêntricos em hospitais alemães do programa MABUSE também evidenciaram diferenças no consumo total de antibacterianos conforme o tipo de UTI e o tipo de hospital. (26;28) A média de consumo em 8 UTI de hospitais universitários foi correspondente a 1460 DDD₁₀₀₀ (UTI cirúrgica) e 1870 DDD₁₀₀₀ (UTI clínica). Médias

menores foram encontradas em UTI de 40 hospitais não-universitários: 954 DDD₁₀₀₀ (UTI clínica), 1087 DDD₁₀₀₀ (UTI cirúrgica), e 1093 DDD₁₀₀₀ (UTI interdisciplinar).

- Trabalhos sobre consumo total de antibacterianos em UTI isoladas ou em UTI de um único hospital também informaram valores gerais ou por períodos. Os resultados foram: 462 e 683 DDD₁₀₀₀ (UTI cirúrgica e clínica, respectivamente, de um hospital suíço), 1762 DDD₁₀₀₀ (hospital geral na Espanha), 1733 e 1211 DDD₁₀₀₀ (hospital universitário na Croácia, 2 semestres), 1537 DDD₁₀₀₀ (hospital universitário no Irã), e de 1593 a 1806 DDD₁₀₀₀ (hospital universitário em Israel, 3 anos). (27;50-53) A partir dos valores de consumo mensal, trabalho realizado em um hospital geral de Brasília informou a média de 1918 DDD₁₀₀₀. (46)

Em síntese, nossos resultados estão dentro da ampla faixa de valores indicados por esses estudos. Contudo, a própria variabilidade dessa informação na literatura implica no questionamento da utilidade em comparar o consumo total quando envolve conjuntos de diferentes tipos de antibacterianos. Na verdade, este é um limite do sistema ATC / DDD que não foi desenvolvido para o consumo de antibacterianos em UTI. O critério norteador da padronização da DDD é a principal indicação clínica do medicamento e, eventualmente, a DDD padronizada corresponde à dose usada em infecção comunitária. Assim, a avaliação do consumo total de antimicrobianos entre instituições é uma questão crítica e compromete a validade externa dessa informação.

5.2.4 Quantidade total de antibacterianos consumida ao longo do tempo

No nosso estudo, não houve modificações significativas no consumo médio de antibacterianos ao longo do tempo a despeito da mudança do perfil de pacientes da UTI (Figura 4) e do aumento da frequência de utilização de antibacterianos no período de 2002 a 2004. Este resultado pode ser explicado pelas questões metodológicas já mencionadas.

Outra explicação é relacionada ao trabalho com séries temporais que ficam na dependência de uma série de fatores de difícil controle e interpretação, como a questão da resistência bacteriana e da disponibilidade dos antibacterianos. Assim, a avaliação do consumo total de antimicrobianos ao longo do tempo é também uma questão crítica. Essa informação poderia ser mais valiosa em estudos de intervenção desenvolvidos em um curto prazo, como foi o caso do estudo realizado em um hospital na Croácia, que avaliou a implementação de uma nova política de uso de antimicrobianos comparando períodos consecutivos relativamente curtos. (51)

5.3 Consumo específico de antibacterianos

5.3.1 Variedade de antibacterianos

Entre 1999 e 2004, ainda que com diferenças na disponibilidade, foram utilizados 38 tipos diferentes de antibacterianos sistêmicos pelos pacientes internados na UTI-HRT (Tabela D1, Anexo). Alguns trabalhos selecionados sobre consumo de antibacterianos (Tabela 3) também chegaram a citar a quantidade de tipos diferentes de antibacterianos utilizados: 26 tipos em um hospital universitário em Israel e 24 tipos em um hospital universitário no Irã. (52;53) Embora os fatores tempo de duração e período de realização do estudo possam ter influenciado nesse número, a maior variedade de antibacterianos e a utilização de determinados tipos de antibacterianos (linezolida e polimixina) na UTI – HRT foram sugestivos de problemas de resistência bacteriana.

5.3.2 Antibacterianos mais consumidos

Nossos dados evidenciaram que os antibacterianos mais usados em ordem decrescente foram as cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, seguidas de carbapenens, glicopeptídeos, penicilinas com inibidores de beta-lactamases, clindamicina, aminoglicosídeos, metronidazol e fluorquinolonas. Trabalhos multicêntricos selecionados também informaram a seqüência de antibacterianos mais utilizados, embora com diversidade de agrupamento e de classificação dos antibacterianos:

- Em 30 UTI dinamarquesas, em 1995, foram utilizados predominantemente antimicrobianos de primeira linha: aminopenicilinas, benzilpenicilina, metronidazol, macrolídeos e cefalosporinas de 2ª geração. (47)
- No período 1999-2000, 29 UTI da Suécia utilizaram: cefalosporinas de 2ª geração, isoxazolilpenicilinas, carbapenens, fluorquinolonas e imidazóis. (17)
- Trinta e cinco UTI alemãs do projeto SARI, no período 2000-2002, utilizaram: penicilina com inibidor de beta-lactamases, quinolonas, cefalosporinas de 3ª geração, cefalosporinas de 2ª geração, carbapenens. (49)
- Entre 1992 e junho de 2004, 61 UTI médico-cirúrgicas do sistema NNIS informaram o consumo de antibacterianos com diferenças na maneira de classificá-los: grupo ampicilina (incluiu amoxicilina e as associações com inibidor de beta-lactamases), fluorquinolonas, cefalosporinas de 3ª geração (incluiu cefalosporinas de 4ª geração), cefalosporinas de 1ª

geração e vancomicina. (23)

Em termos gerais, os nossos resultados foram diferentes, sobretudo em relação aos das UTI dinamarquesas e suecas, e este fato sugere um padrão particular de consumo de antibacterianos na UTI-HRT. Contudo, além dos aspectos metodológicos já mencionados, diferenças relacionadas ao período do estudo, às características das UTI e ao padrão de resistência bacteriana, entre outras, limitam a análise comparativa.

5.3.3 Consumo por grupos específicos de antibacterianos

A seguir é analisado o consumo específico dos oito grupos de antibacterianos mais utilizados na UTI-HRT. Nossos resultados foram comparados com aqueles relatados na literatura selecionada sobre o consumo de antibacterianos (Tabela 3). Esses estudos foram realizados em épocas diferentes e dados específicos de consumo em UTI gerais (ou médico-cirúrgica ou interdisciplinar) nem sempre foram disponibilizados. Foram priorizados os estudos multicêntricos em face do maior rigor metodológico esperado e preferiu-se utilizar os valores da mediana e, eventualmente, do terceiro quartil para comparações. Dados de UTI isoladas foram usados eventualmente para identificar semelhanças com os nossos padrões.

Cefalosporinas de 3^a e 4^a geração (cefepima)

Entre as cefalosporinas, as de 3^a e 4^a geração possuem amplo espectro de ação e foram avaliadas em conjunto em alguns trabalhos. (23;49) Na UTI-HRT, essas cefalosporinas foram o principal grupo de antibacterianos utilizados, com 380 DDD₁₀₀₀, correspondendo a 25,6% do consumo total de antibacterianos (Tabela 13). No período do estudo, o consumo anual de cefalosporinas de 3^a e 4^a geração variou de 259,4 a 527,3 DDD₁₀₀₀, com tendência crescente para o uso de cefepima e decrescente para cefalosporinas de 3^a geração (Figura 6). A provável substituição das cefalosporinas de 3^a geração pela cefepima ocorreu por fatores não-avaliados. Em comparação com trabalhos multicêntricos, esses valores de consumo foram bem superiores. Em 61 UTI médico-cirúrgicas do sistema NNIS, essas cefalosporinas foram o terceiro grupo de antibacterianos mais consumido, com mediana de 116,4 DDD₁₀₀₀. (23) Em 14 UTI interdisciplinares do projeto SARI (Alemanha), a mediana foi 151,2 DDD₁₀₀₀. (49) Estudos em UTI dinamarquesas e suecas, sem distinção de especialidade, informaram valores ainda mais reduzidos de consumo de cefalosporinas de 3^a geração (as de 4^a geração não foram utilizadas), com mediana de 17 DDD₁₀₀₀ e 51 DDD₁₀₀₀, respectivamente. (17;47)

Os nossos resultados indicaram um padrão elevado desse grupo de antibacterianos, embora encontrando equivalência em relação a outros trabalhos publicados. Estudos em UTI de um

hospital geral na Espanha e em UTI de um hospital universitário no Irã informaram valores para o consumo de cefalosporinas de 3ª geração de 697,22 DDD₁₀₀₀ e 476 DDD₁₀₀₀, respectivamente. (27;52)

Carbapenens

O consumo de carbapenens na UTI-HRT foi 282,4 DDD₁₀₀₀, representando 19% do consumo total e com variações anuais entre 186 DDD₁₀₀₀ e 438 DDD₁₀₀₀ (Tabela 13).

Estudos multicêntricos indicaram valores bem inferiores. Em 61 UTI médico-cirúrgicas integrantes do sistema NNIS, foi relatada mediana de 26,8 DDD₁₀₀₀. (23) Em 14 UTI interdisciplinares do projeto SARI (Alemanha), os estudos informaram mediana de 42,2 DDD₁₀₀₀. (49)

O consumo de carbapenens no nosso estudo não encontrou precedentes na literatura selecionada, exceto o trabalho dinamarquês que relatou valor máximo correspondente a 382 DDD₁₀₀₀ entre as 30 UTI avaliadas, porém com mediana de 50 DDD₁₀₀₀ e terceiro quartil de 140 DDD₁₀₀₀. (47)

Glicopeptídeos

A avaliação conjunta dos glicopeptídeos, predominantemente representados pela vancomicina, indicou o consumo de 161,2 DDD₁₀₀₀, com taxas anuais entre 75,6 e 223,3 DDD₁₀₀₀. Esses valores foram superiores àqueles encontrados em estudos multicêntricos, sobretudo os realizados na Dinamarca, Suécia e Alemanha, que mostraram valores inferiores a 19 DDD₁₀₀₀. (17;47;49) Em 61 UTI médico-cirúrgicas do sistema NNIS, a mediana do consumo foi 66,7 DDD₁₀₀₀. (23) Valores semelhantes aos nossos foram encontrados no estudo realizado em UTI geral de um hospital privado de Brasília, com média mensal de 145,2 DDD₁₀₀₀.

Penicilinas com inibidor de beta-lactamase

Foram consumidas 148,3 DDD₁₀₀₀ de penicilinas associadas ao inibidor de beta-lactamases, representadas principalmente pela ampicilina / sulbactam (Tabela D1 do Anexo D). No geral, este foi o 4^o grupo de antibacterianos mais consumido, porém, em 2004, atingiu o primeiro lugar com 377,3 DDD₁₀₀₀. Esse elevado consumo (cerca de 10% do consumo total de antibacterianos) representou, de certa forma, um viés provocado pelo uso da DDD. O sistema ATC / DDD estabelece o padrão de dois gramas para a dose diária de ampicilina (associada ou não ao inibidor de beta-lactamases), enquanto em pacientes adultos com infecções graves a dose diária utilizada é, geralmente, três ou quatro vezes superior. (66)

A comparação com outros trabalhos foi prejudicada pela diversidade na forma de agrupar os antibacterianos. Entre os estudos multicêntricos, apenas aquele referente às 35 UTI alemãs do projeto SARI utilizou a classificação do sistema ATC / DDD, informando mediana de 248,4 DDD₁₀₀₀ e terceiro quartil de 491,4 DDD₁₀₀₀. (49)

Clindamicina e metronidazol

A clindamicina ocupou a 5^a posição, com 124,4 DDD₁₀₀₀ e o metronidazol a 7^a posição com 71,8 DDD₁₀₀₀. Ambos são utilizados em infecções por bactérias anaeróbicas e o consumo esteve próximo daqueles relatados na literatura.

Poucos trabalhos avaliaram ou relataram o consumo de clindamicina. Estudo realizado em 23 UTI da Suécia informou mediana de consumo de 34 DDD₁₀₀₀. (17) As UTI de um hospital geral da Espanha e de um hospital geral em Brasília informaram o consumo de 26 e 88,7 DDD₁₀₀₀, respectivamente. (27;46)

Em relação ao metronidazol, estudos multicêntricos relataram medianas de 126 DDD₁₀₀₀ na Dinamarca, 64 DDD₁₀₀₀ na Suécia e 55,2 DDD₁₀₀₀ na Alemanha. (17;47;49)

Aminoglicosídeos

Foram consumidas 78 DDD₁₀₀₀ de aminoglicosídeos. Ao longo do estudo, houve declínio no consumo desses antibacterianos sem razões aparentes (Tabela 13). Os valores foram correspondentes àqueles relatados na literatura. Estudos em UTI dinamarquesas, suecas e alemãs sem distinção de especialidade, informaram mediana de 95, 23 e 54 DDD₁₀₀₀, respectivamente. (17;47;49)

Fluorquinolonas

Esse grupo de antibacterianos, representado principalmente pelo ciprofloxacino e levofloxacino, ocupou o 8^o posto com 65,3 DDD₁₀₀₀ e, com o aumento do consumo, em 2004, ocupou a 5^a posição com 100,7 DDD₁₀₀₀. Os estudos multicêntricos mostraram que o

consumo de fluorquinolonas ocupou postos mais elevados em relação a outros antibacterianos e com valores semelhantes ou mais elevados em relação aos do nosso estudo.

Em 61 UTI médico-cirúrgicas do sistema NNIS, as fluorquinolonas foram o segundo grupo de antibacterianos mais consumido, com mediana de 167,4 DDD₁₀₀₀ e 3º quartil de 301,2 DDD₁₀₀₀. (23) Estudo em 23 UTI suecas, sem distinção de especialidade, informou mediana de 92 DDD₁₀₀₀. (17) Em 14 UTI interdisciplinares do projeto SARI (Alemanha), a mediana foi 91,6 DDD₁₀₀₀. (49)

5.3.4 Considerações sobre o consumo de antibacterianos específicos

O consumo por antibacterianos específicos na UTI-HRT revelou um padrão diferente daquele geralmente descrito na literatura. Esta diferença foi caracterizada pelo elevado consumo de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, de carbapenens e de vancomicina. Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e carbapenens representam praticamente o estágio final da evolução farmacológica dos beta-lactâmicos, em termos de superação dos mecanismos de defesa das bactérias e de espectro de ação.

Por sua vez, o elevado consumo de vancomicina foi sugestivo da falta de opções entre os beta-lactâmicos e outros grupos de antibacterianos anti-estafilocócicos, geralmente menos tóxicos. Não obstante o ambiente de UTI caracterizar-se pela alta pressão seletiva de resistência, o padrão de consumo de antibacterianos de amplo espectro e de última linha descrito na UTI – HRT foi particularmente favorável à emergência de isolados resistentes próximos ao limite da total falta de opção terapêutica.

5.4 Padrão microbiológico

O estudo não foi delineado para realizar uma descrição circunstanciada do padrão microbiológico. Os recursos disponíveis não permitiram uma completa caracterização dos isolados ou mesmo a confirmação da resistência detectada pelo método automatizado. Não foi possível implicar a UTI-HRT na gênese dos casos de bactéria resistente, uma vez que não foram aplicadas técnicas de genotipagem assim como não foram separados os casos de infecção adquirida dentro ou fora da UTI. Também não foram separados os casos de colonização.

Apesar destes limites, este estudo foi semelhante àqueles referentes à caracterização do padrão microbiológico de UTI a partir de dados agregados. Além disso, os dados sobre a

espécie bacteriana e a sensibilidade aos antibacterianos foram aqueles que a equipe médica utilizou para as decisões de terapêutica antibacteriana.

5.4.1 Incidência de isolados bacterianos por material

No nosso trabalho, a maioria dos isolados foi obtida de hemoculturas ou a partir de materiais como: secreção endotraqueal, ponta de cateter vascular e urina, que foram analisados segundo técnica quantitativa ou semiquantitativa. A literatura selecionada não informou a proporção de material ou a densidade de isolados por material, com exceção do estudo realizado em 29 UTI da Suécia. (17) Esse estudo mostrou proporção diferente entre os tipos de material: 12% sangue, 14% urina, 29% trato respiratório e 45% feridas e outros materiais.

Essa diferença em relação aos nossos resultados pode ser conseqüência de diferenças no quadro de infecções ou de perfil microbiológico. Contudo, esses aspectos são de difícil avaliação, uma vez que até fatores associados à disponibilidade de recursos para coleta de material e processamento microbiológico podem interferir neste tipo de dado. As modificações observadas da densidade de incidência de isolados por material, ao longo do tempo, podem ter sido acarretadas por diferenças na disponibilidade de recursos para a coleta de material ou para o processamento microbiológico.

5.4.2 Perfil de isolados bacterianos

Os isolados bacterianos mais freqüentes foram: estafilococos (ECN e *S. aureus*), bactérias Gram-negativas não-fermentadoras (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *S. maltophilia*), *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *E. coli* e *Serratia*) e enterococos. Uma vez que os ECN foram os isolados mais freqüentes, é importante considerar que o valor clínico do achado dessas bactérias em culturas de sangue e de outros materiais pode ser questionado.(67)

Não houve recursos para isolamento e identificação de bactérias estritamente anaeróbicas. O laboratório de microbiologia do HRT também não teve condições técnicas de isolamento de *H. influenzae* e *S. pneumoniae* que eventualmente constam da lista de isolados em alguns estudos. (68) Não obstante essas deficiências, alguns trabalhos publicados informaram resultados semelhantes aos nossos. (69;70)

5.5 Resistência bacteriana

Foi observada uma elevada proporção de isolados resistentes entre os 15 pares bactéria-antibacteriano avaliados. Com exceção de *A. baumannii*-carbapenens e *E. coli*-amicacina, todos os demais pares ultrapassaram a proporção de 20% de isolados resistentes. Embora a validade desses resultados possa ser questionada pelos limites já apontados e pelo número relativamente pequeno de isolados de algumas espécies, foi realizada a comparação com dados publicados sobre a resistência bacteriana em estudos multicêntricos.

Para essa comparação, alguns aspectos precisam ser considerados. Primeiro, os estudos foram originados principalmente de UTI localizadas em países europeus ou da América do Norte e os dados podem refletir características epidemiológicas e clínicas diferentes da nossa realidade. Segundo, entre esses estudos houve diversidade em relação a aspectos metodológicos (período de realização do estudo, critérios de amostragem, seleção e exclusão de isolados). Nesse aspecto, os próprios critérios de interpretação de sensibilidade, embora tenham seguido o NCCLS, foram sujeitos a modificações ao longo do tempo. (69) Terceiro, os estudos não informaram a incidência de isolados resistentes por pessoa-tempo e sim a proporção de isolados resistentes. Existem restrições sobre a utilidade de se trabalhar com a proporção em estudos epidemiológicos. Os resultados em proporções cumprem mais o objetivo de informar ao médico a probabilidade de lidar com a resistência em um dado lugar e tempo, enquanto os resultados por pessoa-tempo ou em outra unidade baseada em tempo refletem melhor a magnitude do evento para fins de comparação.(71)

5.5.1 Resistência: pares bactéria-antibacterianos

Estafilococos coagulase-negativos (ECN)

No nosso trabalho, os ECN resistentes à oxacilina foram os principais isolados resistentes em termos de magnitude, com densidade de incidência de 11 isolados / 1000 pacientes-dia (Tabela 18) e variações anuais entre 7,9 e 13,9 isolados por 1000 pacientes-dia. Em relação à proporção, nosso estudo mostrou que 88% dos isolados de ECN foram resistentes à oxacilina (Tabela 17).

Em geral, a proporção de ECN resistentes à oxacilina relatada na literatura foi tão elevada quanto àquela encontrada na UTI-HRT. Estudos multicêntricos com foco em UTI de países europeus e estadunidenses relataram proporções de isolados resistentes na faixa de 70% a

84,8%, com exceção das UTI canadenses cujo valor foi 20,6%. (17;23;68;69)

Staphylococcus aureus

A proporção de *S. aureus* resistente à oxacilina (MRSA) entre os isolados de *S. aureus* foi 78% e a densidade de incidência manteve-se em torno de 6,8 isolados MRSA / 1000 pacientes-dia (Tabelas 17 e 18 e Figura 13). Entre os estudos, observou-se a existência de uma ampla diversidade de proporções de MRSA em UTI. Em geral, esta diversidade correspondeu ao padrão geográfico dos níveis endêmicos de MRSA nosocomial. (72;73)

Na Europa, caracteristicamente, os países nórdicos apresentaram as menores proporções (0-2%), enquanto os países do sul da Europa relataram valores tão elevados quanto os nossos (80%). (48;69) Nos EUA, relatório do sistema NNIS referente a 157 UTI informou a proporção de 52,9% MRSA entre 22.899 *S. aureus* testados.

No Brasil, estudos indicam que o MRSA apresenta-se de forma hiperendêmica em alguns hospitais.(74) Estudo em UTI de um hospital brasileiro informou que 46% dos pacientes estavam colonizados no momento da admissão e entre os não-colonizados, 52% tornaram-se colonizados durante a internação na UTI.(75) Outro estudo sobre mortalidade por pneumonia e bactérias multirresistentes em quatro UTI clínico-cirúrgicas de um complexo hospitalar em Porto Alegre relatou que entre as infecções por *S. aureus*, 80% foram causados por isolados resistentes (MRSA). (76) Portanto, a elevada proporção de MRSA na UTI-HRT encontrou correspondência com a situação descrita em outros hospitais brasileiros.

P. aeruginosa

P. aeruginosa foi o principal isolado resistente entre as bactérias Gram-negativas, atingindo a densidade de incidência de 4,7 isolados resistentes aos carbapenens / 1000 pacientes-dia (Tabela 18). Nos últimos dois anos, essa incidência atingiu valores tão altos quanto aqueles dos estafilococos (Figura 14). A proporção de isolados resistentes aos antibacterianos avaliados também foi elevada (Tabela 17), com 66% de isolados resistentes aos carbapenens, 51% à ceftazidima, 49% ao ciprofloxacino, 35% à piperacilina / tazobactam e 22% à amicacina. Embora não tenha sido avaliada, a multirresistência ocorreu com frequência.

Trabalhos realizados em outros países registraram uma diversidade de valores de resistência para isolados de *P. aeruginosa* em UTI. Esses valores foram geralmente bem inferiores aos encontrados na UTI-HRT, sobretudo em relação aos beta-lactâmicos. Em relação a esses, foram relatadas proporções de isolados resistentes entre 18,2% e 27,8% para imipenem, 13,4% e 31,3% para ceftazidima e 9% e 22% para piperacilina / tazobactam.(23) Esses estudos mostraram proporção de resistência para ciprofloxacino entre 30,2% e 40,6%. Em

relação à amicacina, estudo de revisão com foco em UTI de países europeus relatou proporções de isolados resistentes a esse aminoglicosídeo entre 4% e 30%.(69)

No Brasil, estudo de sensibilidade de 166 isolados de *P. aeruginosa* responsáveis por infecção nosocomial em 7 UTI localizadas em hospitais de quatro cidades (incluindo Brasília), pertencentes ao programa de vigilância “The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection” (MYSTIC), encontrou proporção de isolados resistentes equivalentes aos nossos resultados em relação à ceftazidima e piperacilina/tazobactam.(70) Esse estudo indicou uma proporção de resistência para imipenem inferior (36,1%) à encontrada na UTI-HRT. Por outro lado, um estudo de caracterização de isolados hospitalares de *P. aeruginosa* realizado em um hospital público de Brasília, encontrou proporção elevada de resistência ao imipenem (64%) entre 29 isolados de UTI. (77) Essa proporção é similar àquela encontrada na UTI-HRT e permite supor que outras UTI da rede pública de Brasília possam apresentar situação semelhante.

A. baumannii

Entre os 51 isolados de *A. baumannii* foi registrada a ocorrência de um isolado resistente aos carbapenems (2%). Esse resultado encontra-se no limite inferior da faixa de valores descrita na literatura.(17;68) Por outro lado, nosso estudo mostrou proporção de isolados resistentes superior a 60% para ceftazidima e amicacina. Resultados semelhantes também foram descritos em algumas UTI brasileiras e européias.(68-70)

E.coli e Klebsiella spp.

À semelhança de outros estudos, a resistência às cefalosporinas de 3ª geração foi utilizada para avaliar a produção de ESBL. A densidade de incidência dos isolados resistentes de *E.coli* e *Klebsiella spp.* foi inferior a 1 isolado / 1000 pacientes-dia, com proporção de resistência de 30% e 34%, respectivamente.

Para *E. coli*, essa proporção de resistentes é bem superior àquela relatada nos estudos multicêntricos com foco em UTI. Nos países europeus e da América do Norte foram registrados valores de até 9%, com exceção de UTI na Turquia (26%). (17;23;68;69) No Brasil, estudo multicêntrico em UTI (Projeto MYSTIC), realizado no ano 2002, relatou proporção de 13,2% de *E. coli* produtoras de ESBL. (70)

Em relação a *K. pneumoniae*, as proporções de isolados resistentes relatados na literatura foram bastante variáveis e incluíram valores semelhantes aos encontrados no nosso estudo. (17;23;69) Relatório do projeto MYSTIC sobre UTI brasileiras também informou a proporção de isolados resistentes de 37,7%. (70)

Ainda para *E. coli*, a proporção de isolados resistentes ao ciprofloxacino foi 22% . Estudos diversos reportaram valores variáveis de 5% a 24,5%. (17;23;50;68;69) A proporção de isolados resistentes à amicacina foi 9%. Estudo de revisão com foco em UTI de países europeus relatou proporções de isolados resistentes à amicacina entre 0 e 2%, com exceção da Turquia que registrou diminuição de sensibilidade em 14% dos isolados.(69)

Enterobacter spp.

A densidade de incidência de isolados resistentes às cefalosporinas de 3ª geração foi também inferior a 1 isolado / 1000 paciente-dia, com 43% de resistência entre os 28 isolados de *Enterobacter spp.* Apesar de alta, essa proporção encontrou correspondência na literatura que indicou uma ampla faixa de valores, que inclusive compreendeu o da UTI-HRT. (23;69)

5.6 Correlação entre consumo de antibacterianos e resistência bacteriana

Nossos resultados mostraram correlação positiva entre as taxas de consumo de antibacterianos e de isolados resistentes apenas para ECN-oxacilina, *P. aeruginosa*-carbapenens e *P. aeruginosa*-piperacilina/tazobactam (Tabela 19).

Na Suíça, estudo semelhante sobre o consumo de antibacterianos em um hospital com duas UTI também correlacionou taxas de consumo de antibacterianos e de isolados resistentes em relação a 71 combinações bactéria-antibacteriano ou conjunto de antibacterianos e encontrou correlação positiva em 11 combinações testadas. (50) À semelhança do nosso estudo, foi encontrada correlação entre isolados de *P. aeruginosa* resistentes e o consumo de piperacilina / tazobactam ($r= 0,73$; $p < 0,005$). Ainda para *P. aeruginosa*, foi encontrada correlação positiva entre isolados resistentes e o consumo de ceftazidima. Em relação aos ECN, houve correlação entre isolados resistentes e o consumo de gentamicina ou do conjunto de aminoglicosídeos.

Na fase I do projeto ICARE (1994), estudo envolvendo UTI de oito hospitais do sistema NNIS, correlacionou a taxa de uso de antibacterianos e a proporção de isolados resistentes em relação a cinco pares bactéria-antibacteriano (*Enterobacter spp.*- cefalosporinas ou ceftazidima, *P. aeruginosa*-cefalosporinas de 3ª geração / ceftazidima, *P. aeruginosa*-imipenem, *S. aureus*-oxacilina /cefalosporinas de 1ª geração e *Enterococcus spp.*-vancomicina). (44) Foram encontradas correlações entre isolados resistentes de *P.aeruginosa* e *Enterobacter spp* e o consumo de ceftazidima.

Nos dois estudos, não foram observadas associações entre as demais combinações bactéria-

antibacteriano. À semelhança do nosso estudo, esses trabalhos envolvendo dados agregados indicaram que a associação entre o uso de antibacterianos e a resistência bacteriana nem sempre é demonstrada ou, ao contrário, pode até ser evidenciada uma correlação negativa. Esses resultados não devem ser interpretados no sentido de descartar a importância do uso do antibacteriano na causa da resistência, mas são sugestivos de que outros fatores podem interferir no desenvolvimento da resistência. Estudos com melhor controle desses fatores devem ser realizados. Esta possibilidade foi avaliada em estudo comparativo entre dois métodos de avaliação do uso de antibacterianos e resistência em bactérias Gram-negativas, que evidenciou correlação quando utilizados dados individualizados e o mesmo não aconteceu quando utilizados dados agregados.(78) Esta situação corresponde à falácia ecológica descrita entre as limitações dos estudos ecológicos.(79)

5.6.1 Considerações sobre a correlação entre o consumo de antibacterianos e a resistência

A correlação observada no nosso estudo entre o consumo de carbapenems e a resistência de *P. aeruginosa* revestiu-se de significado em face do contexto epidemiológico. O estudo mostrou que a taxa de consumo de carbapenems foi elevada desde o início em comparação com outros trabalhos e que este consumo atingiu o máximo no ano 2002 (Figura 7). Em relação à densidade de incidência de isolados resistentes de *P. aeruginosa*, foi evidenciado um aumento progressivo a partir de 2000 com uma coincidente aceleração em 2002 (Figura 15).

Além de plausível, biologicamente, existem evidências trazidas por outros tipos de trabalho da relação entre o uso de carbapenems e o desenvolvimento de resistência para *P. aeruginosa*. (80;81) Mesmo não avaliando o papel da transmissão cruzada de isolados resistentes ou da pressão seletiva de outros antibacterianos, os nossos resultados sugerem que o uso de carbapenems exerceu um papel determinante para o quadro atual de resistência entre os isolados de *P. aeruginosa*.

Em relação aos pares ECN-oxacilina e *P. aeruginosa*-piperacilina / tazobactam, os dados não foram consistentes para uma conclusão semelhante. Em relação aos ECN, nosso estudo mostrou que a densidade de incidência e a proporção de estafilococos resistentes à oxacilina estavam elevadas desde o início do estudo (Figura 13). Possivelmente, esses elevados níveis endêmicos refletiram questões associadas à disseminação de isolados resistentes e da pressão seletiva de antibacterianos em tempo anterior ao estudo. Em relação à *P. aeruginosa* e piperacilina / tazobactam, o consumo deste antibacteriano teve início em 2002 (Tabela D1,

Anexo D) e foram registrados isolados resistentes desde o ano 2000 (Tabela 18), seguindo uma tendência crescente a despeito da pequena utilização desse antibacteriano.

5.7 Considerações sobre o consumo de antibacterianos e a resistência bacteriana na UTI-HRT

5.7.1 A gravidade da situação: presente e futuro

O perfil descrito de isolados resistentes na UTI-HRT foi coincidente com o padrão de consumo elevado de antibacterianos específicos. Os dados sobre o consumo de antibacterianos e da resistência bacteriana quando analisados contra o tempo delinearam uma espiral de eventos negativos com o desenvolvimento de novas resistências e a utilização de antibacterianos de última linha. Nesta perspectiva, um olhar na situação presente da resistência de estafilococos e de *P. aeruginosa* sinaliza possíveis desdobramentos futuros.

Estafilococos

O estudo indicou uma situação de alta endemicidade de MRSA e de ECN resistentes. A disseminação de cepas resistentes à oxacilina, sobretudo em relação ao MRSA, está na origem de se ter atingido provavelmente a saturação máxima em termos de proporção de resistência. Uma vez que esses isolados são freqüentemente resistentes a várias classes de antibacterianos, (74) esta situação impulsiona o uso de vancomicina. Este elevado uso de vancomicina estabelece um ambiente propício para o surgimento de resistência aos glicopeptídeos entre os próprios estafilococos e entre os enterococos. (82) A resistência aos glicopeptídeos é ainda mais desafiadora em vista das opções pouco disponíveis e bastante onerosas e, no caso dos enterococos, da facilidade de sua disseminação. Embora não tenha sido avaliada no nosso estudo, a emergência de enterococos resistentes aos glicopeptídeos tem sido objeto de preocupação ante a rapidez de sua disseminação. (83) Um trabalho sobre a caracterização de isolados de enterococos realizado em UTI de 2 hospitais em Brasília no período de 2000-2001 não detectou resistência à vancomicina. (60) No entanto, desde 1996, isolados resistentes vêm sendo identificados em hospitais brasileiros. (84)

P. aeruginosa

O elevado consumo de carbapenens associado ao consumo de outros beta-lactâmicos possivelmente foi relacionado à emergência de isolados resistentes de *P. aeruginosa*. A elevada proporção de isolados resistentes de *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *A. baumannii*, entre outros Gram-negativos, impulsionaram e continuam impulsionando o uso desses

antibacterianos, que são opções empíricas confiáveis em face do fenômeno da multirresistência também descrito para esses isolados. (74) A falta de opções entre outros antibacterianos anti-pseudomonas obriga a utilização de polimixina. As polimixinas são bastante tóxicas e representam a última opção disponível para isolados multirresistentes de *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. (56)

O alerta lançado pela OMS de que estamos perdendo a oportunidade de conservar os benefícios do uso dos antimicrobianos, pelo menos para combater algumas bactérias, possui valor universal. (22) No espaço limitado da UTI-HRT, os dados do nosso estudo indicaram que o esgotamento das opções terapêuticas é um risco real.

5.7.2 O que fazer?

As recomendações para o controle de resistência bacteriana e a promoção de uso racional de antimicrobianos continuam válidas (Tabela 1). Existem características epidemiológicas distintas entre os germes implicados na questão da resistência. Os isolados resistentes de *S. aureus* e *P. aeruginosa* exemplificam essas possíveis diferenças.

Para *S. aureus* resistentes à oxacilina (MRSA), a transmissão cruzada é o mecanismo predominante. (85) O controle de MRSA exige medidas que diminuam a transmissão da bactéria pelas mãos da equipe de saúde e por objetos contaminados. Alguns estudos também indicaram a participação da pressão seletiva de uso de antibacterianos e apontaram para a necessidade de promover o uso racional de antibacterianos para controlar MRSA. (86;87)

Para *P. aeruginosa*, a pressão seletiva do uso de antibacteriano é fundamental para o desenvolvimento de resistência e, de certa forma, esse processo foi evidenciado no nosso estudo. No entanto, aqui também cabem considerações sobre a participação da transmissão cruzada. Este aspecto não foi avaliado no nosso trabalho, mas as taxas crescentes de resistência entre *P. aeruginosa* podem ser devidas em parte à disseminação clonal. Essa possibilidade foi confirmada em estudos de genotipagem de isolados resistentes de *P. aeruginosa* em alguns hospitais brasileiros, inclusive em Brasília. (77;88)

Em síntese, não obstante essas diferenças, as ações de prevenção da transmissão cruzada e as de diminuição da pressão seletiva de antibacterianos devem andar juntas para controlar bactéria multirresistente na UTI e no hospital. Embora parem dúvidas sobre a eficiência dessas medidas em situações de endemicidade, elas continuam sendo indicadas. (20;73;85)

5.7.3 Limites do estudo e perspectivas para novos trabalhos

A análise apresentada até aqui explorou pontos fracos e fortes dos nossos resultados e da metodologia. Complementarmente, foram feitas considerações em vista do desenvolvimento de trabalhos nesta área:

Aprimoramento dos sistemas de informações de dados agregados

Nosso estudo trabalhou com dados agregados a partir de sistemas de informação pré-existentes no hospital. O estudo também compreendeu uma parte de coleta de dados individuais ante a dúvida sobre a qualidade de parte desses dados. Esta estratégia foi importante porque possibilitou coletar dados sobre as características dos pacientes e confirmar a não-validade dos dados sobre o consumo de antibacterianos obtidos da farmácia. Por outro lado, esta estratégia comprometeu a facilidade e o baixo custo característicos dos estudos ecológicos.

A falta de qualidade dos dados dos sistemas de informações é superável. Por exemplo, pequenas correções no sistema de informações da farmácia hospitalar podem habilitá-lo ao propósito de um sistema confiável, comparável e facilmente disponível tanto para fins de pesquisa quanto administrativos. O investimento na qualidade dos atuais sistemas de informação e a implantação de sistemas informatizados de dados clínicos ou de prescrição podem facilitar o monitoramento e subsidiar estudos mais aprofundados sobre o tema.

Desenvolvimento de padronização e oportunidade de estudos multicêntricos

Os limites do estudo ocorreram em parte pela deficiência de padronização universalmente aplicada em estudos semelhantes. Existem dificuldades ao se comparar estudos relacionados ao consumo de antibacterianos e resistência bacteriana. Os diferentes autores, além de utilizarem critérios próprios, concentraram o foco em diferentes aspectos e apresentaram resultados nem sempre comparáveis. A dificuldade em uniformizar métodos e estabelecer critérios de ampla aceitação pode ser superada, em parte, com a utilização do sistema ATC / DDD. Avanços em relação a outros aspectos podem ser obtidos com a realização de estudos multicêntricos. Essas iniciativas reforçam o desenvolvimento de padronizações e de métodos e ampliam a validade externa dos resultados.

6 CONCLUSÃO

A resistência bacteriana é um problema de saúde pública de amplo significado, embora ainda pouco reconhecido na nossa sociedade e mesmo pouco aprofundado no meio médico. O trabalho explorou este tema a partir da perspectiva do consumo de antibacterianos em UTI.

A descrição em termos quantitativos do padrão de consumo de antibacterianos mostrou que a frequência de utilização e o consumo geral de antibacterianos na UTI-HRT, no período de 1999 a 2004, encontraram correspondência na literatura. Ao invés, a avaliação do consumo de cada antibacteriano individualmente apontou para um padrão diverso: cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, carbapenens e glicopeptídeos foram consumidos em quantidades bem acima daquelas geralmente descritas na literatura.

Este padrão de consumo revestiu-se de maior significado quando confrontado com os dados da microbiologia, que também foram coletados no mesmo período. Os isolados mais freqüentes foram ECN, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli* e *Klebsiella spp.* e *Enterobacter spp.* Com exceção de *A. baumannii*-carbapenens e *E. coli*-amicacina, todas os demais pares bactéria-antibacteriano (estafilococos coagulase-negativos e *S. aureus* – oxacilina; *P. aeruginosa*-carbapenens, ceftazidima, ciprofloxacino, piperacilina / tazobactam, amicacina; *A. baumannii*-ceftazidima e amicacina; *Klebsiella spp.* *Enterobacter spp.* e *E. coli*-cefalosporinas de 3ª geração; *E. coli*-ciprofloxacino) mostraram elevada proporção de isolados resistentes (acima de 20%). Os valores publicados sobre a resistência bacteriana variaram, geralmente, em uma ampla faixa e as proporções de isolados resistentes na UTI-HRT situaram-se próximo aos valores mais elevados.

A correlação entre o consumo de antibacterianos e a resistência bacteriana avaliada para cada uma das combinações, à semelhança de outros trabalhos, não foi conclusiva sobre o impacto do uso específico de antibacteriano na resistência, com exceção do uso de carbapenens e *P. aeruginosa* resistente aos mesmos. A correlação positiva entre essas duas variáveis foi reforçada pela avaliação da densidade de incidência do uso de carbapenens e de isolados resistentes, cuja magnitude e mudanças ao longo do tempo foram sugestivas de uma possível relação causal. Este achado encontrou forte respaldo na literatura.

Em síntese, a monitorização do consumo de antibacterianos e da resistência bacteriana revelou-se de utilidade para a descrição e análise da situação. A utilização do estudo de dados agregados e do sistema ATC / DDD, proposto pela OMS, revelou-se útil para esse objetivo. O

conjunto de informações apontou para uma situação epidemiológica alarmante. Esta conclusão implica na necessidade de ações específicas e abrangentes, que incluem a melhor utilização dos antibacterianos e a aplicação das medidas que controlam a disseminação de isolados resistentes.

Anexo A Cálculo do tamanho da amostra

1) Um estudo preliminar sobre o consumo de antibacterianos na UTI-HRT, no período de 1999-2002, permitiu calcular a média da densidade de incidência de consumo anual de cada antibacteriano ou grupo de antibacteriano e o correspondente desvio-padrão. A densidade de consumo de cefalosporinas de 3^a geração apresentou o maior desvio padrão (S): 420 DDD / 1000 pacientes-dia e foi utilizada para estimar a variabilidade dos dados.

2) Definiu-se uma amplitude do intervalo de confiança desejada para a cefalosporinas de 3^a geração, com nível de confiança de 95%. Amplitude desejada (W) = 250 DDD / 1000 pacientes-dia.

3) Por meio de uma fórmula apropriada: (89)

$$n = 4 \cdot z^2 \cdot S / W^2$$

onde $z = 1,96$, para o nível de significância de 5%; S= desvio padrão e W= amplitude desejada;

chegou-se ao número de 44 unidades amostrais:

$$n = 4 \times 3,92 \times 176.400 / 62.500 = 44$$

4) Foi aplicada a correção para 20% de possíveis perdas: (89)

$$1 / (1 - 0,20) = 1,25$$

$$n = 44 \times 1,25 = 55$$

5) No início do estudo, os resultados de 1999 e 2000 foram avaliados e observou-se um desvio-padrão maior (618 DDD/1000 pacientes-dia) na densidade de consumo de cefalosporinas de 3^a geração. Optou-se por recalcular o tamanho da amostra, utilizando esse desvio-padrão maior e a amplitude de 300 DDD/1000 pacientes-dia.

$$n = 15,68 \times 381.924 / 90.000 = 67$$

6) Corrigindo para a estimativa de perdas de 20%:

$$n = 67 \times 1,25 = 83$$

7) Manteve-se este n para cada ano-calendário. Total de indivíduos nos 6 anos: 498 unidades amostrais.

Anexo B Formulário coleta de dados dos registros clínicos

Reg.: _____ - _ Número identificador: ___ / ___

Idade (anos ou NI): ___ Gênero (F, M): _ Data adm HRT: ___ / ___ / _____

Cirúrgico-CR / Clínico-CL: __ Proc. (PS, IN, BC, OH): __ Diagnóstico admissão: _____

Uso antibacteriano sistêmico (S,N): _ Topografia da infecção: _____

Data adm. UTI: ___ / ___ / _____ Data saída UTI: ___ / ___ / _____ Óbito (S,N): _

| Antibacteriano | Quantidade (em grama) | (Espaço reservado para o cálculo) |
|----------------|--------------------------|-----------------------------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Falta de informação sobre uso de antibacterianos: (S,N): _ Número de dias: _ _

Anexo C Roteiro para o preenchimento do “Formulário coleta de dados de registros clínicos”

Tabela C1 Instruções para o preenchimento do formulário coleta de dados dos registros clínicos

| Item | Critérios / Procedimentos |
|--|--|
| Idade | Observar a data de nascimento no Formulário de identificação social, na GAE ou no Relatório de admissão na UTI-HRT |
| Gênero | Observar o registro de gênero no Formulário de identificação social, na GAE ou no Relatório de admissão na UTI-HRT |
| Data Admissão HRT | Observar a data de admissão na GAE ou no Relatório de admissão na UTI-HRT |
| Motivo da admissão | Clinica (CL) sem relato de operação ou, no caso, de intercorrência sem associação com a operação Cirúrgica (CR) no pós-operatório, por intercorrência associada à operação |
| Procedência | PS = Emergência HRT; INT= unidade de internação, BC= bloco cirúrgico; OH= outro hospital. Observar o Relatório de admissão na UTI-HRT ou o Relatório de transferência |
| Diagnóstico admissão | Classificar o motivo de admissão ou doença de base conforme categorias de diagnósticos adaptadas do Apache II. Observar Relatório de admissão na UTI-HRT ou Relatório de evolução médica |
| Uso de antibacteriano | Observar fichas de prescrição da UTI-HRT e Relatório de evolução médica |
| Topografia Infecção | Sítio principal da infecção suspeita ou confirmada, no momento do início do antibacteriano. Utilizada classificação topográfica adaptada do sistema NNIS. Observar Relatório de admissão ou de alta da UTI-HRT ou Relatório de evolução médica |
| Data Admissão UTI-HRT | Observar a data de admissão no Relatório de admissão na UTI-HRT ou no Relatório de evolução médica ou de enfermagem |
| Data saída UTI-HRT | Observar a data da saída no Relatório de alta da UTI-HRT ou Relatório de evolução médica |
| Óbito | Observar o Relatório de alta da UTI-HRT ou Relatório de evolução médica |
| Antibacteriano | Nome do antibacteriano (específico) e apresentação farmacêutica. Observar fichas de prescrição da UTI-HRT |
| Quantidade | Número total de gramas de uso do antibacteriano. Observar fichas de prescrição da UTI-HRT |
| Falta de informação sobre uso de antibacterianos | Sim (S) quando houver perda do formulário de “Prescrição Médica” e ausência de qualquer informação na evolução, de forma a impedir a conclusão sobre o uso de antibacteriano e a quantidade naquele dia. |
| Número de dias | Quantidade de perdas diárias |

Anexo D Tabelas complementares de resultados

Tabela D1 Freqüência de uso e densidade de consumo de antimicrobianos - Dados obtidos da amostra

| Antibacteriana | Freqüência de uso | | DDD / 1000 pacientes-dia | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------|------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | n | % | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 1999-2004 |
| Beta-lactâmicos | | | | | | | | | |
| Benzilpenicilina | 5 | 0,6 | 34,5 | 52,7 | 27,8 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 13,7 |
| Ampicilina | 1 | 0,1 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 1,9 | 0 | 0,4 |
| Ampicilina / sulbactam | 32 | 4,0 | 0,0 | 33,4 | 47,6 | 16,8 | 135,1 | 351,4 | 124,6 |
| Amoxicilina / clavulanato oral | 1 | 0,1 | 0,0 | 24,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 3,0 |
| Piperacilina / tazobactam | 8 | 1,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 15,1 | 57,5 | 25,9 | 20,6 |
| Oxacilina | 10 | 1,2 | 74,5 | 128,5 | 87,1 | 31,1 | 0,0 | 76,4 | 59,5 |
| Aztreonam | 12 | 1,5 | 26,9 | 36,7 | 3,5 | 5,4 | 5,8 | 4,6 | 11,6 |
| Cefalotina | 15 | 1,9 | 69,4 | 19,2 | 0,0 | 0,0 | 0,6 | 0,0 | 10,9 |
| Cefazolina | 19 | 2,4 | 0,0 | 18,2 | 40,0 | 4,8 | 4,8 | 3,4 | 9,3 |
| Cefalexina | 1 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,8 | 0,0 | 0,0 | 0,4 |
| Cefuroxima | 1 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 12,9 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,4 |
| Cefoxitina | 3 | 0,4 | 10,0 | 0,0 | 1,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,3 |
| Ceftazidima | 36 | 4,5 | 239,0 | 72,9 | 7,1 | 47,6 | 17,9 | 12,1 | 55,2 |
| Ceftriaxona | 104 | 12,9 | 197,7 | 193,3 | 169,4 | 119,8 | 77,9 | 57,0 | 120,3 |
| Cefotaxima | 1 | 0,1 | 0,0 | 9,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,1 |
| Cefepima | 77 | 9,5 | 8,3 | 261,1 | 260,0 | 222,2 | 163,6 | 266,3 | 204,5 |
| Imipenem / cilastatina | 59 | 7,3 | 7,8 | 166,8 | 159,1 | 131,0 | 106,8 | 114,7 | 114,8 |
| Meropenem | 55 | 6,8 | 179,1 | 54,7 | 67,6 | 307,5 | 200,0 | 116,9 | 167,6 |
| Ertapenem | 8 | 1,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 13,2 | 48,1 | 0,0 | 12,1 |

^a Apresentação parenteral ou oral (neste caso, especificada)

Tabela D1 (continuação) Freqüência de uso e densidade de consumo de antimicrobianos - Dados obtidos da amostra

| Antibacterianos | Freqüência de uso | | DDD / 1000 pacientes-dia | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------|------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | n | % | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 1999-2004 |
| Fluorquinolonas | | | | | | | | | |
| Levofloxacino | 22 | 2,7 | 0,0 | 12,1 | 9,4 | 34,7 | 36,4 | 60,9 | 31,7 |
| Levofloxacino oral | 1 | 0,1 | 8,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 |
| Ciprofloxacino | 19 | 2,4 | 2,5 | 8,1 | 52,7 | 46,5 | 13,0 | 20,2 | 24,1 |
| Ciprofloxacino oral | 2 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 3,0 | 1,3 | 0,0 | 0,9 |
| Gatifloxacino | 4 | 0,5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 14,3 | 19,6 | 7,5 |
| Aminoglicosídeos | | | | | | | | | |
| Amicacina | 45 | 5,6 | 108,4 | 182,2 | 120,6 | 64,7 | 16,9 | 23,4 | 71,3 |
| Gentamicina | 13 | 1,6 | 34,5 | 8,8 | 7,1 | 2,1 | 1,5 | 0,0 | 6,8 |
| Macrolídeos | | | | | | | | | |
| Eritromicina oral | 1 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 14,3 | 0,0 | 2,8 |
| Azitromicina | 6 | 0,7 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 22,1 | 18,6 | 8,8 |
| Claritromicina | 1 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,2 | 0,0 | 0,0 | 0,3 |
| Claritromicina oral | 1 | 0,1 | 20,7 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 2,5 |
| Diversos grupos | | | | | | | | | |
| Clindamicina | 84 | 10,4 | 98,0 | 240,9 | 161,2 | 133,1 | 119,5 | 58,5 | 124,4 |
| Metronidazol | 58 | 7,2 | 98,0 | 118,1 | 78,4 | 119,4 | 48,9 | 9,3 | 71,8 |
| Trimetoprima / Sulfametoxazol | 14 | 1,7 | 6,3 | 30,7 | 49,9 | 49,6 | 5,7 | 8,3 | 23,5 |
| Trimetoprima / Sulfametoxazol oral | 2 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 37,4 | 3,1 | 0,0 | 8,5 |
| Polimixina B | 1 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 13,0 | 0,0 | 2,5 |
| Linezolida | 4 | 0,5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 15,6 | 9,8 | 5,4 |
| Vancomicina | 78 | 9,7 | 114,5 | 76,9 | 74,4 | 222,1 | 207,1 | 168,5 | 159,2 |
| Teicoplanina | 4 | 0,5 | 0,0 | 12,7 | 1,2 | 1,2 | 0,0 | 0,0 | 1,9 |

Tabela D2 Frequência de uso e densidade de consumo de antimicrobianos - Dados obtidos da Farmácia

| Antibacterianos ^{a,b} | DDD / 1000 pacientes-dia | | | | | | 1999-2004 |
|--------------------------------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | |
| Beta-lactâmicos | | | | | | | |
| Benzilpenicilina | 53,8 | 49,5 | 35,7 | 0,0 | 22,6 | 20,0 | 32,0 |
| Ampicilina | 87,7 | 175,2 | 36,0 | 62,6 | 59,9 | 53,0 | 81,2 |
| Ampicilina / sulbactam | 0,0 | 4,1 | 34,2 | 57,5 | 151,0 | 329,5 | 90,9 |
| Piperacilina / tazobactam | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 52,7 | 36,1 | 13,5 |
| Oxacilina | 135,7 | 146,7 | 82,3 | 63,3 | 36,4 | 163,6 | 107,9 |
| Aztreonam | 9,5 | 24,9 | 38,1 | 65,9 | 11,6 | 14,5 | 26,7 |
| Cefalotina | 81,5 | 5,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 15,8 |
| Cefazolina | 6,9 | 21,7 | 44,5 | 26,6 | 19,4 | 137,0 | 42,4 |
| Cefuroxima | 0,0 | 2,6 | 4,1 | 13,3 | 5,2 | 8,3 | 5,2 |
| Cefoxitina | 21,3 | 37,1 | 4,8 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 11,6 |
| Ceftazidima | 168,0 | 244,2 | 14,4 | 27,3 | 37,7 | 4,6 | 88,5 |
| Ceftriaxona | 227,1 | 491,6 | 318,6 | 93,2 | 208,2 | 126,5 | 254,7 |
| Cefepima | 0,0 | 201,3 | 246,6 | 370,3 | 227,2 | 262,7 | 210,5 |
| Imipenem/ cilastatina | 2,1 | 197,7 | 230,1 | 175,0 | 180,4 | 159,2 | 155,9 |
| Meropenem | 146,8 | 227,2 | 195,9 | 264,9 | 318,2 | 230,4 | 225,8 |
| Ertapenem | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 20,8 | 0,0 | 3,0 |

^a Apresentação parenteral. ^b Amoxicilina / clavulanato oral, levofloxacino oral, ciprofloxacino oral, eritromicina oral, claritromicina oral, Trimetoprima + sulfametoxazol, cefalexina, e cefotaxima foram excluídos por apresentar valores elevados não compatíveis com a utilização na UTI-HRT.

Tabela D2 (continuação) Freqüência de uso e densidade de consumo de antimicrobianos - Dados obtidos da Farmácia

| Antibacterianos | DDD / 1000 pacientes-dia | | | | | | 1999-2004 |
|-------------------------------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | |
| Fluorquinolonas | | | | | | | |
| Levofloxacino | 0,0 | 20,4 | 26,3 | 40,0 | 35,4 | 17,1 | 22,2 |
| Ciprofloxacino | 0,0 | 16,8 | 22,1 | 60,7 | 39,1 | 23,0 | 25,2 |
| Gatifloxacino | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 5,2 | 0,0 | 0,8 |
| Aminoglicosídeos | | | | | | | |
| Amicacina | 75,4 | 120,8 | 25,7 | 30,6 | 19,5 | 36,8 | 54,0 |
| Gentamicina | 50,9 | 2,7 | 21,0 | 0,0 | 8,7 | 7,7 | 16,1 |
| Macrolídeos | | | | | | | |
| Claritromicina | 0,0 | 0,0 | 9,7 | 2,7 | 0,0 | 4,6 | 2,9 |
| Diversos grupos | | | | | | | |
| Clindamicina | 105,3 | 321,0 | 194,7 | 134,1 | 107,2 | 53,8 | 157,5 |
| Metronidazol | 112,4 | 234,0 | 104,0 | 72,6 | 54,1 | 0,0 | 100,9 |
| Trimetoprima / Sulfametoxazol | 28,9 | 78,2 | 53,4 | 42,6 | 40,0 | 60,6 | 51,2 |
| Linezolida | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 33,8 | 0,0 | 4,9 |
| Vancomicina | 0,0 | 119,8 | 158,3 | 160,1 | 195,5 | 197,5 | 134,3 |
| Teicoplanina | 0,0 | 7,5 | 4,1 | 2,9 | 5,2 | 8,1 | 4,6 |
| Cloranfenicol | 35,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 3,1 | 6,9 |

Tabela D3 Frequência de isolados bacterianos por material clínico.UTI-HRT

| Material | 1999 | | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | | 2004 | | 1999-2004 | |
|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Sangue | 24 | 12,5 | 32 | 16,7 | 44 | 22,9 | 25 | 13,0 | 30 | 15,6 | 37 | 19,3 | 192 | 31,5 |
| Urina | 5 | 11,1 | 4 | 8,9 | 8 | 17,8 | 5 | 11,1 | 14 | 31,1 | 9 | 20,0 | 45 | 7,4 |
| Ponta de CVC ^a | 7 | 11,7 | 10 | 16,7 | 5 | 8,3 | 9 | 15,0 | 11 | 18,3 | 18 | 30,0 | 60 | 9,9 |
| Aspirado endotraqueal | 8 | 6,3 | 6 | 4,8 | 30 | 23,8 | 26 | 20,6 | 26 | 20,6 | 30 | 23,8 | 126 | 20,1 |
| Secreção ^b | 14 | 8,6 | 37 | 22,7 | 40 | 24,5 | 30 | 18,4 | 30 | 18,4 | 12 | 7,4 | 163 | 26,8 |
| Outros materiais ^c | 4 | 17,4 | 10 | 43,5 | 3 | 13,0 | 3 | 13,0 | 3 | 13,0 | 0 | 0,0 | 23 | 3,8 |
| Total | 62 | 10,2 | 99 | 16,3 | 130 | 21,3 | 98 | 16,1 | 114 | 18,7 | 106 | 17,4 | 609 | 100,0 |

Fonte: Laboratório de Microbiologia. UPC/ HRT

^aCVC = cateter vascular central

^b secreção de material de lesão cutânea ou de drenagem de abscesso ou outra coleção

^c líquido de cavidade estéril e fragmento de tecido

Tabela D4 Resistência bacteriana em relação aos pares bactéria-antibacteriano. UTI-HRT

| Pares bactéria-antibacteriano | 1999 | | | 2000 | | | 2001 | | | 2002 | | | 2003 | | | 2004 | | | 1999-2004 | | |
|--|----------------|----|-----|------|----|----|------|----|----|------|----|----|------|----|-----|------|----|----|-----------|-----|----|
| | n ^a | R | %R | n | R | %R | n | R | %R | n | R | %R | n | R | %R | n | R | %R | n | R | %R |
| ECN ^b -oxacilina | 20 | 16 | 80 | 36 | 34 | 94 | 35 | 29 | 83 | 21 | 19 | 90 | 22 | 19 | 86 | 28 | 25 | 89 | 162 | 142 | 88 |
| Staphylococcus aureus-oxacilina | 13 | 12 | 92 | 21 | 16 | 76 | 25 | 18 | 72 | 18 | 16 | 89 | 15 | 12 | 80 | 19 | 13 | 68 | 111 | 87 | 78 |
| P. aeruginosa-ceftazidima | 2 | 0 | 0 | 9 | 6 | 67 | 13 | 4 | 31 | 20 | 9 | 45 | 25 | 16 | 64 | 25 | 13 | 52 | 94 | 48 | 51 |
| P. aeruginosa-carbapenens ^c | 2 | 0 | 0 | 9 | 3 | 33 | 13 | 6 | 46 | 20 | 13 | 65 | 23 | 20 | 87 | 25 | 19 | 76 | 92 | 61 | 66 |
| P. aeruginosa-ciprofloxacino | 2 | 0 | 0 | 9 | 2 | 22 | 13 | 3 | 23 | 20 | 7 | 35 | 25 | 19 | 76 | 25 | 15 | 60 | 94 | 46 | 49 |
| P. aeruginosa-piperacilina/tazobactam | 2 | 0 | 0 | 9 | 5 | 56 | 13 | 3 | 23 | 20 | 5 | 25 | 25 | 8 | 32 | 25 | 12 | 48 | 94 | 33 | 35 |
| P.aeruginosa-amicacina | 2 | 0 | 0 | 9 | 1 | 11 | 13 | 2 | 15 | 20 | 2 | 10 | 25 | 13 | 52 | 25 | 3 | 12 | 94 | 21 | 22 |
| A. baumannii-ceftazidima | 4 | 4 | 100 | 9 | 8 | 89 | 15 | 13 | 87 | 8 | 2 | 25 | 8 | 7 | 88 | 7 | 0 | 0 | 51 | 34 | 67 |
| A. baumannii-carbapenens | 4 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 15 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 | 8 | 1 | 13 | 7 | 0 | 0 | 51 | 1 | 2 |
| A. baumannii- amicacina | 4 | 4 | 100 | 9 | 5 | 56 | 15 | 10 | 67 | 8 | 3 | 38 | 8 | 7 | 88 | 7 | 2 | 29 | 51 | 31 | 61 |
| Klebsiella spp. ^d -Cef 3 G ^e | 3 | 2 | 67 | 6 | 2 | 33 | 7 | 4 | 57 | 4 | 2 | 50 | 12 | 2 | 17 | 3 | 0 | 0 | 35 | 12 | 34 |
| Enterobacter spp. ^f -Cef 3 G | 3 | 1 | 33 | 4 | 1 | 25 | 4 | 1 | 25 | 8 | 3 | 38 | 1 | 1 | 100 | 8 | 5 | 63 | 28 | 12 | 43 |
| E. coli-Cef 3 G | 2 | 0 | 0 | 4 | 2 | 50 | 7 | 3 | 43 | 3 | 0 | 0 | 6 | 2 | 33 | 1 | 0 | 0 | 23 | 7 | 30 |
| E. coli-ciprofloxacino | 2 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 7 | 3 | 43 | 3 | 0 | 0 | 6 | 2 | 33 | 1 | 0 | 0 | 23 | 5 | 22 |
| E. coli-amicacina | 2 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 7 | 1 | 14 | 3 | 0 | 0 | 6 | 1 | 17 | 1 | 0 | 0 | 23 | 2 | 9 |

^an= total de isolados testados, R = isolados resistentes, %R = isolados resistentes / total de isolados testados x 100

^bECN= estafilococcus coagulase-negativos ^c Carbapenens = imipenem e meropenem. ^d *K. pneumoniae* e *K. oxytoca*

^eCef 3 G = cefalosporinas de 3^a geração(ceftazidima, cefotaxima e ceftriaxona) ^fE. cloaceae e E. aerogenes

Referências bibliográficas

- (1) Tavares W. Introdução ao estudo dos antimicrobianos. In: Editora Atheneu, editor. Manual de antibióticos e Quimioterápicos anti-infecciosos. 3 ed. São Paulo: 2001.
- (2) Livermore DM. Antibiotic resistance in staphylococci. *Int J Antimicrob Agents* 2000 Nov;16 Suppl 1:S3-10.
- (3) Wenzel RP. The antibiotic pipeline--challenges, costs, and values. *N Engl J Med* 2004 Aug 5;351(6):523-6.
- (4) SMAC Sub-Group on Antimicrobial Resistance. The path of least resistance. Londres, Inglaterra: Department of Health, UK; 1998.
- (5) Tavares W. Resistência bacteriana. In: Editora Atheneu, editor. Manual de antibióticos e Quimioterápicos anti-infecciosos. 3 ed. São Paulo: 2001.
- (6) Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr., Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997 Apr;18(4):275-91.
- (7) Tenover FC. Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview. *Clin Infect Dis* 2001 Sep 15;33 Suppl 3:S108-S115.
- (8) Livermore DM. Epidemiology of antibiotic resistance. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 1:S14-S21.
- (9) Livermore DM. Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001 Mar;47(3):247-50.
- (10) Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Feb 2;96(3):1152-6.
- (11) Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals. *Infectious Disease Clinics of North America* 1997;11(4):758-65.
- (12) McGowan JE, Jr. Strategies for study of the role of cycling on antimicrobial use and resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000 Jan;21(1 Suppl):S36-S43.
- (13) Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2001 Apr 1;32(7):1055-61.
- (14) Monnet DL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its relationship to antimicrobial use: possible implications for control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998 Aug;19(8):552-9.

- (15) McGowan JE, Jr. Do intensive hospital antibiotic control programs prevent the spread of antibiotic resistance? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994 Jul;15(7):478-83.
- (16) Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005 Feb 12;365(9459):579-87.
- (17) Hanberger H, Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Lindgren S, et al. High antibiotic susceptibility among bacterial pathogens in Swedish ICUs. Report from a nation-wide surveillance program using TA90 as a novel index of susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2004;36(1):24-30.
- (18) Walia K. Emerging problem of antimicrobial resistance in developing countries: Interwining socioeconomic issues. *Regional Health Forum WHO* 7[1], 1-10. 2005. India, World Health Organization, WHO.
Ref Type: Magazine Article
- (19) Radyowijati A, Haak H. Improving antibiotic use in low-income countries: an overview of evidence on determinants. *Soc Sci Med* 2003 Aug;57(4):733-44.
- (20) WHO DoCDSaR. WHO Global strategy for containment of antimicrobial resistance. Switzerland; 2001. Report No.: WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2.
- (21) The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. Executive summary: global antimicrobial resistance alerts and implications. *Clin Infect Dis* 2005 Aug 15;41(Suppl 4):S221-S223.
- (22) World Health Organization W. Overcoming antimicrobial resistance. World Health Organization, WHO; 2000 Jan 1.
- (23) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004 Dec;32(8):470-85.
- (24) Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001 Feb 20;134(4):298-314.
- (25) Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2001 Apr;29(4 Suppl):N64-N68.
- (26) de WK, Bergner J, Buhner R, Dorje F, Gonnermann C, Haber M, et al. Antibiotic use in German university hospitals 1998-2000 (Project INTERUNI-II). *Int J Antimicrob Agents* 2004 Sep;24(3):213-8.
- (27) Hermosilla NL, Canut BA, Ulibarrena SM, Abasolo OE, Abecia Inc. Trends in antimicrobial utilization at a Spanish general hospital during a 5-year period. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003 Apr;12(3):243-7.
- (28) Kern WV, de WK, Steib-Bauert M, Fellhauer M, Plangger A, Probst W. Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in southwestern Germany, 2001-2002. *Infection* 2005 Oct;33(5-6):333-9.

- (29) Witte W. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* 1998 Feb 13;279(5353):996-7.
- (30) Prade S.S., Oliveira S.T., Rodriguez R., Nunes F.A., e col. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. *Revista do Controle de Infecção Hospitalar* ano 2[2], 11-25. 1995. Brasília-DF, Ministério da Saúde.
Ref Type: Magazine Article
- (31) World Health Organization W. Promoting rational use of medicines: core components. World Health Organization,WHO; 2002.
- (32) Duncan RA. Controlling use of antimicrobial agents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997 Apr;18(4):260-6.
- (33) Nicolle LE. Infectio control programmes to contain antimicrobial resistance. Switzerland; 2001. Report No.: WHO/CDS/CSR/DRS/2001.7.
- (34) Department of Health and Human Services C. CDC Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings. 2003. 9-11-2005.
Ref Type: Internet Communication
- (35) Bhavnani S.M. Benchmarking in health-system pharmacy: current research and practical applications. *American Journal Health-System Pharmacy* 2000;57(20S):13-20.
- (36) Rollins School of Public Health of Emory University. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology - ICARE. www.sph.emory.edu/ICARE 2006 [cited 2005 Mar 3];
- (37) Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC / EUA). National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS). Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC / EUA), editor. 1-200. 1994. Atlanta (EUA).
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- (38) Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): data collection performance and methodological approach. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Oct;58(4):419-28.
- (39) Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units (SARI). *Infection* 2003 Aug;31(4):208-15.
- (40) Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance. 2000. 9-11-2005.
Ref Type: Internet Communication
- (41) Ronning M. Coding and classification in drug statistics - From national to global application. *Norwegian Journal of Epidemiology* 2001;11(1):37-40.
- (42) Natsch S, Hekster YA, de JR, Heerdink ER, Herings RM, van der Meer JW. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998 Jan;17(1):20-4.

- (43) Fridkin SK, Hill HA, Volkova NV, Edwards JR, Lawton RM, Gaynes RP, et al. Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 US hospitals. *Emerg Infect Dis* 2002 Jul;8(7):697-701.
- (44) Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE, Jr., Gaynes RP. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998 Jun;19(6):388-94.
- (45) Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC / EUA). NNISS Manual. web mhanet.com/asp/Health_Improvement_Quality/infection_control/NHSN_manual.asp 2002 Available from: URL: web.mhanet.com/asp/Health_Improvement_Quality/infection_control/NHSN_manual.asp
- (46) Santos EF. Padrão de Utilização de Antibacterianos em Unidade de Terapia Intensiva Geral do Distrito Federal. 2005.
Ref Type: Unpublished Work
- (47) Petersen IS, Hesselbjerg L, Jorgensen L, Renstrup J, Barnung S, Schierbeck J, et al. High antibiotic consumption in Danish intensive care units? *APMIS* 1999 Nov;107(11):989-96.
- (48) Walther SM, Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Hoffman M, et al. Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002 Oct;46(9):1075-81.
- (49) Meyer E, Schwab F, Jonas D, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in intensive care units (SARI): 1. Antimicrobial use in German intensive care units. *Intensive Care Med* 2004 Jun;30(6):1089-96.
- (50) Loeffler JM, Garbino J, Lew D, Harbarth S, Rohner P. Antibiotic consumption, bacterial resistance and their correlation in a Swiss university hospital and its adult intensive care units. *Scand J Infect Dis* 2003;35(11-12):843-50.
- (51) Vlahovic-Palcevski V, Francetic I, Palcevski G, Rosovic-Bazijanac V. Utilization of antimicrobials in Rijeka (Croatia). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004 Feb;13(2):105-10.
- (52) Ansari F. Utilization review of systemic antiinfective agents in a teaching hospital in Tehran, Iran. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 Sep;57(6-7):541-6.
- (53) Kitzes-Cohen R, Koos D, Levy M. Patterns of systemic antibiotic use in a tertiary hospital in Israel in the years 1998-2000. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004 Apr;42(4):246-52.

- (54) Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement, M100-S-15. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS, editor. 15a.[25, n. 1], 1-177. 2005. USA. CLSI/NCCLS documents.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- (55) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 Oct;13(10):818-29.
- (56) Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R. Nosocomial infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology and treatment options. *Pharmacotherapy* 2005 Oct;25(10):1353-64.
- (57) Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. *Ann Pharmacother* 2004 Sep;38(9):1449-59.
- (58) Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005 Oct;18(4):657-86.
- (59) Hanson ND. AmpC beta-lactamases: what do we need to know for the future? *J Antimicrob Chemother* 2003 Jul;52(1):2-4.
- (60) Titze-de-Almeida R, Rollo FM, Nogueira CA, Rodrigues IP, Eudes FJ, Nascimento RS, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Enterococci* recovered from Brazilian intensive care units. *Braz J Infect Dis* 2004 Jun;8(3):197-205.
- (61) Pereira MG. Variáveis relativas ao tempo. In: Guanabara Koogan, editor. *Epidemiologia Teoria e Prática*. 1 ed. Brasília: 1997. p. 245-67.
- (62) George DL. Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. *Clin Chest Med* 1995 Mar;16(1):29-44.
- (63) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999 May;27(5):887-92.
- (64) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995 Aug 23;274(8):639-44.
- (65) Toufen Jr. C, Hovnanian ALD, Franca SA, Carvalho CRR. Prevalence rates of infection in intensive care units of a tertiary teaching hospital. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo* 2003;58(5):254-9.
- (66) Tavares W. Penicilinas e análogos. In: Editora Atheneu, editor. *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos*. 3 ed. São Paulo: 2001.
- (67) Thylefors JD, Harbarth S, Pittet D. Increasing bacteremia due to coagulase-negative staphylococci: fiction or reality? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998 Aug;19(8):581-9.

- (68) Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahm DF, Wenzel RP. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit--a European and North American Surveillance study (2000-2002). *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004 Jul 29;3:14.
- (69) Hanberger H, Diekema D, Fluit A, Jones R, Struelens M, Spencer R, et al. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect* 2001 Jul;48(3):161-76.
- (70) Mendes C, Oplustil C, Sakagami E, Turner P, Kiffer C. Antimicrobial susceptibility in intensive care units: MYSTIC Program Brazil 2002. *Braz J Infect Dis* 2005 Feb;9(1):44-51.
- (71) Schwaber MJ, De-Medina T, Carmeli Y. Epidemiological interpretation of antibiotic resistance studies - what are we missing? *Nat Rev Microbiol* 2004 Dec;2(12):979-83.
- (72) Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003 Dec;9(12):1179-86.
- (73) Boyce JM, Cookson B, Christiansen K, Hori S, Vuopio-Varkila J, Kocagoz S, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2005 Oct;5(10):653-63.
- (74) Sader HS, Gales AC, Pfaller MA, Mendes RE, Zoccoli C, Barth A, et al. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Braz J Infect Dis* 2001 Aug;5(4):200-14.
- (75) Korn GP, Martino MD, Mimica IM, Mimica LJ, Chiavone PA, Musolino LR. High frequency of colonization and absence of identifiable risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in intensive care units in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2001 Feb;5(1):1-7.
- (76) Teixeira PJZ, Hertz FT, Cruz DB, Caraver F, Hallal RC, Moreira JS. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2004;30(6):540-8.
- (77) Ribeiro J. Caracterização microbiológica e epidemiológica de amostras clínicas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenems isoladas no Hospital de Base do Distrito Federal, em 2001-2002 Universidade de Brasília; 2004.
- (78) Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2001 Nov 1;33(9):1462-8.
- (79) Pereira MG. Estrutura, vantagens e limitações dos principais métodos. In: *Epidemiologia Teoria e Prática*. 1 ed. Brasília: Guanabara Koogan 1997. p. 289-306.
- (80) El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Van DC. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001 Dec 1;33(11):1859-64.

- (81) Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Hogel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Sep;46(9):2920-5.
- (82) Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000 Mar 9;342(10):710-21.
- (83) Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000 Oct;13(4):686-707.
- (84) Furtado GH, Martins ST, Coutinho AP, Wey SB, Medeiros EA. Prevalence and factors associated with rectal vancomycin-resistant enterococci colonization in two intensive care units in Sao Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2005 Feb;9(1):64-9.
- (85) Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003 May;24(5):362-86.
- (86) Hill DA, Herford T, Parratt D. Antibiotic usage and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an analysis of causality. *J Antimicrob Chemother* 1998 Nov;42(5):676-7.
- (87) Muller AA, Mauny F, Bertin M, Cornette C, Lopez-Lozano JM, Viel JF, et al. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis* 2003 Apr 15;36(8):971-8.
- (88) Figueiredo-Mendes CM, Sinto S, Mello-Sampaio JL, Cardoso-Leao S, Oplustil CP, Turner P, et al. *Pseudomonas aeruginosa* clonal dissemination in Brazilian intensive care units. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005 Aug;23(7):402-5.
- (89) Browner W.S., Newman T.B., Cummings S.R., Hulley S.B. Estimando o tamanho de amostra e o poder estatístico: pontos básicos. In: Artmed Editora, editor. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 2.ed. ed. Porto Alegre: 2003. p. 83-104.