

Monitoramento clínico de terapia antimicrobiana: uma análise do perfil de resistência em um hospital universitário
Clinical monitoring of antimicrobial therapy: an analysis of the resistance profile in a university hospital
Monitorización clínica de la terapia antimicrobiana: un análisis del perfil de resistencia en un hospital universitario

Recebido: 24/09/2021 | Revisado: 04/10/2021 | Aceito: 16/10/2021 | Publicado: 20/10/2021

Thamires de Sousa Feitosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6038-120X>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: thamires.feitosa@hotmail.com

Pablo Ricardo Barbosa Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1361-4496>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: pablorbfgmail.com

Alice Lima Rosa Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1960-9647>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: alice_lima_@hotmail.com

Patrícia Caroline Machado de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0866-7235>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: patricia_caroline4@outlook.com

Fernanda Arias de Almeida Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7948-8015>

Centro Universitário UNIFACID, Brasil

E-mail: ariasfernandinha@gmail.com

Mayara Ladeira Coêlho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8084-5964>

Centro Universitário UNIFACID, Brasil

Resumo

Este estudo teve como objetivo monitorar o consumo de antimicrobianos em um Hospital Universitário, avaliando o perfil de resistência às cepas testadas, no período de 2015 a 2017. Trata-se de um estudo longitudinal, analítico, com coleta de dados retrospectiva realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, com aproximadamente 190 leitos de internação, no período de 2015 a 2017. As variáveis estudadas foram: indicadores DDD (*Defined Daily Dose*) e DOT (*Days of therapy*) e perfil de resistência dos microrganismos. Os dados secundários, foram coletados após parecer positivo do Comitê de Ética. A primeira etapa do estudo verificou a partir da lista de medicamentos no Hospital os antimicrobianos padronizados. Em seguida foram utilizados dados de controle de consumo de antimicrobianos padronizados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar com informações sobre o antimicrobiano utilizado, dose, via de administração, posologia, local de internação, dias de tratamento dos antimicrobianos e dados de relatórios gerenciais do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários. Os resultados, mostraram redução para os indicadores dose diária definida no primeiro ano, mas logo após um aumento do consumo entre os anos, elencando os antimicrobianos de uso restrito (anfotericina B lipossomal, anidulafungina, linezolida, polimixina B e tigeciclina) e o grupo dos carbapenêmicos (imipenem e meropenem). Já o DOT apresentou diminuição estatisticamente significativa durante o período em estudo. Considerando o perfil de resistência dos microrganismos aos antimicrobianos, observou-se um crescente aumento de cepas resistentes no período de 2016 a 2017. Conclui-se que com os métodos de análise de mensuração de consumo, são ferramentas que norteiam o gerenciamento do uso racional dos antimicrobianos dentro da instituição, contribuindo para o controle no perfil de resistência das principais cepas.

Palavras-chave: Antimicrobianos, Resistência bacteriana, Indicadores de consumo.

Abstract

This study aimed to monitor the consumption of antimicrobials in a University Hospital, evaluating the profile of resistance to the strains tested, in the period from 2015 to 2017.

This is a longitudinal, analytical study, with retrospective data collection carried out at the University Hospital from the Federal University of Piauí, with approximately 190 inpatient beds, in the period from 2015 to 2017. The variables studied were: DDD (Defined Daily Dose) and DOT (Days of therapy) indicators and microorganism resistance profile. Secondary data were collected after a positive opinion from the Ethics Committee. The first stage of the study verified the standardized antimicrobials from the hospital's drug list. Then, standardized antimicrobial consumption control data by the Hospital Infection Control Commission were used, with information on the antimicrobial used, dose, route of administration, dosage, hospitalization place, days of treatment of antimicrobials and data from management reports of the Application Management for University Hospitals. The results showed a reduction for the defined daily dose indicators in the first year, but soon after an increase in consumption between the years, listing the restricted use antimicrobials (liposomal amphotericin B, anidulafungin, linezolid, polymyxin B and tigecycline) and the group of carbapenems (imipenem and meropenem). The DOT, on the other hand, showed a statistically significant decrease during the study period. Considering the resistance profile of microorganisms to antimicrobials, there was a growing increase in resistant strains in the period from 2016 to 2017. It is concluded that with the analysis methods for measuring consumption, they are tools that guide the management of the rational use of antimicrobials within the institution, contributing to control the resistance profile of the main strains.

Keywords: Antimicrobials; Bacterial resistance; Consumption indicators.

Resumen

Este estudio tuvo como objetivo monitorear el consumo de antimicrobianos en un Hospital Universitario, evaluando el perfil de resistencia a las cepas ensayadas, en el período de 2015 a 2017. Se trata de un estudio longitudinal, analítico, con recogida de datos retrospectiva realizada en el Hospital Universitario de la Universidad Federal de Piauí, con aproximadamente 190 camas de hospitalización, en el período de 2015 a 2017. Las variables estudiadas fueron: indicadores DDD (dosis diaria definida) y DOT (días de terapia) y el perfil de resistencia de los microorganismos. Los datos secundarios fueron recolectados luego de una opinión positiva del Comité de Ética. La primera etapa del estudio verificó los antimicrobianos estandarizados de la lista de medicamentos del

hospital. Luego, se utilizaron datos estandarizados de control del consumo de antimicrobianos por parte de la Comisión de Control de Infecciones Hospitalarias, con información sobre el antimicrobiano utilizado, dosis, vía de administración, posología, lugar de hospitalización, días de tratamiento de antimicrobianos y datos de los informes de gestión de la Gerencia de Aplicación para Hospitales Universitarios. Los resultados mostraron una reducción para los indicadores de dosis diaria definidos en el primer año, pero poco después de un aumento en el consumo entre los años, enumerando los antimicrobianos de uso restringido (anfotericina B liposomal, anidulafungina, linezolid, polimixina B y tigeciclina) y el grupo de carbapenémicos (imipenem y meorpenem). El DOT, por otro lado, mostró una disminución estadísticamente significativa durante el período de estudio. Considerando el perfil de resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos, se observó un incremento creciente de cepas resistentes en el período de 2016 a 2017. Se concluye que con los métodos de análisis para medir el consumo, son herramientas que orientan la gestión del uso racional de antimicrobianos dentro de la institución, contribuyendo a controlar el perfil de resistencia de las principales cepas.

Palabras clave: Antimicrobianos; Resistencia bacteriana; Indicadores de consumo.

Introdução

No século 20 a descoberta de agentes antimicrobianos para a medicina clínica foi um dos maiores triunfos para a revolução do tratamento de infecção bacteriana. As drogas antimicrobianas salvaram milhões de pessoas e aliviaram o sofrimento dos pacientes. No entanto o tratamento se torna cada vez mais complexo devido ao aumento da resistência em todo o mundo (CANTAS et al., 2013; SZEKERES et al., 2017).

O aumento da resistência bacteriana a vários agentes antimicrobianos acarreta dificuldades nos cuidados terapêuticos individuais e contribui para o aumento das taxas de infecções hospitalares (SANTANA et al., 2014). O mau uso também tem contribuído para o crescente problema, que se tornou uma das ameaças mais graves para a saúde pública (CDC, 2014; LIN et al., 2016). Os antimicrobianos estão entre os fármacos mais prescritos no ambiente hospitalar, responsáveis por 20 a 50% dos gastos com medicamentos (ANDRADE et al., 2015; SANTANA et al., 2014).

Diante deste panorama, é cada vez mais urgente a necessidade de desenvolver estratégias para reduzir a incidência da multirresistência e à racionalidade do uso destes fármacos em ambientes hospitalares (WHO, 2012). Neste sentido, a Organização Mundial de Saúde preconiza métodos para mensurar o consumo de antimicrobianos como ferramentas para análise de utilização de medicamentos (JACOBY, 2008; WHO, 2017).

Adicionalmente, como forma de padronizar a quantificação de antimicrobianos utilizados, a OMS recomenda o uso da metodologia ATC/DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Doses*) e DOT (*Days of Therapy*) que permite dimensionar se o uso destes fármacos está aumentando ou regredindo (WHO, 2012). Assim, é necessário realizar pesquisas que dimensionem o uso destes fármacos de acordo com padrões internacionalmente recomendados, proporcionando a elaboração de indicadores fidedignos, que podem ser utilizados em programas de uso racional de antimicrobianos e favorecer a segurança dos pacientes.

O estudo teve como objetivo geral monitorar o consumo de antimicrobianos em um Hospital Universitário, avaliando o consumo e perfil de resistência às cepas testadas, no período de 2015 a 2017. E apresenta como objetivos específicos verificar a padronização de antimicrobianos no Hospital Universitário; descrever o consumo de antimicrobianos através dos indicadores ATC/DDD e DOT e caracterizar o perfil de resistência de microrganismos aos antimicrobianos no Hospital.

Metodologia

Trata-se de um estudo longitudinal, analítico, com coleta de dados retrospectiva, realizado em um Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí com aproximadamente 190 leitos de internação (175 na Unidade de Internação e 15 na Unidade de Terapia Intensiva), no período de 2015 a 2017. As variáveis estudadas foram: Indicadores DDD e DOT e perfil de resistência dos microrganismos.

Os dados secundários foram coletados em três etapas. A primeira verificou a partir da lista de medicamentos no Hospital os antimicrobianos padronizados no período em estudo. Foram analisados 25 agentes (22 antimicrobianos e 3 antifúngicos), para as apresentações de via oral (VO) e parenteral. Em seguida foram utilizados dados secundários contidos em uma tabela de controle de consumo de antimicrobianos

padronizada pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) com informações sobre o antimicrobiano utilizado, dose, via de administração, posologia, local de caixa internação, dias de tratamento dos antimicrobianos e dados de relatórios gerenciais do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU).

De acordo com a metodologia da Organização Mundial de Saúde (OMS), foram calculados o consumo dos indicadores Doses Diárias Definidas (DDD) por 1000 pacientes-dias que foi realizado um levantamento da quantidade consumida, em gramas, de cada medicamento, dividido pela DDD padrão segundo a versão 2016 do sistema ATC/DDD. Em seguida dividido pelo número de pacientes-dia e multiplicado por 1000 utilizando a seguinte fórmula:

$$DDD = \frac{A}{B} \times 1.000$$

P

Com: A = Quantidade total de antimicrobiano utilizado expresso em gramas; B = Dose diária padrão estabelecida para o medicamento em gramas; P = Pacientes-dia no período observado. Para o cálculo de Dias de Tratamento (DOTs) por 1000 pacientes-dia foi a partir da soma de dias de tratamento dos antimicrobianos dividido pelo número de pacientes-dia e multiplicado por 1000, como mostra a fórmula a seguir:

$$DOT = \frac{A}{P} \times 1.000$$

Com: A = Soma total de dias de uso do(s) respectivo(s) antimicrobiano(s) utilizado(s); P = Paciente-dia no período observado e por último caracterizou-se o perfil de resistência dos microrganismos aos antimicrobianos no período por meio de busca ativa diária pelo serviço de Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) onde coletam os dados nas Unidades de Internação dos pacientes, revisando os prontuários, registros médicos, de enfermagem e multiprofissional, além de exames laboratoriais, com ênfase em resultados das culturas de antibiogramas em diferentes sítios suspeitos de infecção relacionadas à assistência à saúde (IRAS).

As análises dessas culturas provenientes de pacientes com IRAS foram realizadas no Laboratório Central de Saúde Pública do Piauí (LACEN-PI), mas a partir do mês de novembro de 2017 começaram a ser realizadas no Hospital Universitário em estudo. Os

dados foram tabulados no Microsoft Excel e posteriormente analisados utilizando o programa R Software (Licença Pública Geral GNU Geral da Software Foundation), especificamente o pacote R (versão 3.4.2). Para a análise estatística foi utilizado o teste t e a significância estatística foi verificada com o valor de $p \leq 0,05$ considerado estatisticamente significativos com intervalo de confiança 95%.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da referida instituição, por meio da Plataforma Brasil, sob o número de Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 76739517.6.0000.5214.

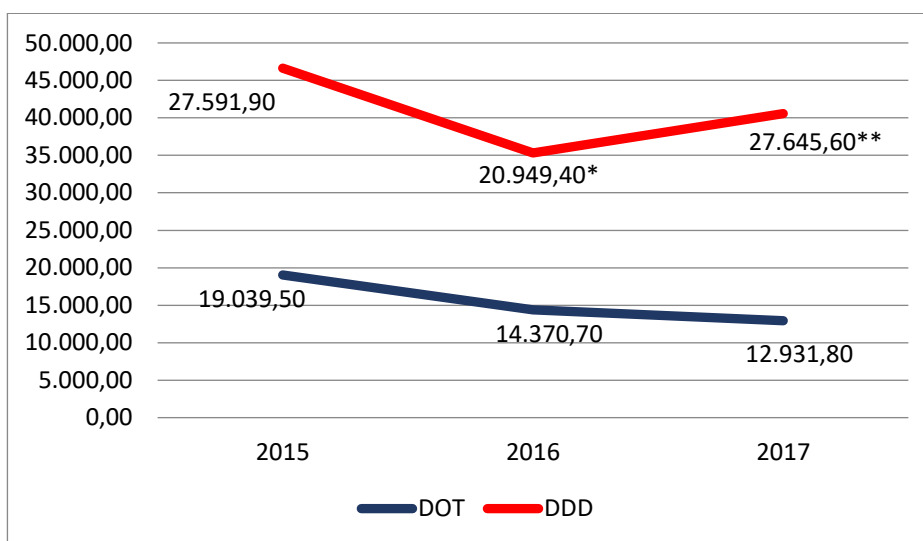
Resultados

Os antimicrobianos são substâncias que atuam inibindo o crescimento e combatendo as bactérias ou fungos. Diante disso, a resistência aos antimicrobianos está aumentando devido ao seu uso indiscriminado desses fármacos. Em geral, as organizações de saúde e a comunidade científica vêm lançando métodos para incentivar o uso racional dos antimicrobianos.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza a monitorização do uso dos antimicrobianos e da resistência bacteriana para mensurar o seu consumo através dos indicadores ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Doses) e DOT (Days of Therapy) por 1.000 pacientes dia (WHO, 2012). Bem como a Gerência de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES/ANVISA) por meio da NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/Anvisa N° 01/2021 estabeleceu a realização do monitoramento nacional do consumo de antimicrobianos (BRASIL, 2017).

Para tanto, neste estudo para o monitoramento da terapia antimicrobiana analisou-se através do teste t, os indicadores de consumo expressos em DOT e DDD dos antimicrobianos em um hospital universitário no período de 2015 a 2017 (Figura 1).

Figura 1 - Indicadores de consumo expressos em DOT e DDD de todos os antimicrobianos em estudo no período de 2015 a 2017 em um Hospital Universitário.



Legenda: A análise estatística foi baseada no teste t, que mostrou diferenças estatisticamente significativas para os indicadores: O DDD entre 2015 e 2016 apresentou uma diminuição estatisticamente significativa ($p=0,0035$)*, já entre 2016 e 2017 observou um aumento estatisticamente significativa ($p=0,04101$)***. Para o DOT teve uma diminuição estatisticamente significativa a cada ano ($p<0,05$).

Conforme mostra a figura 1, os valores de DDD total diminuíram em 2015 (27.591,90 DDD/1000 pacientes-dias) para 2016 (20.949,40 DDD/1000 pacientes-dias), mas logo após houve um aumento no consumo de 2016 para 2017 (27.645,60 DDD/1000 pacientes-dias). E para os valores do DOT total, notou-se uma diminuição a cada ano, sendo de 19.039,50 DDD/1000 pacientes-dias em 2015, 14.370,70 DDD/1000 pacientes-dias em 2016 e 12.931,80 DDD/1000 pacientes-dias em 2017. Assim, observou-se que apesar do aumento no consumo dos antimicrobianos, o hospital teve uma diminuição nos dias de tratamento.

Segundo Momattin e seus colaboradores (2017), em seu estudo realizado em 2013, 2014 e 2015 na Arábia Saudita, apesar dos seus valores mais expressivos, os valores para o DDD total houve uma diminuição e logo após um aumento estatisticamente significativo no consumo dos antimicrobianos, da mesma forma como o presente estudo. Já para os valores de DOT observou-se um aumento estatisticamente significativo durante os anos, diferente do atual estudo.

A seguir na Tabela 1 está exposta a relação de consumo dos antimicrobianos padronizados no hospital universitário, expressos através dos indicadores DDD e DOT

por 1000 pacientes-dia durante o período em estudo.

Tabela 1. Relação de consumo de antimicrobianos em um Hospital Universitário, expressos em DDD/1000 pacientes-dia e DOT/1000 pacientes-dia no período de 2015, 2016 e 2017.

Antimicrobianos	2015		2016		2017	
	DDD	DOT	DDD	DOT	DDD	DOT
Amicacina	362,3	373,4	436,2	363,2	214,6	144,1
Anfotericina B	0,3	162	0,1	28,9	0,3	166,0
Anfotericina B lipossomal	0,0	7,3	0,0	0,0	0,0	16,3
Anidulafungina	48,1	43,8	235,4	205,5	503,4	239,5
Azitromicina IV	234,1	102,6	39	38,7	39,1	34,3
Azitromicina VO	160,7	117,3	63,4	32,7	133,8	54,7
Cefalotina	209,7	218,1	183,1	166,5	148,8	136,9
Cefazolina	466,6	389,1	241,8	179,1	688,5	758,0
Cefepime	1.281,3	527,5	1.447,4	618,3	2.049,4	606,8
Ceftazidima	691,2	614,8	582,8	450,8	230,3	143,0
Ceftriaxona	1.141,7	985,1	838,9	720,7	1.207,8	780,9
Ciprofloxacino IV	2.607,2	1.460,3	1.654,8	867	1.667,0	919,4
Ciprofloxacino VO	233,1	275,1	252,4	192,6	159,6	208,8
Claritromicina IV	77,4	79,5	109,4	104,2	76,2	41,6
Claritromicina VO	54,9	27,9	88,9	14,3	115,2	48,6
Clindamicina IV	725,8	506,4	397	341,1	497,1	326,6
Clindamicina VO	1,3	4,4	0,0	0,0	0,0	0,0
Fluconazol IV	1.913,4	1.167,9	1.555	773,1	949,5	410,4
Fluconazol VO	68,9	86,5	32,4	40,8	44,6	68,3
Gentamicina	115,7	123	59,6	81,5	113,6	74,5
Imipenem+Cilastatina	1.263,5	1.097,1	1.647,9	1.357,6	976,3	697,6
Levofloxacino IV	262,9	185,8	413,8	295	198,2	76,4
Levofloxacino VO	64,4	63	72,7	76,5	31,3	26,6
Linezolida	437,9	370,7	126,2	127	545,5	324,3

Meropenem	5.810,2	2.518,8	3.743,4	1.817,5	6.763,9	1.594,7
Metronidazol IV	1.266,2	1.355,8	1.081,9	981,1	1.234,2	997,1
Metronidazol VO	374,1	526,6	199,9	260,2	372,8	295,1
Oxacilina	2.899,1	492,9	1.416,7	248,2	1.599,3	243,9
Piperacilina +						
Tazobactam	1.557,5	1.272	1.664,1	1.159	2.657,0	1.371,9
Polimixina B	588,5	1.152,5	101,2	856,8	1.535,6	583,1
Teicoplanina	380,5	256,7	114	78,8	8,0	5,2
Tigeciclina	279,7	235,6	152,1	126,2	133,8	48,2
Vancomicina	2.013,7	2.240,0	1.997,9	1.767,8	2.750,9	1.489,0
TOTAL	27.592	19.040	20.949	14.371	27.646	12.932

Legenda: A análise estatística foi baseada no teste t, que notou-se diferenças estatisticamente significativas para a relação dos indicadores DDD e DOT durante os anos 2015 ($p=0,02634$), 2016 ($p=0,008935$) e 2017 ($p=0,006029$).

A relação de consumo dos antimicrobianos entre os indicadores DDD e DOT nos anos de 2015, 2016 e 2017 apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Entretanto esta relação mostra a importância em se ter um método que reconheça essas alterações no consumo, como o método DDD, e um método independente da dosagem, como o método DOT, para uma melhor mensuração do consumo de antimicrobianos dentro de um ambiente hospitalar (POLK et al., 2007).

Dessa forma, a dose diária definida não reflete necessariamente a dose diária recomendada ou prescrita. Pois, as doses para os pacientes individuais e grupos de pacientes geralmente diferem e necessariamente devem ser baseadas em características individuais (MOMATTIN, 2017; POLK et al., 2007). Além disso, podem usar doses adequadamente mais altas quando necessário, como em pacientes obesos ou com infecções do sistema nervoso central e dosagens reduzidas para disfunção renal que irá subestimar a exposição antimicrobiana (MORRIS, 2014).

A mensuração dos indicadores de consumo DDD e DOT auxiliam no monitoramento terapêutico desses antimicrobianos. Assim, vale ressaltar que o referido hospital possui uma CCIH atuante, a qual tem por finalidade controlar o uso dos antimicrobianos por meio de uma Ficha de Solicitação de Antimicrobiano (Apêndice B)

que somente após a sua avaliação e liberação, o farmacêutico dispensa o antimicrobiano para continuidade do tratamento. Além disso, os antimicrobianos (anfotericina B lipossomal, anidulafungina, linezolida, polimixina B e tigeciclina) elencados pela Comissão de CCIH por serem de alto custo e utilizados como últimas alternativas terapêuticas o controle é mais rigoroso, sendo liberado desde a primeira dose somente depois do parecer da CCIH (ONZI et al., 2011; VASCONCELOS et al., 2015).

Para tanto, conforme a figura anterior, o consumo dos antimicrobianos de uso restrito expressos através dos indicadores apresentaram aumento durante o período analisado, já a tigeciclina observou-se uma diminuição no seu consumo. Este aumento torna-se importante principalmente por serem medicamentos de alto custo e utilizados como uma das últimas opções terapêuticas. Dessa forma, conservar os seus usos é um dos meios de impedir que os pacientes fiquem sem alternativas para os tratamentos de infecções com resistência microbiana aos outros antimicrobianos. Visto que a disseminação desta resistência é ampla e a disponibilidade de novos fármacos antimicrobianos é limitada (VASCONCELOS et al., 2015).

Frente a realidade de consumo deste hospital em estudo, um outro grupo de antimicrobianos que chamou atenção, foi o grupo dos carbapenêmicos composto pelo imipenem e o meropenem. Assim, para o imipenem observou-se um aumento e logo após diminuição nos anos de 2015, 2016 e 2017 respectivamente, tanto para dose diária definida (1.263,5 DDD/1000 pacientes-dia; 1.647,9 DDD/1000 pacientes-dia e 976,3 DDD/1000 pacientes-dia) quanto para os dias de tratamento (1.097,1 DOT/1000 pacientes-dia; 1.357,6 DOT/1000 pacientes-dia e 697,6 DOT/1000 pacientes-dia). Já para o meropenem houve uma diminuição e logo após um aumento no DDD (5.810,2 DDD/1000 pacientes-dia; 3.743,4 DDD/1000 pacientes-dia e 6.763,9 DDD/1000 pacientes-dia) enquanto para o DOT teve uma diminuição durante os anos (2.518,8 DOT/1000 pacientes-dia 1.817,5 DOT/1000 pacientes-dia e 1.594,7 DOT/1000 pacientes-dia).

Perante as oscilações no consumo destes antimicrobianos, observou-se que houve uma diminuição do uso de imipenem e aumento do uso de meropenem. Situação bastante preocupante, visto que o meropenem não deve ser rotineiramente utilizado como tratamento de primeira linha, ao menos que se trate de organismos resistentes a vários fármacos conhecidos que são sensíveis a estes agentes (SOUSA et al, 2014). Já com

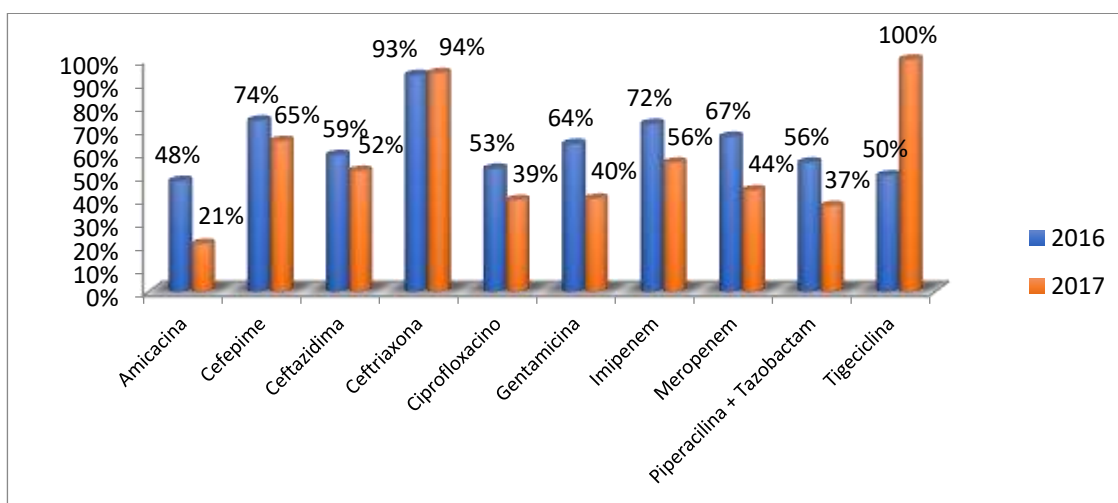
relação aos dias de tratamentos no presente estudo, demonstraram uma diminuição ao longo dos anos, podendo ser justificada como ponto positivo a otimização nos dias de terapia antimicrobiana para os pacientes.

O ambiente hospitalar participa como selecionador de microrganismos resistentes, devido ao uso contínuo de antimicrobianos, por apresentar indivíduos susceptíveis à infecção e inúmeros procedimentos invasivos (KIDD et al., 2017). Assim, as infecções relacionadas à saúde estão associadas ao aumento da mortalidade, estadias hospitalares mais longas e aumento nos custos de tratamento. Os indicadores de consumo subsidiam o gerenciamento racional dos antimicrobianos quando achados dados epidemiológicos da população bacteriana. (MARTIN-LOECHES et al., 2015). Contudo, este estudo analisou o perfil de resistência dos cinco patógenos isolados (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *Escherichia coli*, *Enterococcus* sp. e *Acinetobacter* sp.) nos anos 2016 e 2017 em um Hospital Universitário.

Pseudomonas aeruginosa é um patógeno humano oportunista que causa uma ampla gama de infecções agudas, crônicas e graves. O surgimento de espécies multiresistentes tornou-se um problema sério de saúde nos países em desenvolvimento (RAO et al., 2017).

A Figura 2, demonstra que a porcentagem de resistência da tigeciclina apresentou um aumento de 2016 (50%) para 2017 (100%) e a ceftriaxona manteve seu nível resistência entre 93,0% (2016) e 94,0% (2017) e os demais antimicrobianos analisados, o perfil de resistência diminuiu durante os anos.

Figura 2. Perfil de resistência de *Pseudomonas aeruginosa* aos antimicrobianos testados nos anos 2016 e 2017 em um Hospital Universitário.

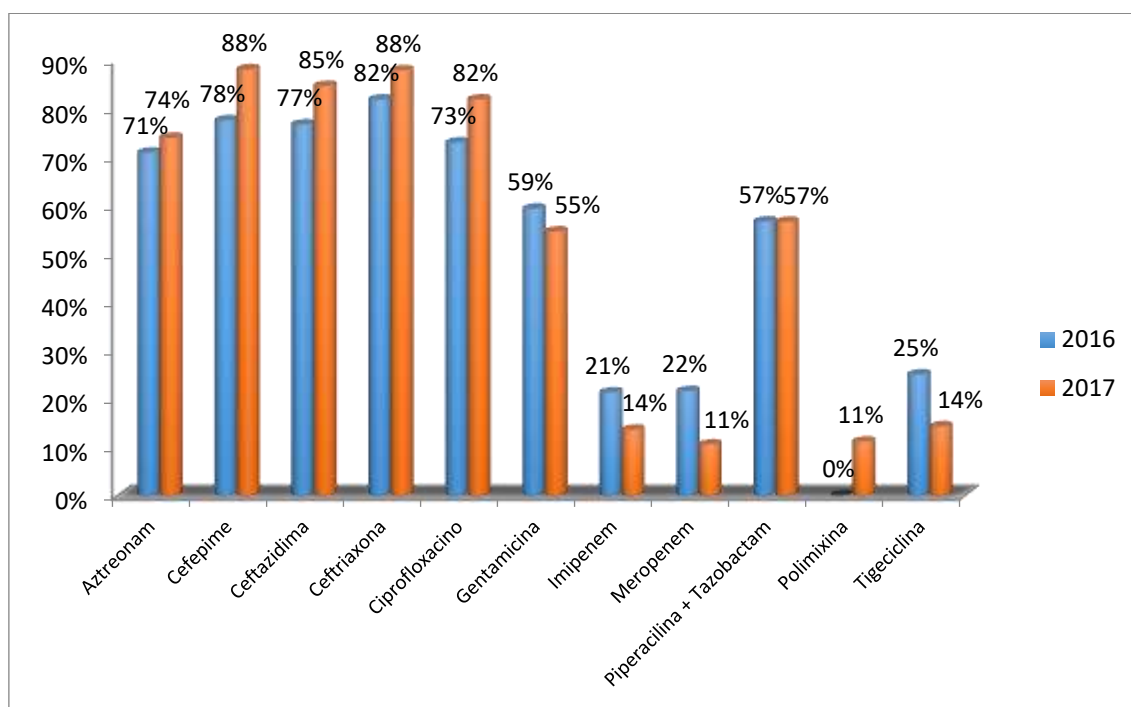


Legenda: Em 2016 (n=31) e 2017(n=38).

A diminuição no perfil de resistência de *P. aeruginosa* a maioria dos antimicrobianos testados mostra como ponto positivo ao hospital, pois esse microrganismo pode apresentar resistência natural ou adquirida a grande número de antibióticos utilizados na prática clínica. Neste sentido, os dados encontrados neste estudo corroboram com Djordjevic e seus colaboradores (2017), em que mostraram o perfil de resistência de *P. aeruginosa* a todos os antimicrobianos (cefalosporinas, carbapenêmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e piperacilina / tazobactam) testados foram menores em 2015, em comparação com o primeiro ano (2011) de observação.

O patógeno *Klebsiella pneumoniae* é um microrganismo multirresistente identificado como uma ameaça urgente para a saúde humana e acometem principalmente neonatos, idosos e indivíduos imunocomprometidos. Contudo, também é responsável por um número significativo de infecções adquiridas na comunidade, incluindo pneumonia e sepse (KIDD et al., 2017). O seu perfil de resistência encontrados aos antimicrobianos testados no estudo estão expostos na (Figura 3).

Figura 3. Perfil de resistência de *Klebsiella sp.* aos antimicrobianos testados nos anos 2016 e 2017 em um Hospital Universitário.



Legenda: Em 2016 (n=55) e 2017 (n=70).

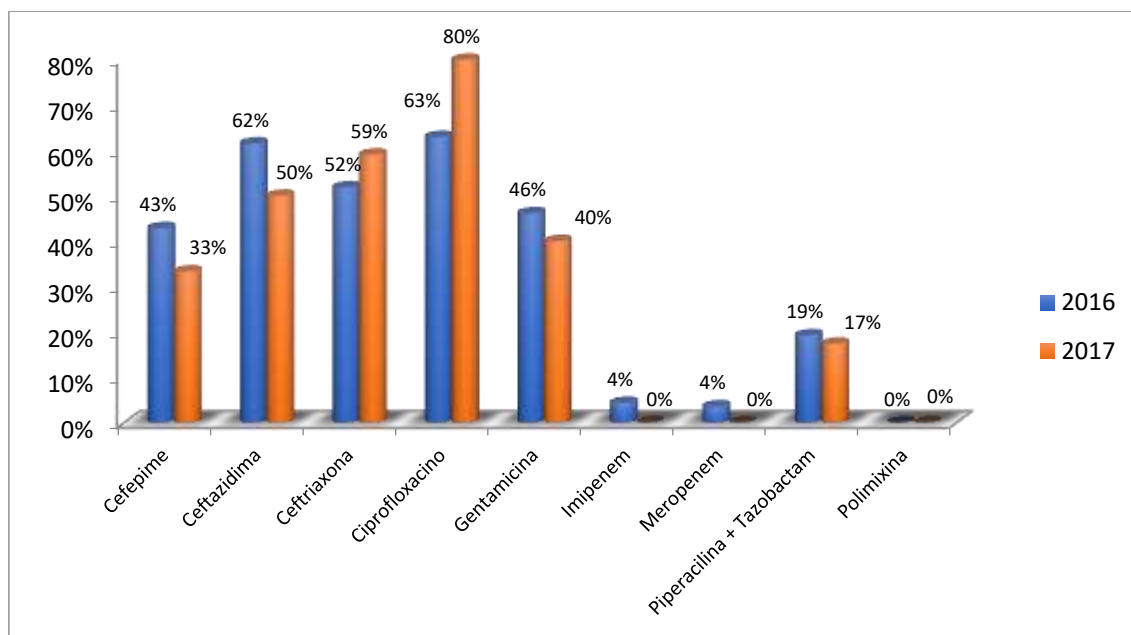
Diante do exposto na figura 3, houve aumento na resistência para os antimicrobianos que foram observados para aztreonam (70% a 73%), cefepime (77% a 88%), ceftazidima (76% a 84%), ceftriaxona (81% a 87%), ciprofloxacino (72% a 81%) e polimixinas (0% a 11%). Enquanto houve redução no percentual de resistência para gentamicina, imipenem, meropenem e tigeciclina.

Vale destacar o aumento de resistência desta cepa à polimixina por tratar-se de uma das últimas opções de tratamento para essa infecção, causadas por gram negativas resistentes. Apesar de apresentar como efeitos adversos a nefrotoxicidade e neurotoxicidade, a Polimixina B está entre as drogas mais recentes usadas, em pacientes infectados em hospitais, que possuem a capacidade de sensibilizar, de forma satisfatória, os bacilos de *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemases e *Escherichia coli* com ação bactericida atuando na membrana externa e citoplasmática. Esse uso frequente é devido à disseminação de bacilos gram negativos resistentes aos principais fármacos, como Imipenem e outros carbapenêmicos (SANCHEZ et al., 2013; GASPAR et al., 2015).

Escherichia coli é uma bactéria gram-negativa, da família das enterobactérias, normalmente encontrada no solo e na água, e habitante do intestino humano e animal.

Algumas cepas são patogênicas, causadoras de infecções, inclusive sepse. São as mais aplicadas em infecções do trato urinário (DINIZ e SANTOS, 2017). Assim, como mostra a figura 4, os antimicrobianos testados a esta cepa no presente estudo.

Figura 4. Perfil de resistência de *Escherichia coli* aos antimicrobianos testados nos anos 2016 e 2017 em um Hospital Universitário.

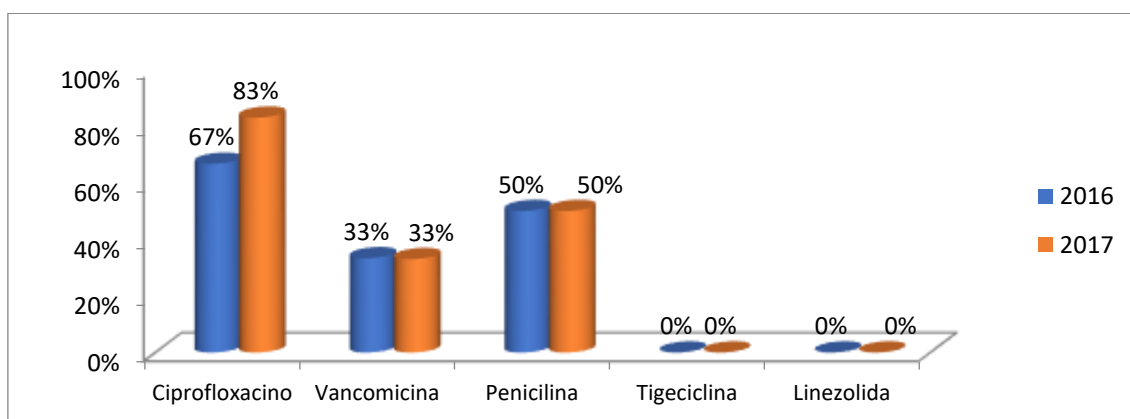


Legenda: Em 2016 (n=28) e 2017 (n=23).

Conforme a figura 4 observa-se que em relação ao comportamento de *Escherichia coli* frente aos antimicrobianos analisados, o ciprofloxacino apresentou um importante aumento no percentual de resistência. Este aumento da resistência pode ser justificado pelo seu uso excessivo no hospital de forma empírica. Resultado semelhante também encontrado no estudo realizado por Diniz e Santos (2017), com 56,81% das cepas avaliadas mostraram-se resistente a ciprofloxacino.

Os *Enterococcus sp.* são microrganismos comensais do trato intestinal de seres humanos e animais, comumente encontrados como membros das microbiotas do trato geniturinário, trato gastrointestinal e da cavidade oral. Por outro lado, podem causar uma variedade de infecções oportunistas, dentre as quais se destacam as do trato urinário, bacteremias, endocardites, feridas cirúrgicas e crônicas, incluindo úlceras de decúbito (TEIXEIRA et al., 2011) (Figura 5).

Figura 5. Perfil de resistência de *Enterococcus* sp. aos antimicrobianos testados nos anos 2016 e 2017 em um Hospital Universitário.

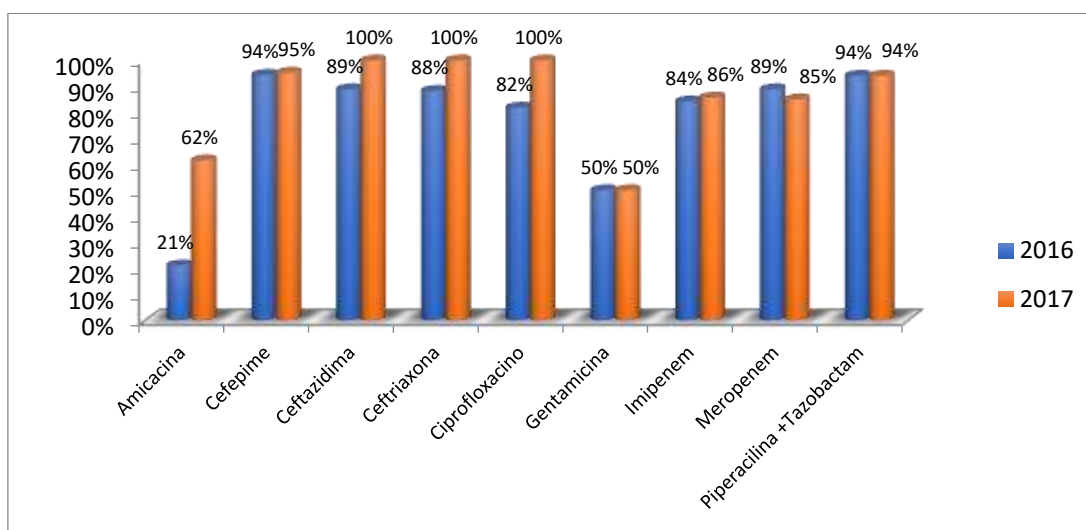


Legenda: Em 2016 (n=13) e 2017 (n=16).

Observou-se na figura 5 um aumento da resistência a ciprofloxacino em 2016 (67%) para 2017 (83%) e para penicilinas (50%) e vancomicina (33%) não mostraram variação no período em estudo. Dados que corroboram com este estudo foram encontrados por Miranda e seus colaboradores (2016), em que penicilinas, ciprofloxacino e vancomicina apresentaram aumento na sua resistência.

A emergência mundial de cepas de *Acinetobacter* multirresistentes tem se tornado um problema de saúde pública, pois resulta na redução da disponibilidade de antimicrobiano com atividade contra este patógeno (VIEIRA E PICOLI, 2015). Na figura 6, mostra os antimicrobianos testados a esse microrganismo.

Figura 6 - Perfil de resistência de *Acinetobacter* sp. aos antimicrobianos testados nos anos 2016 e 2017 em um Hospital Universitário.



Legenda: Em 2016 (n=19) e 2017 (n=22).

Os antimicrobianos testados apresentaram um alto percentual de resistência durante o período avaliado. Desse modo, apesar da pouca quantidade de cepas analisadas o aumento da resistência dos antimicrobianos a esse microrganismo torna-se um dado preocupante, principalmente pela diminuição de alternativas terapêuticas contra este patógeno.

Em um estudo com resultados semelhantes, Dent e seus colaboradores (2010), descobriram que quase metade de todos os isolados de *Acinetobacter* spp (46%) mostraram-se resistentes a alguns antimicrobianos comumente usados, incluindo aminoglicosídeos, cefalosporinas, carbapenêmicos, penicilinas e quinolonas, e foram observadas resistências múltiplas em 72 % dos isolados resistentes.

O trabalho de Djordjevic e colaboradores (2017), apresentou dados contrários a este estudo, já que os isolados de *Acinetobacter* spp. apresentaram menor resistência em 2015 do que em 2011 para os grupos das cefalosporinas, carbapenêmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e piperacilina/tazobactam. Para tanto, as intervenções realizadas através do monitoramento de resistência e notificação aos prescritores levaram à recuperação da susceptibilidade do patógeno à maioria dos antimicrobianos testados.

Considerações Finais

O monitoramento das culturas diárias e relatórios de consumo dos antimicrobianos são relevantes para nortear decisão racional da terapia antimicrobiana. Contudo, a falta de testes laboratoriais centrais, a variedade de métodos de testes utilizados e a demora do retorno dos resultados dificultam uma decisão médica clínica mais rápida e precisa.

Os resultados do estudo indicaram, através do monitoramento dos indicadores DDD, que o consumo dos antimicrobianos padronizados no hospital aumentou durante no período pesquisado. Na análise do DOT geral, apresentou-se uma diminuição nos dias de tratamento quanto aos antimicrobianos estudados. Observou-se ainda que as cepas analisadas apresentaram um aumento no perfil de resistência aos antimicrobianos. Tal aumento também pode refletir nas altas porcentagens de cepas resistentes aos antimicrobianos, como encontrados no presente estudo.

Conclui-se que com os métodos de análise de mensuração de consumo são ferramentas que norteiam o gerenciamento do uso racional dos antimicrobianos dentro da instituição, o que contribui para o controle no perfil de resistência das principais cepas.

Referências

NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/Anvisa Nº 01/2021 Notificação dos Indicadores Nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência Microbiana (RM) 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt.br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-01-2021-formularios-iras-2021_atualizacao.pdf. Acessado em: 24 de setembro 2021.

ALMEIDA, R. C; MIRANDA, C. V; The importance of pharmaceutical in dispensing and control of medicines classified as antimicrobials. RSM – Revista Saúde Multidisciplinar 7ª Ed, 2020.1;

CANTAS, L; SHAH, S. Q. A.; CAVACO, L. M.; MANAIA, C. M.; WALSH, F.; POPOWSKA, M.; GARELICK, H.; BÜRGMANN, H.; SØRUM, H. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. Front Microbiol.; v. 4, artg. 96, Maio, 2013.

SZEKERES, E; BARICZ, A.; CHIRIAC, C. M.; FARKAS, A.; OPRIS, O.; SORAN, M. L.; ANDREI, A. S.; RUDI, K.; BALCAZAR, J. L.; DRAGOS, N.; COMAN, C.

Abundance of antibiotics, antibiotic resistance genes and bacterial community composition in wastewater effluents from different Romanian hospitals. *Environmental Pollution*, v. 225, p. 304-315, 2017.

SANTANA, R. S.; VIANA, A. de C.; SANTIAGO, J. da S; MENEZES, M. S.; LOBO, I. M. F.; MARCELLINI, P. S. Consequências do uso excessivo de antimicrobianos no pós-operatório: o contexto de um hospital público. *Rev. Col. Bras. Cir.* v. 41, n. 3, p. 149-154, 2014.

Centers for disease control and prevention (CDC). Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Acesso em: 16 de Abril de 2017. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>>

LIN, H.; DYAR, O. J.; KLINTZ, S. R.; ZHANG, J.; TOMSON, G. R.; HAO, M.; LUNDBORG, C. S. I. Trends and patterns of antibiotic consumption in Shanghai municipality, China: a 6 year surveillance with sales records, 2009–14. *J Antimicrob Chemother*, v. 71, p. 1723–1729, 2016.

ANDRADE, N. M. P.; NAGM, L.; MIRANDA, L. das N.; MOREIRA, A. A. M.; BERROCA, T. G.; SANTOS, D. C dos; SOUZA, E. C. de; ALAMO, L. D. Impacto financeiro decorrente do uso racional de antimicrobianos associado a melhorias no processo de liberação dos resultados microbiológicos. *Boletim gerenciamento de risco*, v. 18, edição 1, jul., 2015. Acesso em: 15 de Jan. de 2017. Disponível em: <http://www.hgis.org.br/docs/noticias/sentinelas_impacto_financeiro.pdf>

World Health Organization – WHO. The evolving threat of antimicrobial resistance options for action. 2012. Acesso em: 25 de abril de 2017. Disponível em: <http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html>

JACOBY, T. S. Associação entre consumo de antimicrobianos e multirresistência bacteriana em centro de Terapia Intensiva de Hospital Universitário Brasileiro, 2004-2006. 2008. 104f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

World Health Organization – WHO. Antimicrobial resistance: translating political commitment into national action. *Boletim da Organização Mundial da Saúde*, v. 95, p. 242, 2017. Acesso em: 25 de Março de 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/volumes/95/4/17-191890/en/>>

COLLADO, R.; LOSA, J. E.; ÁLVARO, E. A.; TOTO, P.; MORENO, L.; PÉREZ, M. Evaluación del consumo de antimicrobianos mediante DDD/100 estancias versus DDD/100 altas en la implantación de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos. *Rev Esp Quimioter*, v. 28, n. 6, p. 317-321, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2616, 12 de maio de 1998. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Poder Executivo, Brasília, DF, 13 mai. 1998. Acesso

em: 05 de abril de 2017. Disponível em:

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html>.

MOMATTIN, H.; AL-ALIB, A. Y.; MOHAMMEDA, K.; AL-TAWFIQC, J. Benchmarking of antibiotic usage: An adjustment to reflect antibiotic stewardship program outcome in a hospital in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*, Agost, 2017. Acesso em: 15 de dezembro de 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28864362>>

POLK, R. E.; FOX, C.; MAHONEY, A.; LETCAVAGE, J.; MACDOUGALL, C. Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy. *Clin. Infect. Dis.* v. 44, p. 664-670, 2007.

MORRIS, A. M. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis*, v.6, n.2, p.101-112, 2014. Acesso em 10 de janeiro de 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25999798>>

ONZI, P. de S.; HOFFMAN, S. P.; CAMARGO, A. L. Avaliação do consumo de antimicrobianos injetáveis de um hospital privado no ano de 2009. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*. v.2, n.2, p.20-25, mai./ago, 2011.

VASCONCELOS, D.V., et al. O uso de antimicrobianos no âmbito hospitalar e as atribuições do farmacêutico na Comissão De Controle Infecção Hospitalar (CCIH). *Rev. Elet. de Ciênc. Hum. Saúd. e Tecn.* v. 8, n. 2, 2015.

SOUSA, D. C. P.; OLIVEIRA, A. DE L.; LIMA, H. S. M.; GURGEL, T. L.; FARIAS, A. A. Estudo da utilização do meropenem no hospital universitário alcides carneiro – HUAC. 2014.

KIDD, T. J.; MILLS, G.; SÁ-PESSOA, J.; DUMIGAN, A.; FRANK, C. G.; INSUA, J. L.; INGRAM, R.; HOBLEY, L.; BENGOCHEA, J. A. A *Klebsiella pneumoniae* antibiotic resistance mechanism that subdues host defences and promotes virulence. *EMBO Molec. Med.*, V. 9, N. 4, 2017.

MARTIN-LOECHES I.; TORRES A.; RINAUDO M.; TERRANEO S.; de ROSA F.; RAMIREZ P.; DIAZ E.; FERNÁNDEZ-BARAT L.; LI BASSI G. L.; FERRER M. Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms. *J Infect.* V.70, N.3, P.213-22, 2015.

DJORDJEVIC, Z. M.; FOLIC, M. M.; JANKOVIC, S. M. Influence of regular reporting on local *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. sensitivity to antibiotics on consumption of antibiotics and resistance patterns. *J Clin Pharm Ther*, v.42, n.5, p.585-590, oct, 2017.

GASPAR, G. G.; BELLISSIMO-RODRIGUES, F.; ANDRADE, L. N. D.; DARINI, A. L.; MARTINEZ, R. Induction and nosocomial dissemination of carbapenem and polymyxinresistant *Klebsiella pneumoniae*. Ver. da Soc. Bras. de Med. Trop., v.48, n. 4, p. 483-487, jul-ago, 2015.

DINIZ, A. M. M.; SANTOS, R. M. C. *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacina em pacientes internados em hospital universitário de Manaus, 2015. R Epid. Cont. Infec., Santa Cruz do Sul, V.7, N.1, P.20-24, 2017.

SANCHEZ, G. V.; MASTER, R. N.; CLARK, R. B.; FYYAZ, M.; DUVVURI, P.; EKTA, G.; BORDON, J. *Klebsiella pneumoniae* Antimicrobial Drug Resistance, United States, 1998–2010. Emerg Infect Dis. v.19, n.1, p.133-6, Jan 2013.

TEIXEIRA, L.M.; CARVALHO, M.G.; SCHEWMAKER, P.L.; FACKLAM, R.R. *Enterococcus*. In: LANDRY, J.H.; WARNOCK, M.L.; D.W. Manual of Clinical Microbiology. Edited by VERSALOVIC American Society for Microbiology, Washington, D.C. 350-364, 2011.

MIRANDA, M. M.; SIMÕES, A. C. A.; teixeira, c. D. Resistência a antimicrobianos em cepas de *Enterococcus* spp. Isoladas da uti de um hospital de cachoeiro de itapemirim – ES. Rev. univap, v. 22, n. 40, 2016.

VIEIRA, P. B.; PICOLI, S. U. *Acinetobacter baumannii* Multirresistente: Aspectos Clínicos e Epidemiológicos. R bras ci Saúde, V.19, N.2, P.151-156, 2015.

DENT, L. L., MARSHALL, D. R., PRATAP, S. e HULETTE, R. B. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. BMC Infect Dis. V.10, p.196, 2010.